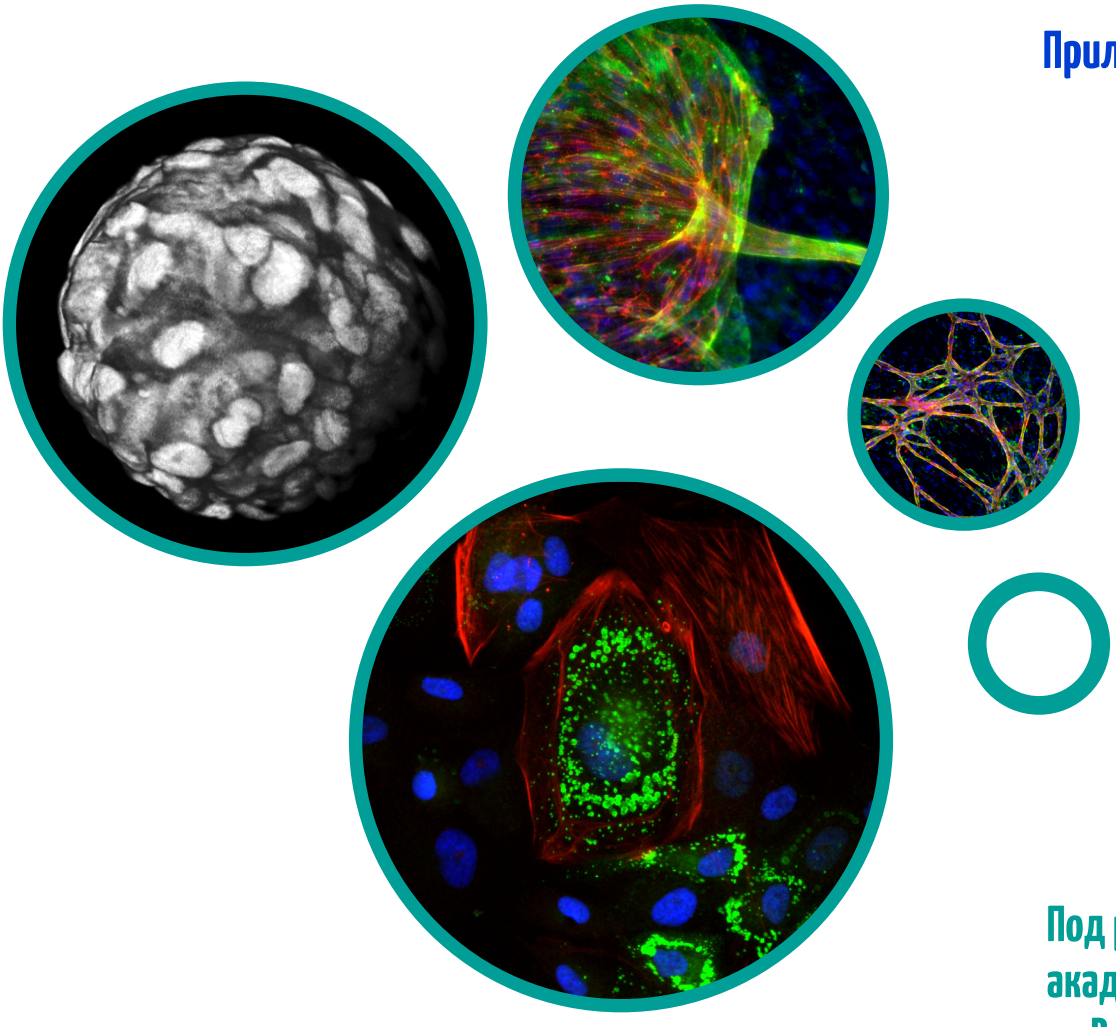
TISSUE AND ORGAN REGENERATION

РЕГЕНЕРАЦИЯ органов и тканей

Регенеративная биомедицина Евразии

3

Том (Vol.) 4
2026
Приложение 1



Под редакцией
академика РАН
В.А. Ткачука

ОБЩЕСТВО
РЕГЕНЕРАТИВНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ISSN 2949-5938

СБОРНИК ТЕЗИСОВ VII НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА ПО РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

19–20 ноября 2026 года

ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ

Председатель программного комитета:

Ткачук Всеволод Арсеньевич, МОО «Общество регенеративной медицины», МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова

Члены программного комитета:

Астрелина Татьяна Алексеевна, ГНЦ РФ – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России

Белоусов Всеволод Вадимович, Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России

Воронцова Мария Владимировна, МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова

Воротеляк Екатерина Андреевна, Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН

Гусев Олег Александрович, ООО «Лифт Центр»

Деев Роман Вадимович, НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына

Еремин Илья Игоревич, ГНЦ РФ — Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского

Ефименко Анастасия Юрьевна, МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова

Косенко Валентина Владимировна, Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России

Лагарькова Мария Андреевна, ФНКЦ физико-химической медицины имени Ю.М. Лопухина ФМБА России

Масчан Михаил Александрович, НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева Минздрава России

Парфенова Елена Викторовна, НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова Минздрава России

Томилин Алексей Николаевич, Институт цитологии РАН

Секретарь программного комитета:

Тарасова Елена Владимировна, МНОИ МГУ им. М.В. Ломоносова

Научный редактор сборника:

Ткачук Всеволод Арсеньевич, МОО «Общество регенеративной медицины», МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова

Редактор сборника:

Макаревич Павел Игоревич, МНОИ МГУ имени М.В. Ломоносова

Для цитирования:	Регенерация органов и тканей, том 4, выпуск 3, приложение, 2026. https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril
Префикс DOI	https://doi.org/10.60043
ISSN	2949-5938
Свидетельство о регистрации средства массовой информации	Серия Эл № ФС77-83582 от 13 июля 2022 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Учредитель, издатель, редакция	Межрегиональная общественная организация «Общество регенеративной медицины» (ОГРН 1187700008165)
Адрес	119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, к. 1
Телефон редакции	+7 (965) 110-32-91
Сайт	https://regmed-journal.ru/
e-mail	journal@regmedru.com
Выход в свет	16.11.2026
Копирайт	© Межрегиональная общественная организация «Общество регенеративной медицины», оформление, 2026
Журнал открыт для ознакомления на сайте	https://regmed-journal.ru
Цена	распространяется бесплатно
Условия распространения материалов:	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
Корректор	Л.А. Зелексон
Верстка	О.В. Храмова

В оформлении обложки использованы микрофотографии, полученные к.б.н. Н.А. Александрушкиной, к.б.н. Н.А. Басаловой, к.м.н. Р.Ю. Еремичевым.

Глубокоуважаемые коллеги!

Регенеративная медицина к сегодняшнему дню перестала быть исключительно академическим направлением, она формирует новые подходы к лечению заболеваний, которые ещё недавно считались неизлечимыми — от нейродегенеративных и онкологических заболеваний до тяжелых травм и фиброза органов. Сборник тезисов VII Национального конгресса по регенеративной медицине, который вы держите в руках, ярко отражает масштаб и многообразие исследований, ведущихся в нашей стране учеными, врачами, молодыми исследователями и индустрией.

Конгресс в очередной раз объединяет всех, кто посвятил свою работу одной из самых передовых и динамично развивающихся областей биомедицины — восстановлению тканей и органов, утраченных или тяжело поврежденных в результате болезни или травмы.

Молекулярные механизмы старения, эпигенетической регуляции и метаболических нарушений выступают в работах участников как ключевые мишени для таргетной и геропротекторной терапии. Генная терапия с использованием AAB-векторов, CRISPR/Cas9-редактирования и мРНК-технологий предоставляет эффективные инструменты для лечения орфанных, нейродегенеративных, аутоиммунных и онкологических заболеваний. Особого внимания заслуживают исследования биоинженерных технологий — 3D-биопечати, органоидов, микрофлюидики, — а также работы на уникальных животных моделях, демонстрирующих безрубцовую регенерацию.

Часть работ посвящена разработке многофункциональных биоматериалов — гидрогелей, полимерных скаффолдов, сосудистых графтов и раневых покрытий — для регенерации костной, нервной, мышечной и кожной тканей. Не меньшее внимание уделено терапевтическому потенциалу стволовых клеток и их производных: внеклеточные везикулы и секретом мезенхимальных стромальных клеток открывают перспективы безопасной бесклеточной терапии, иммуномодуляции и антифибротического лечения.

Следует особо отметить, что успешная клиническая трансляция разработок требует решения нормативных и технологических задач — адаптации стандартов GMP, классификации биомедицинских клеточных продуктов и стандартизации протоколов. Эти тематики также нашли место в сборнике работ, что явно свидетельствует о зрелости нашего профессионального и научного сообщества.

География участников конгресса обширна, и это убедительно показывает, что регенеративная медицина в России развивается как общенациональное направление.

Уверен, что представленные тезисы послужат основой для плодотворных дискуссий, новых научных коллабораций и продвижения разработок к клинической практике. Выражаю искреннюю благодарность всем участникам — за поданные работы, готовность делиться идеями и за преданность науке, служащей благу человека.

Желаю вам продуктивной работы, интересных обсуждений и новых идей!

С уважением,
президент Конгресса по регенеративной медицине
президент Общества по регенеративной медицине
академик В.А. Ткачук

INTERSTITIAL REMODELING IN DOXORUBUCIN-INDUCED TESTICULAR INJURY 30
Liang Y., Mnatsakanyan A.O., Basalova N.A., Sagaradze G.D., Nagibin N.V., Popov V.S., Efimenko A.Y.

ENGINEERED circRNA CONSTRUCTS AS MICRORNA SPONGES TO PROMOTE HUMAN ADSC DIFFERENTIATION TOWARD THERMOGENIC BEIGE ADIPOCYTES 30
Mohammad R., Beloglazova I.B., Ratner E.I., Stafeev I.S., Parfyonova Ye.V.

EMX1-TEAD3 CO-ACTIVATION DEFINES A YAP-INDEPENDENT HIPPO SUBTYPE IN ONCOGENESIS 31
Wen D.S., Wu Z.C., Kan A, Shi M

СОЗДАНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ HEK293-OCT2, ГИПЕРЭКСПРЕССИРУЮЩЕЙ ТРАНСПОРТЕР ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ 2 (OCT2) 31
Абаленихина Ю.В., Котлярова М.С., Санкин А.В., Мыльников П.Ю., Зацаринная Е.А., Щулькин А.В., Исаева М.О., Гончаренко А.В., Якушева Е.Н.

РОЛЬ YAP1 И TAZ В ФОРМИРОВАНИИ ПУЛА МИОФИБРОБЛАСТОВ ДЕРМЫ ЧЕЛОВЕКА 32
Аболин Д.С., Ахременков А.В., Роговая О.С., Калабушева Е.П., Воротеляк Е.А.

РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НЕОНАТАЛЬНЫХ КАРДИОМИОЦИТОВ С ПОМОЩЬЮ ИОНИЗИРОВАННОЙ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ СРЕДЫ 33
Абрашитов Г.Н., Манченко Д.М.

БИОПОЛИМЕРНЫЙ ИМПЛАНТАТ ДЛЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОТ РАЗРАБОТКИ ДО КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 33
Абсалямова Р.Р., Арзуманянц Е.В., Новиков С.Н., Перова Н.В., Севастьянов В.И.

АДИПОЦИТЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ ИЗ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПАЦИЕНТОВ, ОБЛАДАЮТ СНИЖЕННЫМ ЛИПОГЕННЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ СПУСТЯ 5 ЛЕТ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ 34
Агарёва М.Ю., Стафеев Ю.С., Вознесенская А.А., Шестакова Е.А., Синеокая М.С., Парфёнова Е.В., Шестакова М.В.

ПРОРЕГЕНЕРАТИВНЫЕ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, ПОЛУЧЕННЫХ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНЫМ СИНТЕЗОМ 35
Агибалов К.А., Минайчев В.В., Кобякова М.И., Тетерина А.Ю., Фадеев Р.С., Смирнов И.В., Михеева П.В., Шлыков М.А., Фадеева И.С., Комлев В.С.

ОЦЕНКА ОСТЕОРЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА МАТРИКСА ВАРТОНОВА СТУДНЯ В КУЛЬТУРЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА 35
Адександрова С.А., Ивкова А.И., Волов Д.А., Закопайко Б.А., Рагузина Д.В., Товпеко Д.В., Калюжная Л.И.

ВЛИЯНИЕ КОЛЛАГЕНОВОГО ГЕЛЯ С СЕКРЕТОМОМ NCSCS НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ И МИГРАЦИЮ НЕЙРОНАЛЬНЫХ КЛЕТОК *IN VITRO* 36
Адешелидзе С.Р., Гетманова Т.Е., Диденко Н.Н.

СЕКРЕТОМ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРОИЗВОДНЫХ НЕРВНОГО ГРЕБНЯ: МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ, КОНЦЕНТРИРОВАНИЯ И ИНТЕГРАЦИИ В КОЛЛАГЕНОВЫЙ ГЕЛЬ 37
Адешелидзе С.Р., Гетманова Т.Е., Диденко Н.Н.

ХАРАКТЕРИСТИКА И ВАЛИДАЦИЯ ТРАНСГЕННОЙ МОДЕЛИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА I ТИПА 37
Акманова А.Р., Ризванов А.А., Мухамедшина Я.О.

КЛЕТОЧНЫЕ КУЛЬТУРЫ В РЕГЕНЕРАТИВНЫХ СТРАТЕГИЯХ ПРИ ПОМУТНЕНИЯХ РОГОВИЦЫ И ХРУСТАЛИКА 38
Александер-Синклер Э.И., Полянина А.О., Соловьёв Д.А., Лапина Е.С., Блинова М.И.

ВЛИЯНИЕ НПВП С РАЗЛИЧНОЙ СЕЛЕКТИВНОСТЬЮ К ЦИКЛООКСИГЕНАЗЕ ТРОМБОЦИТОВ НА РЕПАРАТИВНЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ 39
Александрова А.Д., Антропова И.П., Остронкова Е.М, Волокитина Е.А., Кутепов С.М., Труфаненко Р.А.

РОЛЬ Oct4 В РЕГУЛЯЦИИ WNT-ИНДУЦИРОВАННОЙ МЕЗОЭНДОДЕРМАЛЬНОЙ СПЕЦИФИКАЦИИ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК МЫШИ 40
Александрова П.Н., Бахмет Е.И.

ДОСТАВКА РЕПОРТЕРНОЙ МРНК В КЛЕТКИ ПОВРЕЖДЁННОЙ СЛИЗИСТОЙ ПИЩЕВОДА *IN VITRO* И *IN VIVO* 40
Александрушкина Н.А., Водопетова М.А., Раднаева А.В., Панова Е.А., Стафеева А.Н., Федоровский А.Г., Заборова О.В., Дмитриев С.Е., Макаревич П.И.

СТРОМАЛЬНЫЙ ОТВЕТ И ПЛАСТИЧНОСТЬ КЛЕТОК ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА КРЫСЫ БЕЗ ФОРМИРОВАНИЯ ЗРЕЛОГО РУБЦА 41
Александрушкина Н.А., Глазьева В.С., Водопетова М.А., Шершнева А.В., Каргалинина К.Г., Данилова Н.В., Попов В.С., Ахаладзе Д.Г., Макаревич П.И.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВОСПАЛЕНИЯ И НОВОГО АНТРОПОМЕТРИЧЕСКОГО ПОКАЗАТЕЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА 42
Алексеева Р.И., Шарафетдинов Х.Х., Пилипенко В.В., Плотникова О.А.

ЭФФЕКТЫ НИЗКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ БИСФЕНОЛА А НА КЛЕТКИ МИКРОГЛИИ ЛИНИИ BV-2 42
Алипер Г.М., Сентябрева А.В., Алексеева А.И., Косырева А.М.

РЕГЕНЕРАТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ ПРОДУКТОВ ОЗОНОЛИЗА ЖИВОТНОГО ЖИРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОЖОГОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ 43
Аль Торкмани К.А., Соловьева А.Г

ПЕРЕСТРОЙКА АССОЦИАЦИИ ГЛИПИКАНОВ С РАЗЛИЧНЫМИ РЕАКТИВНЫМИ ФЕНОТИПАМИ АСТРОЦИТОВ ПОСЛЕ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА 44
Аминов Ш.У., Гарифуллина Х.И., Кабдеш И.М.

РАЗРАБОТКА КОЛЛАГЕНСОДЕРЖАЩИХ ГИДРОГЕЛЕВЫХ ЧЕРНИЛ ДЛЯ ЭКСТРУЗИИ *IN SITU* С ИПОЛЬЗОВАНИЕМ АВТОНОМНОГО КОМПЛЕКСА БИОПЕЧАТИ «ТКАНЕВЫЙ ПИСТОЛЕТ» 44
Ан Д.А., Богданова Д.Н., Айдемир Т., Захарова В.А.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ PRP НА КИНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СПЕРМАТОЗОИДОВ ЖЕРЕБЦОВ *IN VITRO* 45
Анастасьев Е.С., Кощаев А.Г., Губарева Е.А., Куевда Е.В., Захарчук Ф.О.

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ И ОПУХОЛЕВАЯ ПОЛИПЛОИДИЯ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРИЗНАКИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ КЛЕТОЧНУЮ ПЛАСТИЧНОСТЬ 46
Анацкая О.В., Виноградов А.Е.

ДНК G-КВАДРУПЛЕКС BI-(AID-I-T) ДЕЙСТВУЕТ НА КЛЕТКИ ГЛИОМ ЧЕРЕЗ ВНУТРИКЛЕТОЧНУЮ МИШЕНЬ PARP1 46
Антипова О.М., Чуб А.С., Иванов Б.М., Павлова С.А., Арутюнян А.М., Павлова Г.В., Копылов А.М.

ОЦЕНКА СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕНОМА ИПСК ПРИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОМ РЕДАКТИРОВАНИИ ГЕНОВ *B2M*, *CIITA* И *PVR* 47
Антонов Д.О., Салахов Р.Р, Смирнов К.В, Хусаинова Р.И., Минниахметов И.Р., Логинова М.Ю.

ПОЛИМЕРНЫЕ ПОКРЫТИЯ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ 48
Антонова Л.В.

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ПОЛНОЦЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОНЦЕВОЙ ФАЛАНГИ ПАЛЬЦА 48
Антропова Ю.Г., Чечехин В.И., Калинина Н.И.

РЕПОЛЯРИЗАЦИЯ МАКРОФАГАЛЬНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ КАК КЛЮЧЕВОЙ МЕХАНИЗМ ТЕРАПИИ ЭНДОМЕТРИОЗА 49
Артемова Д.А., Ельчанинов А.В.

ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА ОСНОВЕ ПРОФИЛИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В МАТКЕ И ПЛАЦЕНТЕ 50
Артемьева К.А., Бабаева М.Н., Алексанкин А.П., Пономаренко Е.А.

ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ФАКТОРА ПЛЮРИПОТЕНТНОСТИ ОСТ-4 И ИНТЕНСИВНОСТИ АПОПТОЗА В МАТКЕ ПРИ СПОНТАННОМ И ПРЕЭКЛАМПСИЯ-АССОЦИИРОВАННОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ 50
Артемьева К.А., Степанова И.И., Пономаренко Е.А.

АКТИВАЦИЯ МАКРОФАГОВ В ПРИСУТСТВИИ ИНЪЕКЦИОННЫХ ТКАНЕВЫХ НАПОЛНИТЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИМОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ 51
Арутюнян И.В., Первых С.Л., Соболева А.Г., Ельчанинов А.В.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ОБЛУЧЕНИЯ ПРОТОНАМИ КУЛЬТУР НОРМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ЧАСТИЧНО ЗАВИСЯТ ОТ МОЩНОСТИ ДОЗЫ 52
Арутюнян И.В., Александрова С.А., Лосицкий Г.А., Соболева А.Г., Пуленова М.М., Косырева А.М., Ельчанинов А.В., Тагабилев Д.Г., Коконцев Д.А., Мартынова В.В., Яковлев И.А., Акулиничев С.В.

КОГДА ДОСТАВКА ОПРЕДЕЛЯЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРИМЕНЕНИЮ BDNF 52
Астахова О.Г., Саин А.Ю., Шкап М.О., Кибирский П.Д., Ковалев В.И., Морозова О.А., Валентини С.М., Шведова С.И., Синдеева О.А., Сухоруков Г.Б., Баклаушев В.П.

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ 53
Астрелина Т.А., Брунчуков В.А., Сучкова Ю.Б., Никитина В.А., Михадаркина О.Г.

ВЛИЯНИЕ ГАЛЕКТИНА-3 НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ДЕРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO* 54
Асякина А.С.

БЕСКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС ИЗ ПУПОВИНЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ИНТРАМИОКАРДИАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ СПОСОБСТВУЕТ СОХРАНЕНИЮ ФУНКЦИИ САРКОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА КАРДИОМИОЦИТОВ КРЫС В УСЛОВИЯХ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА 55
Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Сорокина А.И., Калюжная Л.И., Товпеко Д.В., Рагузина Д.В., Закопайко Б.А., Земляной Д.А., Финк М.А., Ковалёва А.А.

ПОТЕНЦИАЛ ХИМИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ К АТЕРОСКЛЕРОЗУ ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИХ УГЛЕРОДНЫХ НАНОКОМПОЗИТОВ (Fe@C) В ЛЕЧЕНИИ ИБС 55
Ахмедов Ш.Д., Филимонов В.Д., Твердохлебов С.И., Ермаков А.Е., Федонина А.Д., Козлов Б.Н.

СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ТЕРАПИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА: ФОКУС НА ТРАНСПОРТЕРАХ ХОЛЕСТЕРИНА 56
Ахметзянова Э.Р., Мухамедшина Я.О.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЯСНИЧНОГО УТОЛЩЕНИЯ СПИННОГО МОЗГА КРЫСЫ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ТРАНССЕКЦИИ В НИЖНЕГРУДНОМ ОТДЕЛЕ 57
Ахметов Р.Х., Таргачев С.С., Камалтдинова А.И., Гераева Е.И., Шарифуллина К.И., Медведев А.Д., Яруллина А.Р., Килькеев Т.Р., Шевченко Р.В., Измайлов А.А.

ВЛИЯНИЕ ОБРАБОТКИ НЕТКАНЫХ ВОЛОКНИСТЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИЛАКТИДА РЕКОМБИНАНТНЫМИ СПИДРОИНАМИ 57
Ахметова К.И., Шариков Р.В.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ СЕРИНОВЫХ ПРОТЕАЗ НЕЙТРОФИЛОВ В МАЗКАХ КРОВИ С ПОМОЩЬЮ ОРИГИНАЛЬНЫХ МЫШИНЫХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ 58
Ахметшина А.А., Степанова И.И., Степанов А.А., Золкин А.Г., Гладышев Н.С., Тихонова Н.Б.

РОЛЬ АКТИВАЦИИ YAP/TAZ В РЕГУЛЯЦИИ ТРАНСКРИПЦИИ, ОПОСРЕДОВАННОЙ КОМПЛЕКСАМИ BRD4/MEDIATOR И MMB 59
Ахременков А.В., Черкашина О.Л., Аболин Д.С., Калабушева Е.П., Воротеляк Е.А.

ЭКСПАНСИЯ GAA-ПОВТОРОВ ИЗМЕНЯЕТ СПЛАЙСИНГ ГЕНА *FGF14* В ГАМК-ЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНАХ 59
Балезина Е.А.

ВЛИЯНИЕ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ ИЗ РЫБНОГО КОЛЛАГЕНА НА ЗАЖИВЛЕНИЕ ОЖОГОВОЙ РАНЫ И АКТИВНОСТЬ КАТАЛАЗЫ ЭРИТРОЦИТОВ У КРЫС 60
Барышков Р.В., Соловьева А.Г., Перетягин П.В.

БЕЛОК АКТИВАЦИИ ФИБРОБЛАСТОВ (FAPA) РЕГУЛИРУЕТ ФУНКЦИИ АКТИВИРОВАННЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ФИБРОЗА 61
Басалова Н.А., Григорьева О.А., Дьячкова У.Д., Виговский М.А., Толстолужинская А.Е., Александрушкина Н.А., Данилова Н.В., Попов В.С., Бутузова Д.А., Кулебякина М.С., Караяур М.Н., Ефименко А.Ю.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ NOTCH-ЗАВИСИМАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА 61
Басович Л.С., Маслаков Г.П., Сердюкова Д.А., Малашичева А.Б.

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ МЕТОД ВЫДЕЛЕНИЯ ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА ИЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО ТИПА 62
Басок Ю.Б., Пономарева А.С., Баранова Н.В., Грудинин Н.В., Круглов Д.Н., Кирсанова Л.А., Кузнецова Е.Г., Скалецкая Г.Н., Белова А.Д., Гусева Е.А., Григорьев А.М., Готье С.В.

РОЛЬ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА NANOG В ЭНТОДЕРМАЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК МЫШИ 63
Бахмет Е.И.

ИЗМЕНЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНОГО ПОТЕНЦИАЛА МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЖЕНЩИН В ПРЕ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ 63
Бахчинян Е., Зиновьева А.А., Усачев В.А., Волошин Н.С., Чечехин В.И., Каменков С.С., Чечехина Е.С., Кулебякин К.Ю.

ФОРМИРОВАНИЕ ПОКРЫТИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГАЛЛУАЗИТНЫХ НАНОКОНТЕЙНЕРОВ ДЛЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ КОМПОНЕНТОВ 64
Белов Е.А,, Голышева А.А, Надараиа М.А.

РАЗРАБОТКА КОЛЛАГЕНСОДЕРЖАЩЕГО ГИДРОГЕЛЯ НА ОСНОВЕ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗОВАННОЙ ПЕЧЕНИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕФЕКТОВ МЯГКИХ ТКАНЕЙ 65
Белова А.Д., Кузнецова Е.Г., Пономарева А.С., Нефоткина В.С., Басок Ю.Б.

ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРОВ КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ, МИТОФАГИИ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ПРИ СТАРЕНИИ ЛЕГКИХ И ИДИОПАТИЧЕСКОМ ЛЕГОЧНОМ ФИБРОЗЕ 65
Белова Ю.И., Решетняк В.С., Кондратенко А.А., Зинченко Ю.С., Зубарева Т.С., Дробинцева А.О.

ИНТЕГРИРОВАННЫЙ СТРЕССОВЫЙ ОТВЕТ ОПОСРЕДУЕТ РАННИЕ АДАПТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЭНДОТЕЛИИ В УСЛОВИЯХ СЫВОРОТОЧНОГО ГОЛОДАНИЯ 66
Белоглазова И.Б., Калинин А.П., Зубкова Е.С., Меньшиков М.Ю., Дергилев К.В., Кузнецова Е.А., Малашичева А.Б., Парфенова Е.В.

ИНГИБИРОВАНИЕ VDAC1 КАК СТРАТЕГИЯ СНИЖЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ В МОДЕЛЯХ САХАРНОГО ДИАБЕТА 67
Белослудцева Н.В., Ильзоркина А.И., Хуртин Д.А., Микина Н.В., Карагяур М.Н., Белослудцев К.Н.

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ КАЛЬЦИФИКАЦИИ ПРИ СИНДРОМЕ СИНГЛТОНА — МЕРТЕНА 68
Беляева А.А., Кучур П.Д., Смирнова Д.В., Сердюкова Д.А., Васичкина Е.С., Шатрова А.Н., Малашичева А.Б.

ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИЖИВЛЕНИЕ АЛЛОГЕННЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИЦ ПОСЛЕ ИХ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ В МЫШИНОЙ МОДЕЛИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННОГО КОСТНОГО МОЗГА 68
Бигильдеев А.Е., Дейнеко Н.Л., Переносов Д.А., Ковригина А.М., Забелин Н.И., Рыбкина Е.Б., Миронов Р.В., Булыгина Е.С., Цыганкова С.В., Шевелева О.Н., Лядова И.В.

ТРЕХМЕРНЫЕ МОДЕЛИ ПЕЧЕНИ *IN VITRO*: ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ДЛЯ ФАРМАКОЛОГИИ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ 69
Бикмулина П.Ю., Брумберг В.А., Тимашев П.С.

ГЕНЕТИЧЕСКИ КОДИРУЕМЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ МЕХАНИЗМОВ ПАТОЛОГИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ 70
Билан Д.С.

ОМИКСНЫЕ МЕТОДЫ КАК ИНСТРУМЕНТ АНАЛИЗА ГИСТОГЕНЕЗА И ТКАНЕВОЙ ОРГАНИЗАЦИИ 71
Билялов А.И., Филатов Н.С., Шагимарданова Е.И., Новиков И.А., Гусев О.А.

ТКАНЕВЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЛЁГКИХ БЕЗ ФИБРОЗА В МОДЕЛИ ВЫСОКОРЕГЕНЕРИРУЮЩИХ ГРЫЗУНОВ *ACOMYS* 72
Бирюкова В.Н., Бутузова Д.А., Шилова А.А., Виговский М.А., Карманова Д.Т., Попов В.С., Ефименко А.Ю., Басалова Н.А.

СТАБИЛИЗАЦИЯ АДГЕЗИВНОГО ПОКРЫТИЯ ДЛЯ ВОЛОКОН ПОЛИ(Ε-КАПРОЛАКТОНА) НА ОСНОВЕ ПОЛИДОПАМИНА 72
Благов И.С., Ковалева П.А., Каршиева С.Ш., Сенатов Ф.С.

РАЗРАБОТКА МИКРОИГОЛЬЧАТОГО ПАТЧА НА БИОПОЛИМЕРНОЙ ОСНОВЕ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ 73
Богданова Д.Н., Ан Д.А., Каршиева С.Ш., Айдемир Т., Захарова В.А.

ВАЛИДАЦИЯ ЛЮЦИФЕРАЗНОЙ РЕПОРТЕРНОЙ СИСТЕМЫ НА МОДЕЛИ ИПСК С ПОНИЖЕННОЙ ИММУНОГЕННОСТЬЮ ПРИ СПОНТАННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ 74
Богомолова А.Ю., Емец Е.В., Баринова А.А., Панова А.В., Богомазова А.Н., Загайнова Е.В.

АКТИВАЦИЯ ГЕНОВ *SOX9* И *TGFB3* ПРИ ПОМОЩИ ТРАНСДУКЦИИ — РАЗРАБОТКА ИНСТРУМЕНТА ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ГИАЛИНОВОГО ХРЯЩА 74
Божокин М.С., Божкова С.А., Михайлова Е.Р., Петюкевич В.П., Хотин М.Г.

СОЗДАНИЕ БИОАКТИВНЫХ ПЕНООБРАЗУЮЩИХ БИОПОЛИМЕРНЫХ СОСТАВОВ ДЛЯ АЭРОЗОЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОЖОГОВ 75
Болгова А.Л., Захарова В.А., Каршиева С.С.

СОЗДАНИЕ РЕПОРТЕРНОЙ ЛИНИИ ИПСК С ГЕНЕТИЧЕСКИ КОДИРУЕМЫМ КАЛЬЦИЕВЫМ СЕНСОРОМ ДЛЯ НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ *IN VITRO* *76*
Болдова А.Е., Усатова В.С., Иваненко А.В., Берестовой М.А., Белоусов В.В.

РЕГЕНЕРАЦИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ: ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У *ACOMYS CAHIRINUS* 76
Болдырева М.А., Мохаммад Р., Агарева М.Ю., Мичурина С.С., Ратнер Е.И., Стафеев Ю.С., Парфёнова Е.В.

АНАЛИЗ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА ПОКАЗАЛ НАЛИЧИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО ОБОСОБЛЕННЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ АДИПОЦИТОВ 77
Бондарев А.Д., Чечехин В.И., Антропова Ю.Г., Геворкян В.М., Пивоварова М.А., Тюрин-Кузьмин П.А.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ИЗ ЖИРОВЫХ КОМКОВ БИША И КОСТНОГО МОЗГА НА СЕТЧАТЫХ ИМПЛАНТАХ ИЗ НИТИНОЛА 78
Бондаренко Н.А., Байдина В.Д., Суровцева М.А., Ким И.И., Слажнева Н.А., Остапец С.В., Дровосеков М.Н., Наумов А.А., Марченко Е.С., Ковалёва М.А., Повещенко О.В.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ МЕХАНИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОБРАБОТКИ ЛИПОАСПИРАТА 79
Брико А.Н., Тихомиров А.Н., Яшина Н.И., Петрикина А.П., Еремин И.И.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ АПОПТОТИЧЕСКИХ ТЕЛЕЦ МОНОНУКЛЕАРОВ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ 79
Бродовская Е.П., Безбородова А.П., Абелова А.П., Нестерова Д.С., Власова Т.И.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКТА ИЗ АМНИОТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ ПРИ МЕСТНОМ ЛУЧЕВОМ ПОРАЖЕНИИ 80
Брунчуков В.А., Астрелина Т.А., Михадаркина О.Г., Сучкова Ю.Б., Агафонова З.В.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ ОПУХОЛЬ-ИНФИЛЬТРИРУЮЩИХ ЛИМФОЦИТОВ НА ОСНОВЕ ГСК ДЛЯ РЕГУЛЯЦИИ МЕХАНИЗМОВ ПАМЯТИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ГЛИОБЛАСТОМЫ 81
Брюховецкий И.С., Пак О.И., Самушия Я.Г., Брюховецкий А.С.

МИКРОФЛЮИДНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ СИНТЕЗА ТРЕХМЕРНЫХ КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР В КАПЛЯХ ЭМУЛЬСИИ И ГИДРОГЕЛЕВЫХ МИКРОЧАСТИЦАХ 81
Букатин А.С., Плешаков П.С., Тюшкевич А.А., Белоусова Д.А., Шмаков С.В., Филатов Н.А.

ИНДУКЦИЯ ПРОФИБРОТИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА В СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ РОГОВИЦЫ ЧЕЛОВЕКА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ТЕРАГЕРЦОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ 82
Бутикова Е.А., Суровцева М.А., Сотникова М.А., Ким И.И., Бондаренко Н.А., Шелестов Ф.Н., Попик В.М., Басов Н.В., Трунов А.Н., Черных В.В., Повещенко О.В.

ПОИСК БЕЛКОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С FAP*α*, В АКТИВИРОВАННЫХ ФИБРОБЛАСТАХ ЧЕЛОВЕКА: ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПАРТНЁРОВ, ОЦЕНКА СУБСТРАТНОГО ПОТЕНЦИАЛА И ПРОВЕРКА ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ С ИНТЕГРИНАМИ 83
Бутузова Д.А., Кулебякина М.А., Басалова Н.А., Ефименко А.Ю.

ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА В ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ: ОТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МИШЕНИ К КЛИНИЧЕСКОМУ ПРОТОКОЛУ 84
Бякова Е.Н., Долгополова Е.С.

НЕЙРОИНДУКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ AAV-ОПОСРЕДОВАННОЙ ДОСТАВКИ BDNF И NT3 И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЁ СОЧЕТАНИЯ С ПОДАВЛЕНИЕМ ЭКСПРЕССИИ TRKB-T1 84
Валентини С.М., Шведова С.И., Астахова О.Г., Кибирский П.Д., Ковалев В.И., Шкап М.О., Баклаушев В.П.

ТКАНЕПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ГЛУТАТИОНА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ УЛЬТРАФИОЛЕТОМ 85
Валинурова М.В., Ишкаева Р.А., Ефлова Д.С., Низамов И.С., Абдуллин Т.И.

РОЛЬ Т-КАДГЕРИНА В РЕГУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАТИВНОГО ОТВЕТА КЕРАТИНОЦИТОВ 86
Варшавер А.М., Ромашин Д.Д., Рубина К.А.

NANOG В РЕГУЛЯЦИИ МЕЗОЭНТОДЕРМАЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК МЫШИ 86
Василин В.В., Зиновьева А.С., Гордеев М.Н., Петренко Е.Е., Аксёнов Н.Д., Томилин А.Н., Бахмет Е.И.

БИОМАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ. ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 5 ЛЕТ 87
Васильев В.С.

ФОТОБИОМОДУЛЯЦИЯ МОДЕЛИ РАНЫ МСК ASC52-TELO 87
Великанов А.Н., Мисюрин В.А., Зотов К.В., Юсупов В.И., Тюрин-Кузьмин П.А.

РАЗРАБОТКА ГИДРОГЕЛЕВЫХ БИОЧЕРНИЛ НА ОСНОВЕ АЛЬГИНАТА С РЕГЕНЕРАТИВНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ ДЛЯ 3D-БИОПЕЧАТИ 88
Величко В.В., Сенковенко А.М., Бикмулина П.Ю., Тимашев П.С.

ПРОФИБРОТИЧЕСКОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ ИНДУЦИРУЕТ ОБРАТИМОЕ СТАРЕНИЕ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА, СОПРОВОЖДАЮЩЕЕСЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИМ ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕМ И ВРЕМЕННОЙ УТРАТОЙ АНТИФИБРОТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА 89
Виговский М.А., Басалова Н.А., Дьячкова У.Д., Арбатский М.С., Григорьева О.А., Савченко А.Р., Путляева Л.В., Ефименко А.Ю.

КОМПЕНСАЦИЯ ПОТРЕБНОСТЕЙ КЛЕТОК В ЭНЕРГИИ ПРИ ЗАЩИТЕ В УСЛОВИЯХ СТРЕССА И ПРИ РЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ 90
Винокуров А.Ю., Погонялова М.Ю., Баженов П.А., Серегина Е.С., Есипова Е.А., Абрамов А.Ю.

РЕДОКС-РЕГУЛЯЦИЯ ФЕРРОПТОЗА МАКРОФАГОВ, ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ИЗ МОНОЦИТОВ, СЫВОРОТКАМИ КРОВИ 90
Власова И.И., Юрканова М.Д., Ключерев Т.О., Шевалье Д.А., Кошелева Н.В., Тимашев П.С.

ОСОБЕННОСТИ СЕКРЕТОРНОГО ФЕНОТИПА ДЕРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ ИХ СТИМУЛЯЦИИ ПЛАЗМОЙ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ, ПАЦИЕНТОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ПРОЦЕССОМ 91
Власова Т.И., Бродовская Е.П., Абелова А.П., Мадонов К.С., Власов А.П.

ОСОБЕННОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ В УСЛОВИЯХ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА 92
Водякова М.А., Демина П.Н., Зацарный Н.Н.

МАТЕРИАЛЫ С ЗАДАННОЙ ИЕРАРХИЧЕСКИ ПОРИСТОЙ СТРУКТУРОЙ НА ОСНОВЕ АЛЬГИНАТА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКТОВ 92
Волина Е.В., Белоусова Д.И., Меньшутина Н.В., Акасов Р.А., Егорова Т.В., Абрамов А.А.

ИЗМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА КУЛЬТИВИРУЕМЫХ ТОНКИХ СРЕЗОВ ЛЕГКИХ МЫШИ ПРИ МОДУЛЯЦИИ HIPPO/YAP СИГНАЛИНГА В НОРМЕ И ПРИ ФИБРОЗЕ 93
Воложинская А.А., Курносенко Е.С., Говорова И.А., Воротеляк Е.А.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ АДИПОНЕКТИНОВОГО И ЛЕПТИНОВОГО ФЕНОТИПА АДИПОЦИТОВ 94
Волошин Н.С., Калинина Н.И., Волошина Е.Д., Зиновьева А.А., Бахчинян Е., Сысоева В.Ю., Чечехина Е.С., Щербакова Л.Н., Бугеренко А.Е., Кулебякин К.Ю.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОДУКЦИИ АДИПОНЕКТИНА ЖИРОВОЙ ТКАНЬЮ 94
Волошина Е.Д., Волошин Н.С., Путляева Л.В., Кулебякин К.Ю.

РАНЕВОЕ ПОКРЫТИЕ НА ОСНОВЕ УГЛЕРОДНЫХ ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ И СМЕСИ ПОЛИГИДРОКСИБУТИРАТА С КЕРАТИНОМ 95
Волчек И.А., Ольхов А.А., Пехташева Е.Л., Татаринов В.Ф., Аберяхимов Х.М., Теряев А.С.

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ЛИПОФИЛИНГА 96
Волченко А.А.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПОДБОРА ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ ЛЕЙКОЗА НА ОСНОВЕ ДАННЫХ РНК-СЕКВЕНИРОВАНИЯ ЕДИНИЧНЫХ КЛЕТОК 96
Волчков Е.В.

ГЕНЕТИЧЕСКИ КОДИРУЕМЫЕ БИОМАТЕРИАЛЫ ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОГО ОТСЛЕЖИВАНИЯ КЛЕТОК МЛЕКОПИТАЮЩИХ 97
Габашвили А.Н., Макаревич П.И., Никитин П.И.

УСКОРЕНИЕ ЭПИТЕЛИЗАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭКСТРАКТОВ *LILIUM CANDIDUM* (L.) (ЛИЛИИ БЕЛОЙ) И *HOSTA PLANTAGINEA* (LAM.) *ASCHERS* (ХОСТЫ ПОДОРОЖНИКОВОЙ) 98
Габбасова И.В., Слетов А.А., Идрисова А.М., Рапекта С.И., Слетова В.А.

АКТИВАЦИЯ SIRT3-ЗАВИСИМОЙ МИТОФАГИИ КАК НОВЫЙ ПОДХОД УСИЛЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ММСК 98
Гагарина Д.Д.

МЕЗЕНХИМНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ЖИРОВОГО КОМКА БИША КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ИСТОЧНИК ДЛЯ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ РОГОВИЦЫ 99
Гайворонская А.А., Суровцева М.А., Чепелева Е.В., Ким И.И., Бондаренко Н.А., Бутикова Е.А., Лыков А.П., Повещенко О.В.

ЗНАЧЕНИЕ КОЛЛАГЕНА I И II ТИПОВ В РЕГЕНЕРАЦИИ СУБХОНДРАЛЬНОЙ КОСТИ ПРИ НАЧАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЯХ ГОНАРТРОЗА 100
Галашина Е.А., Белова С.В., Афанасьева Г.А.

ГЕНЕРАЦИЯ НЕЙРОНОВ ИЗ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ САМОКОМПЛЕМЕНТАРНЫХ АДЕНОАССОЦИИРОВАННЫХ ВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ 100
Галиакберова А.А., Абдельнаби М.А.К., Дашинимаев Э.Б.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕГЕНЕРИРУЮЩЕЙ ПЕЧЕНИ АКОМИСА (*ACOMYS CAHIRINUS*) И МЫШИ (*MUS MUSCULUS*) С ПОМОЩЬЮ ТРАНСКРИПТОМИКИ ЕДИНИЧНЫХ КЛЕТОК 101
Ганцова Е.А., Пузанов Г.А., Соболева А.Г., Вишнякова П.А., Ельчанинов А.В.

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ *NOTCH3*, *CCN2* И *ACTA2* В МОНОКУЛЬТУРАХ И ПРИ СОКУЛЬТИВИРОВАНИИ ЛЕГОЧНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПУПОЧНОЙ ВЕНЫ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ СТИМУЛЯЦИИ TGF-β 102
Гашимова Д.Р., Басович Л.С., Моисеева О.М., Малашичева А.Б., Докшин П.М.

ВЛИЯНИЕ РЕЗОЛВИНА Д1 В УСЛОВИЯХ ИНДУЦИРОВАННОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА ГЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ, ПОЛУЧЕННЫЕ ИЗ ИПСК ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА 103
Герасимова Т.П., Степаненко Е.А., Побережный Д.Ю., Новосадова Л.В., Еремеев А.В., Ненашева В.В., Новосадова Е.В.

ВЛИЯНИЕ БЕССЫВОРОТОЧНОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРОИЗВОДНЫХ НЕРВНОГО ГРЕБНЯ 103
Гетманова Т.Е., Диденко Н.Н., Адешелидзе С.Р.

РАЗРАБОТКА БМКП ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ КОЖНЫХ РАН 104
Гилевич И.В., Ираклионова Н.С., Чернованова В.Р., Коломийцева Е.А., Богданов С.Б.

ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛЕТОЧНОГО ПРЕПАРАТА НА МОДЕЛИ ПРИМАТОВ 105
Гилевич И.В., Поляков И.С., Порханов В.А., Орлов С.В.

РАЗРАБОТКА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОЗРАЧНЫХ КОЛЛАГЕНОВЫХ МЕМБРАН ДЛЯ ИНТРАСТРОМАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ КЕРАТОКОНУСА 106
Гилязова А.Н., Истранова Е.В., Тимашев П.С., Антошин А.А.

M-CSF СТИМУЛИРУЕТ ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ ПРОАНГИОГЕННЫХ VEGFR2$^+$CD34$^-$CD14$^-$ КЛЕТОК ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ 106
Гладковская М.В., Чумакова С.П., Уразова О.И., Шипулин В.М., Андреев С.Л.

РОЛЬ TGF-β В САМООРГАНИЗАЦИИ И КОНТРАКЦИИ КЛЕТОЧНЫХ ПЛАСТОВ ИЗ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК 107
Глазьева В.С., Водопетова М.А., Макаревич П.И., Александрушкина Н.А.

ВЛИЯНИЕ МОДУЛЯЦИИ HIPPO-СИГНАЛИНГА НА ЭПИТЕЛИО-МЕЗЕНХИМНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ОРГАНОИДАХ ЛЕГКИХ МЫШИ В НОРМЕ И ПРИ ФИБРОЗЕ 108
Говорова И.А., Новикова Ю.А., Степанова А.В., Сабиров М.С., Намаканова О.А., Воротеляк Е.А.

РЕГУЛЯЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕГЕНЕРАЦИИ НЕРВА С ПОМОЩЬЮ L-АРГИНИНА 108
Головачева У.Е., Маковская А.М., Пильщикова К.А.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ШОВНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НЕРВА 109
Головачева У.Е., Маковская А.М., Пильщикова К.А.

ПРОЕКТИРОВАНИЕ И РАСЧЕТНО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТОТИПА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО БИОПОДОБНОГО ПРОТЕЗА МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА 110
Головкин Н.А., Крупнин А.Е., Побежимов В.В., Антипова К.Г.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ СЕКРЕТОМА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ НА РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ КОЖНОЙ РАНЫ 110
Головнева Е.С., Тахавиев Р.В., Тахавиева Т.С.

ВАСКУЛЯРИЗОВАННЫЙ НАДКОСТНИЧНЫЙ ЛОСКУТ КАК ЕДИНСТВЕННОЕ ВВЕДЕННОЕ БИОЛОГИЧЕСКОЕ СОДЕРЖИМОЕ КАМЕРЫ ИНДУЦИРОВАННОЙ МЕМБРАНЫ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА МОДЕЛИ КРИТИЧЕСКОГО ДЕФЕКТА ЛУЧЕВОЙ КОСТИ КРОЛИКА 111
Голубев И.О., Ковалев А.В.

РАЗРАБОТКА ПРОТОТИПА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО МНОГОКОМПОНЕНТНОГО КЛЕТОЧНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ТЕРАПИИ ПАТОЛОГИЙ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ 112
Голубинская П.А., Ручко Е.С., Печерицына С.А., Цыганова А.С., Сергунова В.А., Кандрашина С.С., Сидоров В.С., Рагозин А.О., Еремеев А.В.

РОЛЬ PGC-1α В МОДУЛЯЦИИ ГИСТОГЕНЕЗА И РЕГЕНЕРАЦИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА 112
Голубцова Н.Н., Субботкин А.С., Петрова А.С., Федоров И.М., Гунин А.Г.

КОМПОЗИТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ МЕТАКРИЛИРОВАННОГО ПОЛИКАПРОЛАКТОНА ДЛЯ СТЕРЕОЛИТОГРАФИЧЕСКОЙ ПЕЧАТИ СКАФФОЛДОВ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ 113
Голубчиков Д.О., Самофалов П.С., Шуленков А.А., Леонтьев Н.В., Евдокимов П.В., Путляев В.И.

ФОРМИРОВАНИЕ ПОКРЫТИЙ С АНТИРЕЗОРБТИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ТИТАНОВЫХ ИМПЛАНТАТАХ 114
Голышева А.А., Белов Е.А., Манжуло И.В., Пономаренко А.И., Надараиа К.В.

КОСТНЫЕ ЦЕМЕНТЫ В СИСТЕМЕ ФОСФАТЫ КАЛЬЦИЯ — ФОСФАТЫ МАГНИЯ С ВОЗМОЖНОСТЬЮ БИОВИЗУАЛИЗАЦИИ 114
Гольдберг М.А., Крохичева П.А., Хайрутдинова Д.Р., Фомин А.С., Ахмедова С.А., Кирсанова В.А., Свиридова И.К., Сергеева Н.С., Комлев В.С.

ДЕФИЦИТ УРОКИНАЗНОГО РЕЦЕПТОРА (uPAR) ПРИВОДИТ К ИЗМЕНЕНИЮ СЕКРЕТОМА КЛЕТОК КАРДИОСФЕР, СНИЖЕНИЮ АНГИОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК И ИНДУКЦИИ ИХ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ В НАПРАВЛЕНИИ МИОФИБРОБЛАСТОВ 115
Гольцева Ю.Д., Белоглазова И.Б., Парфенова Е.В., Дергилев К.В.

МОДУЛЯЦИЯ АДИПОГЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КАК ПОДХОД К ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 116
Горбатовская Е.Е., Слесарева Т.А., Груздева О.В.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПРАЙМИРОВАНИИ 117
Горностаева А.Н., Матвеева Д.К., Андреева Е.Р.

ХЕЛИДОНОВАЯ КИСЛОТА КАК ВОЗМОЖНЫЙ ИНГИБИТОР CSNK2A2 117
Горохова А.В., Насибов Т.Ф., Бразовский К.С., Хлусов И.А.

ВЛИЯНИЕ ШЕРОХОВАТОСТИ НА БИОСОВМЕСТИМОСТЬ ПЛЕНОК СЕГНЕТОЭЛЕКТРИЧЕСКИХ СОПОЛИМЕРОВ ВИНИЛИДЕНФТОРИДА 118
Градова М.А,, Градов О.В., Бурьянская Е.Л., Яббаров Н.Г., Моллаева М.Р., Никольская Е.Д.

ОТ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ К ПРОГРАММИРУЕМЫМ ЭКЗОСОМАМ: ЭВОЛЮЦИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ 119
Гребнев Д.Ю.

КРИОСТРУКТУРАТЫ НА ОСНОВЕ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗОВАННЫХ ТКАНЕЙ КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ 119
Григорьев А.М., Белова А.Д., Кузнецова Е.Г., Гусева Е.А., Пономарева А.С., Баранова Н.В., Кулакова В.К., Новиков И.А., Суббот А.М., Лозинский В.И., Басок Ю.Б.

ГИДРОГЕЛИ, НАПОЛНЕННЫЕ ПОРИСТЫМИ ПОЛИМЕРНЫМИ МИКРОЧАСТИЦАМИ, КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НОСИТЕЛИ ДЛЯ БИОМАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ 120
Григорьев Т.Е., Загоскин Ю.Д., Антипова К.Г., Ужакова Э.А., Бедник Д.Ю., Храмцова Е.А., Токаев Т.К., Синицын М.В.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВАРИАНТА C.1087G>T (P.GLY363CYS) ГЕНА *LGR4* НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПАЦИЕНТ-СПЕЦИФИЧНЫХ ИПСК ... 121
Григорьева Е.В., Подвысоцкая В.С., Павлова С.В., Ахмерова В.И., Сафонова А.А., Никитин Е.Р., Зинченко А.Д., Медведев С.П., Закиян С.М.

РОЛЬ ТКАНЕСПЕЦИФИЧНЫХ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В РАЗВИТИИ ФИБРОЗА ЛЕГКИХ 122
Григорьева О.А., Басалова Н.А., Дьячкова У.Д., Смирнова А.С., Толстолужинская А.Е., Виговский М.А., Рогачев П.Н., Еремичев Р.Ю., Ефименко А.Ю.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ PRP-ТЕРАПИИ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА 122
Губарева Е.А., Кощаев А.Г., Захарчук Ф.О., Куевда Е.В., Штебе В.В.

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ Т-КАДГЕРИНА В АДИПОГЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ НА МОДЕЛИ ОРГАНОИДОВ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА 123
Гуреенков А.Д., Сысоева В.Ю., Рубина К.А.

УЧАСТИЕ Т-КАДГЕРИНА В РЕГУЛЯЦИИ МОРФОГЕНЕЗА И ЭНТЕРОЦИТАРНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ Caco-2 124
Гуриелидзе Л.М., Сысоева В.Ю., Рубина К.А.

ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА РАЗНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ 124
Гурьев Н.А., Иванова Ю.С., Пуговкина Н.А., Люблинская О.Г.

МЕТОД ЭЛЕКТРОСПИННИНГА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПОРИСТЫХ КАРКАСОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ 125
Гусева Е.А., Мосолова А.А., Пономарева А.С., Немец Е.А., Басок Ю.Б.

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЯДРА МИНДАЛЕВИДНОГО ТЕЛА У КРЫС С ЧАСТИЧНЫМ НОКАУТОМ ГЕНА ДОФАМИНОВОГО ТРАНСПОРТЕРА (DAT+/-) 126
Давлетбаева А.Р., Хисматуллина З.Р.

РАЗРАБОТКА КОНДУИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕРВА НА ОСНОВЕ ГИДРОГЕЛЕВОГО МАТЕРИАЛА, ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННОГО ПЕПТИДАМИ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА 126
Даиоб К, Зухайб М, Камалов М.И., Абдуллин Т.И.

БИОЧЕРНИЛА НА ОСНОВЕ ЖЕЛАТИНА НИЗКОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ: ПОДБОР УСЛОВИЙ ПЕЧАТИ И ФИКСАЦИИ ГОТОВОЙ КОНСТРУКЦИИ 127
Дарвиш Д.М., Колпина Е.П.

ХИМЕРНЫЕ ОРГАНОИДЫ ЛЁГКОГО И ПОЛУАВТОМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИЗОБРАЖЕНИЙ КАК ИНСТРУМЕНТЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА 128
Демченко А.Г., Лопатина М.В., Балясин М.В., Амелина Е.Л., Смирнихина С.А.

РОЛЬ ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫХ МОДИФИКАЦИЙ ФАКТОРОВ ТРАНСКРИПЦИИ c-Myc И FOXO В РЕАЛИЗАЦИИ ИМИ ПРОГРАММ РЕГЕНЕРАЦИИ И ДЕГЕНЕРАЦИИ НЕРВНЫХ КЛЕТОК 128
Демьяненко С.В.

АКТИВАЦИЯ АУТОФАГИИ КАК ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНИЯ ЭКСПРЕССИЕЙ КОЛЛАГЕНА-1 В 3D КАРДИАЛЬНОМ МИКРООКРУЖЕНИИ *EX VIVO* 129
Дергилев К.В., Гольцева Ю.Д., Цоколаева З.И., Белоглазова И.Б., Долгодворова А.А., Парфенова Е.В.

ИЗУЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА АНТИТЕЛА В СОСТАВЕ AAV-ВЕКТОРА НА МОДЕЛИ CALLITHRIX JACCHUS 130
Деркаев А.А., Рябова Е.И., Довгий М.А., Гордейчук И.В., Шулякова И.В., Блинов А.А., Щебляков Д.В., Есмагамбетов И.Б.

ХРОНОЛОГИЧЕСКИЕ СДВИГИ В АРХИТЕКТУРЕ IL-4/IL-13 И РЕЦЕПТОРОВ: РАСХОЖДЕНИЕ В ЭКСПРЕССИИ ЛЕЙКОЦИТОВ И ПРОТЕОМИКЕ ПЛАЗМЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩЕЕ РАЗВИТИЕ КОЖНОЙ ПАТОЛОГИИ 130
Десятова М.А., Макеев О.Г., Коротков А.В.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА РАННЕЙ ЭЛЕКТРОМЕХАНИЧЕСКОЙ ИНТЕГРАЦИИ КАРДИОМИОЦИТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИНИМАЛИСТИЧНОЙ ПЛАТФОРМЫ ИЗ ПОЛИКАПРОЛАКТОНОВЫХ НАНОВОЛОКОН 131
Джабраилов В.Д., Турчанинова Е.А., Слотвицкий М.М., Ефимов А.Е, Агапов И.И., Цвелая В.А., Романов А.Б., Агладзе К.И.

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ ДЕЛЕНИЯ / СЛИЯНИЯ МИТОХОНДРИЙ И МИТОФАГИИ В МОДЕЛИ АТЕРОСКЛЕРОЗА *IN VITRO*, ПОИСК ПУТЕЙ КОРРЕКЦИИ 132
Дзампаева Ж.В., Савельев Р.В.

МИТОХОНДРИАЛЬНО-ОПОСРЕДОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЦИТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ЭНДОТЕЛИЯ *IN VITRO* 133
Дзампаева Ж.В., Савельев Р.В., Скупневский С.В., Фарниева Ж.Г.

ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ EGFR КАК МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПЕРЕКЛЮЧАТЕЛЬ ЭНДОЦИТОЗА ДНК-АПТАМЕРОВ 133
Дзариева Ф.М., Павлова С.А., Павлова Г.В., Фаб Л.В.

НОВЫЙ ДНК-АПТАМЕР GOL1 ПЕРЕКЛЮЧАЕТ ТРАНСКРИПТОМНУЮ ПРОГРАММУ КЛЕТОК ГЛИОБЛАСТОМЫ С ПРОЛИФЕРАЦИИ НА НЕЙРОГЕННУЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ 134
Дзариева Ф.М., Павлова Г.В.

НОКДАУН ГЕНА *HLF* СПОСОБСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ НАКОПЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК BALB/3T3(A31) 135
Дзитоева С.Г., Кокаев Г.С., Ислаев А.А., Кокаев Р.И.

РОЛЬ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ МСК, ОБОГАЩЕННЫХ Т-КАДГЕРИНОМ, В РЕГУЛЯЦИИ АДИПОГЕНЕЗА И МЕТАБОЛИЗМА ЖИРОВОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА 135
Дзреян В.А., Климович П.С., Ивлева М.И., Сысоева В.Ю., Головкин А.С., Рубина К.А.

СЕКРЕЦИЯ ЛИГАНДА РЕЦЕПТОРА ЭФР АМФИРЕГУЛИНА ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫМИ МСК ЧЕЛОВЕКА 136
Дзюмина Н.Н., Котов М.А., Харченко М.В., Каменцева Р.С., Корнилова Е.С.

СОЗДАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ КОДИРУЕМОГО СЕНСОРА ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ H3K4ME1 В МСК 137
Диалектова Е.Ф., Кулебякин К.Ю., Путляева Л.В.

ПОЛУЧЕНИЕ ЭМБОЛИЗИРУЮЩИХ БИОПОЛИМЕРНЫХ МИКРОСФЕР ДЛЯ ТЕРАПИИ СОСУДИСТЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ 137
Доброва Д.А., Яббаров Н.Г., Захарова В.А.

ПРОФИБРОТИЧЕСКИЙ ОТВЕТ КЛЕТОК ЭПИКАРДИАЛЬНОГО МЕЗОТЕЛИЯ СЕРДЦА НА ГИПОКСИЮ У *ACOMYS CAHIRINUS* И C57BL/6 138
Долгодворова А.А., Дергилев К.В., Парфенова Е.В.

ТРЕХМЕРНАЯ ОБТУРАЦИЯ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ ПОСТОЯННОГО ЗУБА БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИМ КЛЕТОЧНОСОДЕРЖАЩИМ МАТЕРИАЛОМ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VIVO* 139
Домбровская Ю.А., Енукашвили Н.И., Котов М.И., Румянцева Е.А., Семенова Н.Ю., Силин А.В.

МУЛЬТИПОТЕНТНЫЕ МЕЗЕНХИМНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ИЗ ЗОНЫ ОСТЕОНЕКРОЗА СОХРАНЯЮТ СПОСОБНОСТЬ К ПРОЛИФЕРАЦИИ И ОБЛАДАЮТ ПОВЫШЕНЫМ ОСТЕОГЕННЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ ПРИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ 139
Дорофеева А.И., Шипунова И.Н., Вартикян А.А., Лучкин А.В., Фидарова З.Т., Абрамова А.В., Падерина А.С., Покровская О.С., Кузьмина Л.А., Двирнык В.Н., Гальцева И.В., Мамонов В.Е., Михайлова Е.А.

ГИДРОГЕЛЕВЫЕ МИКРОЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ ФИБРОИНА ШЕЛКА *BOMBYX MORI* КАК ОСНОВА ДЛЯ КЛЕТОЧНЫХ МИКРОНОСИТЕЛЕЙ 140
Доси О.А., Подболотова Е.И., Агапова О.И., Ефимов А.Е., Агапов И.И.

ИНТРАТРАХЕАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК СНИЖАЕТ КОЛИЧЕСТВО ИММУННЫХ КЛЕТОК В ЛЕГКИХ МЫШЕЙ ПРИ ФИБРОЗЕ 141
Дьячкова У.Д., Басалова Н.А., Виговский М.А., Рогачев П.Н., Толстолужинская А.Е., Попов В.С., Лагерева Е.А., Григорьева О.А., Ефименко А.Ю.

МУЛЬТИПОТЕНТНЫЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ШВАННОВСКИХ КЛЕТОК: РОЛЬ В РАЗВИТИИ И РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ 142
Дячук В.А.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ИМПЛЕМЕНТАЦИИ ПОЛОЖЕНИЙ ЧАСТИ IV GMP ЕС В РОССИЙСКОЕ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО 142
Евстратова Е.С., Барановский Д.С., Клабуков И.Д., Якимова А.О., Шегай П.В., Каприн А.Д.

АДАПТИРОВАННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КАЧЕСТВА НМИЦ РАДИОЛОГИИ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ПРЕПАРАТОВ ПЕРЕДОВОЙ ТЕРАПИИ 143
Евстратова Е.С., Клабуков И.Д., Барановский Д.С., Якимова А.О., Шегай П.В., Каприн А.Д.

ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫЙ КОНСТРУКТ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РАНЕВЫХ ДЕФЕКТОВ КОЖИ — ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ *IN VITRO* И *IN VIVO* 144
Егорихина М.Н., Алейник Д.Я., Рубцова Ю.П., Чарыкова И.Н., Тимофеева Л.Б., Линькова Д.Д., Фарафонтова Е.А., Левичева Е.А.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ПРИ РАЗРАБОТКЕ И ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК 144
Егорихина М.Н., Алейник Д.Я., Рубцова Ю.П., Чарыкова И.Н., Бугрова М.Л., Линькова Д.Д., Фарафонтова Е.А., Левичева Е.А.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАКТОФЕРРИНА НА 3D-МОДЕЛИ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ 145
Елькина Е.С., Тимашев П.С., Антошин А.А.

ХАРАКТЕРИСТИКА СУБПОПУЛЯЦИЙ ФИБРОБЛАСТОВ В ЗДОРОВОЙ И ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА 146
Емельянова А.А., Валяева А.А., Шеваль Е.В.

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ КАК АКТИВНЫЙ КОМПОНЕНТ СРЕДСТВ РЕГЕНЕРИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ 146
Емельянова С.С., Гараева Л.А., Соломина Л.А., Мухаметдинова Д.В., Коневега А.Л., Штам Т.А.

ОЦЕНКА АНТИФИБРОТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ЦИКЛОСПОРИНА А НА КЛЕТОЧНЫХ МОДЕЛЯХ РОГОВИЧНОГО ФИБРОЗА 147
Емец Е.В., Крахмалева Д.А., Кривулина Д.А., Токарева В.В., Панова А.Д., Суббот А.М.

КЛЕТОЧНОЗАСЕЛЕННЫЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИМПЛАНТАТЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА, ГИДРОКСИАПАТИТА И МЕДИ: ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ *IN VITRO* И *IN VIVO* 148
Енукашвили Н.И., Домбровская Ю.А., Румянцева Е.А., Котов М.И., Дубиненко Г.Е., Семенова Н.Ю., Супильникова О.В., Багаева В.В., Котова А.В., Калашников А.М., Алексенский А.Е., Шестаков М.С., Чижикова А.С.

В ПОИСКЕ ДЕТЕРМИНАНТ РЕГЕНЕРАЦИИ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕПАРАТИВНЫХ ПРОГРАММ 149
Еремичев Р.Ю., Хандохин М.М., Цветков Р.И., Воронина Т.А., Шагимарданова Е.И., Гусев О.А., Макаревич П.И., Ткачук В.А.

ОПТИМИЗАЦИЯ АЛЬГИНАТНЫХ МИКРОКАПСУЛ С ПОЛИМЕРНЫМ ПОКРЫТИЕМ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА 150
Ермакова П.С., Батенькин М.А., Потопов А.А., Щечкин И.Д., Елагин В.В., Васильчикова Е.А., Жарова П.М., Чесноков С.А., Загайнова Е.В., Кашина А.В.

ВЛИЯНИЕ КОЛЛАГЕНА И ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И БИОСОВМЕСТИМОСТЬ ЖЕЛАТИНОВЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ 150
Ерохина А.Г., Ефремов Ю.М., Широхова З.В., Тимашев П.С.

ПОТЕНЦИАЛ НЕОРГАНИЧЕСКОГО ПОЛИФОСФАТА В РЕГЕНЕРАЦИИ КОЖИ ОПОСРЕДОВАН ЗАПУСКОМ КАЛЬЦИЕВОГО СИГНАЛА И СТИМУЛИРОВАНИЕМ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ БИОЭНЕРГЕТИКИ 151
Есипова Е.А., Есипов А.М., Винокуров А.Ю., Абрамов А.Ю.

ПОЛУЧЕНИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА И БИОМАТЕРИАЛА НА ЕГО ОСНОВЕ 152
Ефлова Д.С., Немтарев А.В., Кузнецова Е.В., Камалов М.И., Абдуллин Т.И.

IN VITRO-СКРИНИНГ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ИОННО-МОДИФИЦИРОВАННЫХ ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ 152
Жижина К.П., Рыжов А.П., Александрова С.А., Дарвиш Д.М., Фадеева И.В.

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОСОМ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ И СКОРОСТЬ МИГРАЦИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК *IN VITRO* И НА РОСТ ПЕРЕВИВАЕМЫХ СИНГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У МЫШЕЙ 153
Жирник А.С., Ратушняк М.Г., Губани Д.Ф., Смирнова О.Д., Шапошникова Д.А., Москалева Е.Ю.

ОЦЕНКА СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ БИОМЕДИЦИНСКОГО КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ПОСЛЕДСТВИЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ 154
Жук Е.А., Кривенко С.И., Примакова Е.А., Назарова Е.А., Юркина Е.Г., Романова И.А., Дедюля Н.И., Лендин Н.И., Дзядзько А.М.

ГИДРОГЕЛЕВАЯ ИММОБИЛИЗАЦИЯ И ПОРОГИ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ КАК МЕТОДОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА ДЛЯ НАНОМЕХАНИЧЕСКОГО АСМ-АНАЛИЗА ЖИВЫХ СПЕРМАТОЗОИДОВ ЧЕЛОВЕКА 155
Жукова Д.Р., Мурашко А.В., Тобольченко Е.А., Голубчиков Д.О., Хренков С.А., Максимов М.А., Шпичка А.И., Тимашев П.С.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ХОЛОДОВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГЕМАТО-АЛЬВЕОЛЯРНОГО БАРЬЕРА *IN VITRO* С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМЫ «ЛЁГКОЕ-НА-ЧИПЕ» И ПРОГРАММИРУЕМОГО ТЕРМОКОНТРОЛЛЕРА НА ОСНОВЕ ЭЛЕМЕНТА ПЕЛЬТЬЕ 155
Жукова О.А., Будилина А.А., Колесов В.В., Горбачев И.А., Кузнецова И.Е., Зыков К.А., Баклаушев В.П.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА НА ЭРАСТИН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ФЕРРОПТОЗ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК *IN VITRO* 156
Завалиева Е.А., Мелконян К.И., Русинова Т.В.

СНИЖЕНИЕ ИММУНОГЕННОСТИ И СТАБИЛИЗАЦИЯ ПРЕПАРАТА «ИПСК-БЕТА КЛЕТКИ В КАПСУЛЕ» 157
Загайнова Е.В., Богомолова А.Ю., Панова А.В., Баринова А.А., Кашина А.В., Ермакова П.С., Батенькин М.А., Чесноков С.Э.

СОЗДАНИЕ КЛЕТОЧНО-ЗАСЕЛЕННЫХ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ ЭКВИВАЛЕНТОВ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ 158
Зайкова Д.М., Волик Т.В., Меньщиков А.А., Чикалкин Н.С., Кононова Д.В., Шевченко А.И., Цвелая В.А., Блинова Е.В., Захарова И.С., Парфенов В.А.

ПЛАЗМЕННАЯ АКТИВАЦИЯ ПОРИСТОГО СВМПЭ ОБЕСПЕЧИВАЕТ УСИЛЕННУЮ ОСТЕОИНТЕГРАЦИЮ ЗА СЧЁТ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ BMP-2 158
Зайцева С.В., Булыгина И.Н., Пермякова Е.С., Орлова П.А., Грунина Т.М., Попонова М.С., Кривозубов М.С., Сенатов Ф.С., Громов А.В., Карягина А.С.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ТРАВМИРОВАННОГО АХИЛЛОВА СУХОЖИЛИЯ ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТОМ 159
Закирова Е.Ю., Мансурова М.Н.

ВЛИЯНИЕ ГЕННОЙ МОДИФИКАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ИХ СВОЙСТВА 160
Закирова Е.Ю.

ЭФФЕКТ ГОФМЕЙСТЕРА КАК СПОСОБ УСИЛЕНИЯ ЦИТОСОВМЕСТИМЫХ АЛЬГИНАТ-ЖЕЛАТИНОВЫХ СКАФФОЛДОВ 160
Захаров А.С., Короткова Н.В., Мжаванадзе Н.Д., Василовский И.Н., Сучков И.А., Калинин Р.Е.

АЛЬГИНАТ-ЖЕЛАТИНОВЫЕ ГИДРОГЕЛИ С КОМБИНИРОВАННОЙ СШИВКОЙ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ СОЗДАНИЯ СОСУДИСТЫХ ГРАФТОВ 161
Захаров А.С., Спиридонов А.А., Савчук Т.Л., Гумбатова Л.И.

РАЗРАБОТКА ДВУХСТОРОННЕГО ГИДРОФИЛЬНО-ГИДРОФОБНОГО ИМПЛАНТАТА ДЛЯ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ 162
Воронова В.Д., Черемных А.И., Кувшинова Е.А., Захарова В.А.

ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ КЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ НА ОСНОВЕ ГИПОИММУНОГЕННЫХ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА 162
Захарова И.С., Шевченко А.И., Шевченко В.А., Воловиков Е.А., Бобровский П.А., Богомякова М.Е., Богомазова А.Н., Зайкова Д.М., Меньщиков А.А., Чикалкин Н.С., Малышкин И.А., Лактионов П.П., Лебедева А.О., Лазарев В.Н., Лагарькова М.А., Парфенов В.А.

КОМБИНИРОВАННЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИ(D,L-ЛАКТИДА) И ПОЛИ(D,L-ЛАКТИД-СО-ГЛИКОЛИДА) КАК БИОМАТЕРИАЛЫ ДЛЯ СИСТЕМ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ АГЕНТОВ 163
Захарова О.К., Кузнецова Е.В.

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА АКТИВАЦИИ И ПРОЛИФЕРАЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОБРАБОТКЕ ПЛАЗМА-АКТИВИРОВАННОЙ СРЕДОЙ *IN VITRO* 164
Захарченко А.Е., Калинин Е.В., Домнин П.А., Акишев Ю.С., Ермолаева С.А.

РЕПАРАТИВНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПОСЛЕ НОВОКАИН-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ В МОДЕЛИ FKRP-АССОЦИИРОВАННОЙ МИОПАТИИ 165
Звонова Т.Д., Слащева В.В., Сорочану И., Яковлев И.А., Деев Р.В.

РАЗРАБОТКА ГИБРИДНЫХ ПОЛИМЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ РЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА НЕРВНОЙ ТКАНИ 165
Зеленова Э.Д., Каршиева С.Ш.

УЧАСТИЕ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ C-MYC И FOXO1/3A В МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ ВЫЖИВАНИЯ И ГИБЕЛИ НЕЙРОНОВ 166
Зимина В.В.

РОЛЬ И ВРЕМЕННАЯ ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ BMP2 И BMP7 ПРИ TGF-β1- ИНДУЦИРОВАННОМ ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОМ ПЕРЕХОДЕ В КЛЕТКАХ HUVEC 167
Зиновкина Е.С., Зиновкин Д.А.

РАЗНОНАПРАВЛЕННОЕ ВЛИЯНИЕ 17β-ЭСТРАДИОЛА НА МСК ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ЖИРОВЫХ ДЕПО 167
Зиновьева А.А., Бахчинян Е., Чечехина Е.С., Волошин Н.С., Чечехин В.И., Каменков С.С., Кулебякин К.Ю.

ЭЛЕКТРОАКТИВНЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ И КОМПОЗИЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ РАЗЛИЧНОЙ МОРФОЛОГИИ ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ 168
Зорохович Д.А.

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ НА ПЕРЕСЕЧЕНИИ ИММУНИТЕТА, СТАРЕНИЯ И РЕГЕНЕРАЦИИ 169
Зубкова Е.С., Калинин А.П., Меньшиков М.Ю.

СОЗДАНИЕ ИЗОГЕННЫХ ИПСК С КОРРЕКЦИЕЙ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *LDLR* ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ 169
Зуева А.С., Шевченко А.И., Медведев С.П., Шевченко В.А., Закиян С.М., Захарова И.С.

РЕПРОГРАММИРОВАНИЕ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА В ИНСУЛИН-ПРОДУЦИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ ... 170
Ибрагим Н, Кондратьев Н.В., Артюхов А.С., Дашинимаев Э.Б.

ИНДУЦИРУЕМАЯ ОВЕРЭКСПРЕССИЯ ETV2 В CRISPR-МОДИФИЦИРОВАННЫХ ИПСК ОБЕСПЕЧИВАЕТ ВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ ОРГАНОИДОВ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА 171
Иваненко А.В., Гайсина А.С., Усатова В.С., Круть В.Г., Берестовой М.А., Шевченко Е.К., Белоусов В.В.

ДИНАМИКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГЕМОПОЭЗА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ММСК С МОДУЛИРОВАННОЙ АУТОФАГИЕЙ ПОСЛЕ РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ 171
Иванов В.А., Гребнев Д.Ю.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК И ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ НИХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ ПРИ АНАСТОМОТИЧЕСКОЙ УРЕТРОПЛАСТИКЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ 172
Иванова Я.Г., Муравьев А.Н., Виноградова Т.И., Орлова Н.В., Ремезова А.Н., Горбунов А.И., Юдинцева Н.М., Нащекина Ю.А., Горелова А.А., Яблонский П.К.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ КОЛЛАГЕНОВОГО ГИДРОГЕЛЯ, СОДЕРЖАЩЕГО МЕЗЕНХИМНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ, ПРИ ПЕРИУРЕТРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ КРЫСАМ 173
Иванова Я.Г., Муравьев А.Н., Виноградова Т.И., Орлова Н.В., Ремезова А.Н., Горелова А.А., Горбунов А.И., Юдинцева Н.М., Нащекина Ю.А., Яблонский П.К.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ ЭСТРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА АЛЬФА И ГЕНА *ESR1* В МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ ЭНДОМЕТРИЯ У ФЕРТИЛЬНЫХ ЖЕНЩИН И У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ 174
Иващенко Д.В., Мангушева В.А., Сысоева В.Ю., Еремичев Р.Ю., Никитина Т.В., Щербакова Л.Н., Макаревич П.И., Младова Е.С., Панина О.Б.

РОЛЬ МИКРОРНК PLAUR-MIR1-5P, ЗАКОДИРОВАННОЙ В ГЕНЕ УРОКИНАЗНОГО РЕЦЕПТОРА UPAR, В ПРОЛИФЕРАЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК 175
Ивлева М.И., Володькова Е.А., Плеханова О.С., Ткачук В.А., Семина Е.В., Климович П.С.

СТРОНЦИЕВЫЕ БРУШИТОВЫЕ ЦЕМЕНТЫ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ И ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫМИ СВОЙСТВАМИ ДЛЯ КОСТНОЙ ПЛАСТИКИ 175
Ильина Е.В., Никифоров И.В., Дейнеко Д.В.

ПЛАНИМЕТРИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА КОЖНЫХ РАН У КРЫС ПРИ МЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ ПЕРФТОРУГЛЕРОДНОЙ ЭМУЛЬСИИ 176
Ильясова Н.А., Иванов М.Э., Апросин Ю.Д., Силачев Д.Н., Капцов А.В.

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ ПЭО-ПОКРЫТИЙ НА МАГНИЕВОМ СПЛАВЕ, СОДЕРЖАЩИХ НАНОЧАСТИЦЫ ПЕНТАОКСИДА ТАНТАЛА 177
Имшинецкий И.М., Надараиа К.В., Надараиа М.А., Машталяр Д.В.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ РАСТВОРИМЫМИ ФАКТОРАМИ ТРОМБОЦИТОВ, И ГИПОКСИИ ДЛЯ ТЕНОГЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПУПОВИНЫ 177
Ионова А.Г.

РАЗРАБОТКА AAV-ВЕКТОРОВ ДЛЯ ДОСТАВКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ГЕНОВ В ЗОНУ ПЕНУМБРЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ У КРЫС 178
Иост Р.А., Кибирский П.Д., Наместникова Д.Д., Шкап М.О., Морозова О.А., Мощенко А.А., Баклаушев В.П.

ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ БИОМЕДИЦИНСКОГО КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА НА ОСНОВЕ НАЗАЛЬНЫХ ХОНДРОЦИТОВ НА ГОМОЛОГИЧНОЙ МОДЕЛИ 179
Исаева Е.В., Кисель А.А., Шестакова В.А., Смирнова Е.И., Эйгель Д.М., Лагода Т.С., Яценко Е.М., Барановский Д.С., Клабуков И.Д., Иванов С.А., Шегай П.В., Каприн А.Д.

АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ И НОВООБРАЗОВАНИЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ... 179
Кашина А.В., Васильчикова Е.А., Ермакова П.С., Целоусова Ю.М., Губарькова Е.В., Потапов А.Г., Гладкова Н.Д., Буреев П.А., Кучин Д.М., Луговая Л.А., Наралиев Н.У., Загайнов В.Е., Загайнова Е.В.

УДАЛЁННЫЕ ЭФФЕКТЫ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА: МНОГОУРОВНЕВОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПОЯСНИЧНОГО НЕЙРОНАЛЬНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ 180
Кабдеш И.М., Аминов Ш.У., Гарифуллина Х.И., Челышев Ю.А.

БИОИНЖЕНЕРНЫЕ КОНСТРУКЦИИ НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНОГО СПИДРОИНА RS1/9 ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ 181
Казакова К.А., Пасечник А.В., Рамонова А.А., Богуш В.Г., Латанов А.В., Мойсенович А.М.

БИОИНЖЕНЕРНЫЕ СВОЙСТВА ЖИРОВОЙ ТКАНИ 182
Казанцев И.Б.

ПРИРОДНЫЕ АНТИСЕНЕСЦЕНТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАК ОСНОВА РЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ИГЛИСТЫХ МЫШЕЙ (*ACOMYS CAHIRINUS*) 182
Калинин А.П., Зубкова Е.С., Белоглазова И.Б., Парфёнова Е.В., Меньшиков М.Ю.

СЕНЕСЦЕНТНОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ КАК МОДУЛЯТОР АКТИВНОСТИ АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩЕГО АППАРАТА МАКРОФАГОВ *IN VITRO* 183
Калиш С.В., Кожевникова Е.О., Лямина С.В.

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ИНГИБИТОРОВ HDAC ПРИ ОДИНОЧНОЙ И ПОВТОРНОЙ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ АТАКЕ У МЫШЕЙ 184
Калюжная Ю.Н.

ЯДЕРНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ PTEN СОПРЯЖЕНА С ИЗМЕНЕНИЕМ ИНСУЛИН-ЗАВИСИМОГО ОТВЕТА МСК 184
Каменков С.С., Шлыков М.А., Бодунова Д.А., Максимов Е.Г., Попов Д.В., Борзых А.А., Кулебякин К.Ю., Ефименко А.Ю., Чечехин В.И., Чечехина Е.С.

СОЕДИНЯЯ НАУКУ И МЕДИЦИНУ: НОВЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ МЫШЕЙ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПСИХОПАТОЛОГИЙ ЧЕЛОВЕКА 185
Карагяур М.Н., Аверина О.А., Бозов К.Д., Джауари С.С., Хайбуллина Р.Т., Приймак А.В., Пермяков О.А., Григорьева О.О., Шкарина Л.Н., Илларионова М.Е., Семина Е.В., Примак А.Л., Климович П.С., Шелег Д.А., Самоходская Л.М., Сергиев П.В., Попов В.С., Ткачук В.А., Цыганков Б.Д., Нейфельд Е.А.

ИЕРАРХИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ TGF-β, NOTCH И ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА RUNX2 ПРИ РАЗВИТИИ ФИБРОЗА 186
Караман И.А., Смирнова Д.В., Малашичева А.Б.

РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ «КОЖА-НА-ЧИПЕ» НА ОСНОВЕ КЛЕТОЧНЫХ СФЕРОИДОВ С ДОБАВЛЕНИЕМ МИКРОБИОМНОГО КОМПОНЕНТА 187
Кардош А.В., Бикмулина П.Ю., Голубчиков Д.О., Цибульников С.В., Шпичка А.И., Тимашев П.С.

ВЛИЯНИЕ NT-3- И NGF-ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ ОБКЛАДОЧНЫХ КЛЕТОК НА СОДЕРЖАНИЕ β-АМИЛОИДА И ФОСФОРИЛИРОВАННОГО ТАУ-БЕЛКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА 187
Карсунцева Е.К., Воронова А.Д., Шишкина В.С., Покидько В.Ю., Фурса Г.А., Чадин А.В., Степанова О.В., Чехонин В.П.

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ АКТИВИРУЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ NK-КЛЕТОК НА КАРДИАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИПСК 188
Кастуева Э.А.

ВЛИЯНИЕ НЕТРИНА-1 НА СЕКРЕТОМ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В УСЛОВИЯХ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ СЕНЕСЦЕНЦИИ 189
Каширина Д.Н., Мухутдинов А.Р., Ларина И.М., Ратушный А.Ю.

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ПРИГОТОВЛЕНИЯ КУЛЬТУР СТВОЛОВЫХ И ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ДЕСНЫ В КАЧЕСТВЕ БИОМЕДИЦИНСКОГО КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА 189
Квачева З.Б., Василевич И.Б., Андреева В.А., Рубникович С.П., Пинчук С.В., Суховеева С.В.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНОЙ КУЛЬТУРЫ ПМК ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПОВЫШЕННОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ 190
Килина Е.А., Храмцова Ю.С.

ГЕННО-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА: РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МОДЕЛИ ИШЕМИИ МИОКАРДА НА КРУПНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ 191
Ким Е.С., Гайнуллин И.И., Футин Э.В., Караманян О.В., Бекмухамедова Э.Э., Сафин А.И., Федосеенков Т.В., Ким С.С., Равилов Б.А., Маркосян В.А., Исламов Р.Р.

ПАРАКРИННЫЙ АНТИФИБРОТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЛИМБА 191
Ким И.И., Суровцева М.А., Авдонина С.А., Бондаренко Н.А., Трунов А.Н., Черных В.В., Повещенко О.В.

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНЗИЕНТНО МОДИФИЦИРОВАННЫХ М2-МАКРОФАГОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА 192
Киселева В.В., Косырева А.М., Карпулевич Е.А.

ЛОКАЛЬНЫЙ ЭКСТРЕМУМ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ДОЗЫ БИОМЕДИЦИНСКОГО КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА НА ОСНОВЕ НАЗАЛЬНЫХ ХОНДРОЦИТОВ 193
Клабуков И.Д., Исаева Е.В., Эйгель Д.М., Лагода Т.С., Кисель А.А., Шестакова В.А., Смирнова Е.И., Яценко Е.М., Барановский Д.С., Иванов С.А., Шегай П.В., Каприн А.Д.

ГЕНЫ-ОНКОСУПРЕССОРЫ КАК РЕГУЛЯТОРЫ ПРЕДЕЛОВ РЕГЕНЕРАЦИИ: БАЛАНС МЕЖДУ РЕПАРАЦИЕЙ ТКАНЕЙ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЗАЩИТОЙ 194
Клабуков И.Д., Потиевский М.Б., Траспов А.А., Шаталов П.А., Шегай П.В., Каприн А.Д.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСДУКЦИИ КЛЕТОК ГОЛОВНОГО И СПИННОГО МОЗГА МЫШЕЙ ЛИНИИ CD-1 ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ АДЕНОАССОЦИИРОВАННЫХ КОНСТРУКЦИЙ 194
Клещетников А.В., Герасименко А.И.

РОЛЬ УРОКИНАЗНОЙ СИСТЕМЫ В ПОВЫШЕНИИ РЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ 195
Климович П.С., Дзреян В.А., Чечехина Е.С., Гуриелидзе Л.М.

ВЛИЯНИЕ УРОКИНАЗНОГО РЕЦЕПТОРА UPAR В СОСТАВЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ МСК НА МИГРАЦИЮ И ПРОЛИФЕРАЦИЮ СОСУДИСТЫХ КЛЕТОК 196
Климович П.С., Дзреян В.А., Ивлева М.И., Плеханова О.С., Ткачук В.А.

РЕГЕНЕРАЦИЯ КОЖНЫХ РАН У IL33-НОКАУТНЫХ МЫШЕЙ 196
Кобылянская В., Рогачева Д.А., Кузьменко Е.В., Ржанова Л.А, Пермякова А.А., Рябинин А.А., Воротеляк Е.А., Моргун Е.И.

НАРУЖНЫЙ *IN VIVO* БИОРЕАКТОР: РАЗМЕЩЕНИЕ ОСТЕОГЕННЫХ КЛЕТОЧНЫХ СФЕРОИДОВ НА САЛЬНИКОВОМ ЛОСКУТЕ ВНЕ ТЕЛА ЖИВОТНОГО КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ ЭТАПНОЙ БИОПЕЧАТИ *IN SITU* 197
Ковалев А.В., Усанова А.П., Балхиева Л.Х., Кузнецова С.М., Миронов В.А.

АПОПТОТИЧЕСКИЕ ТЕЛЬЦА ГЛИОБЛАСТОМЫ КАК РЕГУЛЯТОРЫ СТРОМАЛЬНЫХ И ИММУННЫХ КЛЕТОК ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ 198
Ковальская К.В., Голубева А.А., Баскаев К.К., Сусова О.Ю., Лупатов А.Ю., Ярыгин К.Н., Холоденко И.В.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЛОГЕННЫХ МСК И ЭКЗОСОМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА МСК В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ ТЕРАПИИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У КРЫС 198
Ковальчук А.М., Букова В.И., Морозова О.А., Макарова И.В., Дорошенко Ю.С., Гурылева А.В., Мачихин А.С., Баклаушев В.П.

КЛЕТОЧНОЕ СТАРЕНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК И ПОЛЯРИЗАЦИЯ МАКРОФАГОВ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ОЖИРЕНИЯ: БИОМАРКЕРЫ И МИШЕНИ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ 199
Кожевникова Е.О., Калиш С.В., Лямина Н.П., Лямина С.В.

ОПТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ РЕГЕНЕРАТОРНОГО ПОТЕНЦИАЛА ПЕЧЕНИ ПРИ РАЗВИТИИ ОСТРОЙ ПАТОЛОГИИ 200
Козлова В.А., Родимова С.А., Бобров Н.В., Щечкин И.Д., Козлов Д.С., Загайнов В.Е., Загайнова Е.В., Кузнецова Д.С.

МНОГОПАРАМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ОЦЕНКИ РЕГЕНЕРАТОРНОГО ПОТЕНЦИАЛА ПРИ ОЖОГАХ 201
Козлова М.Н., Земсков В.М., Демидова В.С., Алексеев А.А.

АНТИРОСТОВОЕ ДЕЙСТВИЕ AGE'S В КУЛЬТУРЕ ФИБРОБЛАСТОВ КОЖИ И ЭФФЕКТЫ КОМПЛЕКСНЫХ ФИТОАДАПТОГЕНОВ, СВЯЗЬ С ЭКСПРЕССИЕЙ ГЕНОВ *CCND1* И *PTEN* 201
Кокаев Р.И., Ислаев А.А., Кокаев С.Г., Кулумбегова М.В.

МЕЖСЕГМЕНТАРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АКТИВАЦИИ NLRP3-ИНФЛАММАСОМЫ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА У КРЫС 202
Коковихина С.А., Тимофеева А.В., Ахметзянова Э.Р.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФОРМОУСТОЙЧИВЫХ ГИДРОГЕЛЕВЫХ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ АЛЬГИНАТА НАТРИЯ НА ЗАЖИВЛЕНИЕ РАН КОЖИ 203
Кокорина А.А., Шевелёва В.С., Мякошина Л.А., Белый Н.В., Глушаков Р.И.

МОДИФИКАЦИЯ КОМБИНАЦИИ GQICOMBI ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЕЁ ЭФФЕКТИВНОСТИ В ОТНОШЕНИИ КЛЕТОК ГЛИОБЛАСТОМЫ ЧЕЛОВЕКА 203
Колесникова В.А., Павлова Г.В.

КЛЕТОЧНАЯ МОДЕЛЬ ВИТИЛИГО С РЕГУЛИРУЕМОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ОКИСЛИТЕЛЬНОМУ СТРЕССУ 204
Комарова Д.И., Юрканова М.Д., Власова И.И., Кошелева Н.В., Тимашев П.С.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПОСТЛУЧЕВОГО ПРОКТИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОДСЛИЗИСТЫХ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ИНЪЕКЦИЙ АУТОЛОГИЧНОЙ СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ, ПОЛУЧЕННОЙ ИЗ ЖИРОВОЙ ТКАНИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 205
Коноплянников М.А., Смирнов А.В., Сычев В.И., Кузнецова С.М., Кальсин В.А., Васильев В.С., Иванов Ю.В., Станкевич В.Р., Сазонов Д.В., Забозлаев Ф.Г., Баклаушев В.П., Троицкий А.В.

ОМИКСНЫЕ ДАННЫЕ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТЕОГЕНЕЗА *IN VITRO* В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ РЕЦЕПТОРА АКТИВИНА I ТИПА 206
Копылов Е.Д.

ПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ ЛОШАДИ И ИХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ НА МЫШИНОЙ МОДЕЛИ ИНФЕКЦИИ ВИРУСА ГЕРПЕСА ЛОШАДЕЙ 1-го ТИПА 206
Коровина Д.Г., Алексеенкова С.В.

СЕЛЕКТИНЫ КАК МАРКЕР «ШЕДДАЗНОГО» КРИЗА ... 207
Короткова Н.В., Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д.

СИГНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОММИТИРОВАНИЯ ПОСТНАТАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА В РАЗЛИЧНЫЕ СУБТИПЫ АДИПОЦИТОВ 208
Косарева Р.С., Калинин А.Ю., Кустарева С.М., Бондарев А.Д., Сулягина В.П., Тюрин-Кузьмин П.А.

БИОФАБРИКАЦИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ С ПОМОЩЬЮ СФЕРОИДОВ МЕТОДОМ 3D-БИОПЕЧАТИ 208
Котенева П.И., Бикмулина П.Ю., Кошелева Н.В., Шпичка А.И., Тимашев П.С.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОДЕЛЕЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЯ-АССОЦИИРОВАННОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ НА КЛЕТКАХ HepG2 209
Котляров С.Н., Котлярова А.А., Искрина А.Н.

МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЯ-АССОЦИИРОВАННОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ НА ОСНОВЕ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ HepG2 210
Котляров С.Н., Котлярова А.А., Искрина А.Н.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОТОКОЛА ХИМИЧЕСКОГО РЕПРОГРАММИРОВАНИЯ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА В ИНДУЦИРОВАННЫЕ НЕЙРОНЫ 210
Красковская Н.А,, Малыгина А.В., Кольцова А.М., Михайлова Н.А.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИПОФИЛЬНЫХ β-БЛОКАТОРОВ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ: РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *ADRB2* 211
Краснова О.А., Бородий В.Д., Сопова Ю.В., Неганова И.Э.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ 212
Кривенко С.И.

ФЕНОТИПЫ БЕТА- И АЛЬФА-КЛЕТОК В ПЕРИОД ПРЕНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА 212
Кривова Ю.С., Прощина А.Е., Годовалова О.С., Харламова А.С., Савельев С.В.

ЭКСПРЕССИЯ CD114 В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С ВРОЖДЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К АУДИОГЕННОЙ ЭПИЛЕПСИИ 213
Кривопвлов С.А., Юшков Б.Г.

УРОВЕНЬ РАСТВОРИМЫХ БИОМАРКЕРОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ С УЗЕЛКОВОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ ЗАЛЬЦМАННА 214
Кривулина Д.А., Суббот А.М., Панова А.Д., Крахмалева Д.А.

РОЛЬ ИММУНОПРОТЕАСОМ В ПОДДЕРЖАНИИ КЛЕТОЧНОГО ГОМЕОСТАЗА ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК 214
Кригер Д.В., Цимоха А.С.

СОЗДАНИЕ МОДЕЛИ РЕПРОГРАММИРОВАНИЯ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК С ЭНДОГЕННОЙ ДОКСИЦИКЛИН-ИНДУЦИРУЕМОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ ФАКТОРОВ ЯМАНАКИ 215
Кригер Д.В., Цимоха А.С.

БИОМИМЕТИЧЕСКИЕ КОСТНЫЕ ИМПЛАНТАТЫ КОРТИКАЛЬНО-ТРАБЕКУЛЯРНОЙ СТРУКТУРЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ АДДИТИВНЫМ ПРОИЗВОДСТВОМ: РОЛЬ МАГНИЯ *IN VITRO* И РЕПАРАТИВНЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ *IN VIVO* 216
Крохичева П.А., Фомин А.С., Гольдберг М.А., Уткин Д.А., Свиридова И.К., Кирсанова В.А., Ахмедова С.А., Сергеева Н.С., Комлев В.С.

КОРРЕЛЯЦИОННО-СЕТЕВОЙ АНАЛИЗ МЕЖДОМЕННЫХ СВЯЗЕЙ В ОЦЕНКЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ХОДЬБЫ ПОСЛЕ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА 216
Крупенина В.Ф., Григаревичюс К.Р., Агеева Т.В., Богачев М.И., Мухамедшина Я.О.

БИОРЕЗОРБИРУЕМЫЕ СКАФФОЛДЫ С АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ НА ОСНОВЕ КОЛЛАГЕНА 217
Кручинина А.Д.

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПОКРЫТИЯ СТЕНТ-ГРАФТОВ 218
Кручинина А.Д., Попова П.А.

ВЫЯВЛЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ КЛЕТОК КОЖИ ВОКРУГ ОЖОГОВОЙ РАНЫ ПО ВРЕМЕНАМ ЖИЗНИ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ НАДН 218
Крылов Д.П., Баданина Д.М., Козлов Д.С., Тимашев П.С., Кузнецова Д.С., Можеров А.М.

ТРИ СТРАТЕГИИ БИОФАБРИКАЦИИ ХРЯЩЕВЫХ ИМПЛАНТАТОВ: ОТ СИНТЕТИЧЕСКОГО КАРКАСА К ГИБРИДНОЙ БИОПЕЧАТИ 219
Кудан Е.В., Жирнов С.В., Каршиева С.Ш., Левин А.А., Сенатов Ф.С., Яковлева В.С., Плюснина Н.Р., Кулакова М.С., Петров С.В., Захарова В.А., Осидак Е.О., Хесуани Ю.Д., Назарян Д.Н., Виноградов В.В., Решульский С.С., Дайхес Н.А., Миронов В.А., Ковалев А.В.

АКТИВАЦИЯ Notch И TGF-β1 В ПЛЕВРАЛЬНЫХ МЕЗОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ: СХОДНЫЙ ПРОФИБРОТИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП И РАЗЛИЧНОЕ ПАРАКРИННОЕ ВЛИЯНИЕ 220
Кузнецова Е.А., Бакаленко Н.И., Атюков М.А., Малашичева А.Б.

ТРАНСКРИПТОМНЫЙ АНАЛИЗ СТАБИЛЬНОСТИ ИНДУЦИРОВАННЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ КУЛЬТИВИРОВАНИИ И КРИОКОНСЕРВАЦИИ 221
Кузьменко Е.В., Ржанова Л.А., Пермякова А.А., Стариннов З.Р., Воротеляк Е.А., Моргун Е.И.

ПАРАКРИННЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ КАК МЕХАНИЗМ СИНХРОНИЗАЦИИ ОТВЕТА ТКАНЕЙ НА СИСТЕМНЫЕ СИГНАЛЫ 221
Кулебякин К.Ю., Ефименко А.Ю., Кулебякина М.А., Ткачук В.А., Воронцова М.В.

ИММОРТАЛИЗОВАННЫЕ МЕЗЕНХИМНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ОБЛАДАЮТ ИЗМЕНЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ГОМЕОСТАТИЧЕСКОМУ РЕГУЛЯТОРУ ОБНОВЛЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ 222
Кулебякина М.А., Смажило К.Ю., Усачёв В.А.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЭКСПРЕССИИ CD90 В КУЛЬТУРЕ МИОГЕННЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПОПЕРЕЧНОПОЛОСАТОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА 223
Кулинич С.С., Зафранская М.М., Гаин Ю.М.

ИЗУЧЕНИЕ РАБОТЫ NA^+/CA^{2+} ОБМЕННИКА NCLX В СЕНЕСЦЕНТНЫХ НЕРВНЫХ КЛЕТКАХ 223
Куницына А.Е., Хайтин А.М.

ОСТЕОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ PCL-МАТРИЦ С ИОНАМИ CA^{2+} И MG^{2+}: *IN VITRO* ИССЛЕДОВАНИЕ 224
Куркова К.И., Риппинен Д.В., Дейнеко Д.В., Гольдберг М.А., Соловьева А.О.

ВЛИЯНИЕ ГЕОМЕТРИИ КАМЕРЫ *EX OVO* НА МОРФОГЕНЕЗ СОСУДИСТОЙ СЕТИ *AREA VASCULOSA* 225
Кучербаева А.Г., Мун В.В., Васильева А.А., Егорова Т.В.

УНИВЕРСАЛЬНАЯ ПРОГРАММА ОСТЕОГЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК АССОЦИИРОВАНА С ВНЕКЛЕТОЧНЫМ МАТРИКСОМ 225
Кучур П.Д., Лобов А.А., Малашичева А.Б.

ФОТОХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ КОЛЛАГЕНОВЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ РИБОФЛАВИНОМ ДЛЯ СОЗДАНИЯ БИОСОВМЕСТИМЫХ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ 226
Лапина Е.С., Чернета А.Е., Соловьёв Д.А., Полянина А.О., Александер-Синклер Э.И.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ МИТОТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЩЕЙ КИШКИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ИМПУЛЬСОВ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ 227
Лапшина О.А.

СИСТЕМНОЕ ВЛИЯНИЕ ИНЪЕКЦИОННОГО АЛЛОГЕННОГО БИОМАТЕРИАЛА НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ОРГАНОВ ПОСЛЕ ВЫНУЖДЕННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ 227
Лебедева А.И., Мусина Л.А., Шангина О.Р., Хакимов А.Р.

ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЯЗВ РОГОВИЦЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА ДЛЯ КЕРАТОПЛАСТИКИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) 228
Лебедева А.И., Кадыров Р.З., Оренбуркина О.И., Юсупова Г.И., Мусина Л.А., Шангина О.Р.

РОССИЙСКИЙ АЛЛОГЕННЫЙ ФИБРИНОВЫЙ КЛЕЙ «FIBRINNECT» — ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, БИОСОВМЕСТИМОСТЬ И РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ НА МОДЕЛИ *IN VIVO* 229
Левичева Е.А., Тимофеева Л.Б., Линькова Д.Д., Рубцова Ю.П., Рябков М.Г., Зарубенко П.А., Фарафонтова Е.А., Алейник Д.Я., Чарыкова И.Н., Егорихина М.Н.

ИЕРАРХИЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ В ОНТОГЕНЕЗЕ 229
Лемещенко В.В.

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ СОМАТИЧЕСКИХ И РЕСПИРАТОРНЫХ СТРУКТУР У НОВОРОЖДЕННЫХ ПЕРЕПЕЛОВ 230
Лемещенко В.В., Кетрарь М.С

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ КЛУБОЧКОВ НЕФРОНОВ КАК МАРКЕР ПОСТНАТАЛЬНОГО НЕФРОГЕНЕЗА У СУТОЧНЫХ ЦЫПЛЯТ 231
Лемещенко В.В., Хоменко Н.А.

БИОКЕРАМИКА СО СЛОЖНЫМ ХИМИЧЕСКИМ СОСТАВОМ И МАКРОПОРИСТОЙ АРХИТЕКТУРОЙ ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ 231
Леонтьев Н.В., Погольская Д.Д., Голубчиков Д.О., Мурашко А.М., Дьячкова У.Д., Ефименко А.Ю., Филиппов Я.Ю., Климашина Е.С., Евдокимов П.В., Путляев В.И.

ИММУНОЦИТОФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ КЛЕТОК В ЗОНЕ МЕХАНИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ НЕЙРОНАЛЬНОЙ СЕТИ И В НЕПОВРЕЖДЕННОЙ ЗОНЕ В НЕЙРОНАЛЬНОЙ КУЛЬТУРЕ ИЗ МОЗЖЕЧКА КРЫСЫ 232
Лисина О.Ю., Астахова А.И., Московцев А.А., Сурин А.М.

ВЛИЯНИЕ КОМПОНЕНТОВ УРОКИНАЗНОЙ СИСТЕМЫ НА БАЗАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ SASP В МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ 233
Логинова В.А., Чечехина Е.С., Дзреян В.А., Климович П.С.

АНТИОКСИДАНТНЫЙ, АНТИАПОПТОТИЧЕСКИЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ЦИАНОБАКТЕРИИ *LEPTOLYNGBYA CF. ECTOCARPI* 233
Лыков А.П., Уваров И.П., Долгалев Е.К.

ПЛАТФОРМА НА ОСНОВЕ ИПСК ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ И НАПРАВЛЕННОГО РЕДАКТИРОВАНИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК 234
Лядова И.В., Буторина Н.Н., Кузяева В.И., Шевелева О.Н., Жанин И.С., Коняшин М.В., Курбатова О.В., Мовсисян Г.Б., Петричук С.В., Потапов А.С., Пушков А.А., Меркулова Е.В., Райкина Е.В., Григорьева Е.В, Медведев С.П.

ПРОТЕОМНЫЕ БИОМАРКЕРЫ КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК 235
Лямина С.В., Калиш С.В., Кожевникова Е.О., Лямина Н.П.

ОЦЕНКА РЕПАРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ВОЗРАСТНОГО ФАКТОРА И COVID-19 236
Магнитская Е.А., Голубцова Н.Н., Плюхин С.В.

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *HTR2A* В СУБПОПУЛЯЦИЯХ ЛИМФОЦИТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ (РС) 236
Макаров С.В., Полушин А.Ю., Садыков А.М., Бархатов Э.М., Лимарева Л.В., Никитин Ю.В., Артамонов А.А., Иванов М.Ф.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТОВ ИНГИБИРОВАНИЯ PARP1 НА СТАБИЛЬНОСТЬ ДНК В НЕЙРОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИПСК ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ХАНТИНГТОНА, ПОЛУЧЕННЫХ ПУТЕМ НАИВНОЙ КОНВЕРСИИ В СРЕДЕ HENSM 237
Макеева В.С., Малахова А.А.

ВЛИЯНИЕ ФУКОКСАНТИНА НА РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ТКАНЕЙ ПРИ СТАРЕНИИ 238
Маклакова И.Ю.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ СЕКРЕТОМНЫХ БЕЛКОВ ГЛИАЛЬНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА МОДЕЛИ 5XFAD 238
Максимов Я.М.

PD-1 КАК РЕГУЛЯТОР РЕПАРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ МАКРОФАГОВ ЧЕЛОВЕКА 239
Максимова А.А., Тихонова М.А., Тыринова Т.В., Шевела Е.Я., Останин А.А., Черных Е.Р.

ПРАЙМИРОВАНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПОВЫШАЕТ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ ЛИМФОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO* 240
Малахов В.И., Максимович А.В.

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА СЕКРЕТОМА ИММОРТАЛИЗОВАННЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА НА МОДЕЛИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ КРЫС 240
Малеева Т.Г., Гринчук Д.П., Левицкая Н.Г., Карагяур М.Н.

КАСПАЗА-2 КАК РЕГУЛЯТОР СТЕРОИДОГЕНЕЗА И ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У МЫШЕЙ 241
Мамедова А.Р., Смольянинова Л.В., Скрябин Б.В., Иоутси В.А., Семенова М.Л., Шилова А.А., Попов В.С., Копеина Г.С., Животовский Б.Д.

РОЛЬ ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ СОСУДИСТЫХ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 242
Маркин А.М., Хованцева У.С., Киселева Д.Г., Гладышева Н.П., Гладышев Н.С., Брешенков Д.Г., Маркина Ю.В., Чарчян Э.Р.

ОСОБЕННОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СТРОМАЛЬНЫХ И ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ ПРОГЕНИТОРОВ КОСТНОГО МОЗГА ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА: РОЛЬ НИШИ И МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ 243
Маркина Е.А., Бобылева П.И., Баранцева М.Ю., Буравкова Л.Б.

АДГЕЗИЯ ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА К ПОВЕРХНОСТИ СКАФФОЛДОВ ИЗ СЕГНЕТОЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПОЛИМЕРОВ 243
Маркова А.А., Нгуен М.Т., Градов О.В., Градова М.А., Ольхов А.А., Иорданский А.Л.

ГАЗОМЕДИАТОР-АССОЦИИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К УПРАВЛЕНИЮ РЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ПРОЦЕССАМИ 244
Мартусевич А.К., Бардахчиева Л.В., Иванова Д.В., Чернышева А.Д., Морозова Е.С., Николаева С.Ю.

РАЗРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ КОМПЛЕКСА НЕИНВАЗИВНОГО ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВЫХ РАН 245
Мартусевич А.К., Назаров В.В., Бардахчиева Л.В., Перетягин С.П., Иванова Д.В., Бадянова В.С., Закиева С.Ш.

НАРУШЕНИЕ РЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ ТКАНИ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА НА МОДЕЛИ МЫШЕЙ SOD1-G93A 245
Мартынова Е.В., Мухамедьяров М.А., Кабве Э., Хайбуллина С.Ф., Ризванов А.А., Архипова С.С., Салафутдинов И.И.

ИНТЕГРАТИВНАЯ ОЦЕНКА ТРАНСКРИПТОМА, ФЕНОТИПА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СТРОМАЛЬНЫХ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК В МОДЕЛИ НИШИ: РОЛЬ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА 246
Матвеева Д.К., Ратушный А.Ю., Андреева Е.Р.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА ТРОМБОЦИТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ЖИВОТНЫХ С ОБШИРНЫМИ РАНЕВЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ 247
Матузок А.Н., Губарева Е.А., Куевда Е.В., Дубенцов К.К., Захарчук Ф.О.

ГИБРИДНЫЕ БИОАКТИВНЫЕ ПОКРЫТИЯ НА ТИТАНОВЫХ И МАГНИЕВЫХ ИМПЛАНТАХ ДЛЯ ОСТЕОСИНТЕЗА ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ 247
Машталяр Д.В., Надараиа К.В., Имшинецкий И.М., Надараиа М.А., Пигуль Е.С., Голышева А.А.

СОЗДАНИЕ МАГНИЕВЫХ ИМПЛАНТАТОВ С ФУНКЦИЕЙ ДОСТАВКИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ 248
Машурова М.В., Тихомиров А.С., Осьмушко И.С., Надараиа К.В., Имшинецкий И.В.

ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА НА КЛЕТКИ ГЛИОБЛАСТОМЫ 249
Мелконян К.И., Соловьева Е.Р., Фоменко А.А.

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ ДИНАМИКИ И ВЫРАЖЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ФИБРОЗА МИОКАРДА ПРИ АУТОИММУННОМ МИОКАРДИТЕ У МЫШЕЙ BALB/C 249
Мельникова Е.А., Макарова О.В., Силантьева Д.Д., Сентябрева А.В., Косырева А.М.

ПОЛУЧЕНИЕ ИПСК МЫШИ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИЕЙ ГЕНА *F9* ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ТЕРАПИИ ГЕМОФИЛИИ В 250
Мензоров А.Г., Андриянов В.С., Соколова О.А., Доме А.С., Решетников В.В.

КЛЕТОЧНЫЙ СТРЕСС И СЕНЕСЦЕНЦИЯ: СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ 250
Меньшиков М.Ю., Калинин А.П., Зубкова Е.С.

4D-БИОПЕЧАТЬ КОМБИНИРОВАННЫМИ БИОЧЕРНИЛАМИ С МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ ЧЕЛОВЕКА 251
Меркулов М.В., Астрелина Т.А., Брунчуков В.А., Сучкова Ю.Б., Михадаркина О.Г., Серова О.Ф.

ПРИМЕНЕНИЕ БИОФЛАВОНОИДОВ АССОЦИИРОВАНО СО СНИЖЕНИЕМ ФАКТОРА ВИЛЛЕБРАНДА vWF В ПЕРВИЧНЫХ КУЛЬТУРАХ HUVEC 252
Мжаванадзе Н.Д., Сучков И.А., Калинин Р.Е., Щулькин А.В., Абаленихина Ю.В., Короткова Н.В., Маркитан Г.С., Тюнина Е.Ю., Калинина А.Р.

ОТ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ К РЕЦИДИВУ: ДОРМАНТНЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ И АУТОФАГИЯ КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ 252
Микеладзе М.А., Кузнецова Л.С., Гужова И.В.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ЦИТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ N- И С-КОНЦЕВЫХ ФРАГМЕНТОВ HSP70 253
Микрюкова Д.В., Борисенко Е.А., Епифанцева А.В.

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ АТРОФИРОВАННЫХ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ МЛЕКОПИТАЮЩИХ 254
Мирзоев Т.М.

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫЕ ПАСТЫ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ *IN VIVO* И *IN VITRO* 254
Михеева П.В., Тетерина А.Ю., Смирнов И.В., Шлыков М.А., Комлев В.С

МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В ВОССТАНОВЛЕНИИ ФУНКЦИИ НИШИ СПЕРМАТОГОНИАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В МОДЕЛИ ДОКСОРУБИЦИН-ИНДУЦИРУЕМОГО СТАРЕНИЯ 255
Мнацаканян А.О., Басалова Н.А., Коробкина И.О., Сагарадзе Г.Д., Liang Y., Нагибин Н.В., Попов В.С., Ефименко А.Ю.

БИОИНФОРМАТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ АНАЛИЗА БЕЛКОВОГО СОСТАВА СЕКРЕТОМА — ОТ РАЗРАБОТКИ К ВАЛИДАЦИИ 256
Мозалев А.С., Салтовская А.А., Хотин М.Г.

АСТРОГЛИАЛЬНАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА НЕЙРАЛЬНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ЛИНИИ DRNPC 256
Момотюк Е.Д., Чжан Д., Ибрагим Н., Баклаушев В.П., Дашинимаев Э.Б.

УСТОЙЧИВОСТЬ ИНДУЦИРОВАННЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОМ КУЛЬТИВИРОВАНИИ И КРИОХРАНЕНИИ 257
Моргун Е.И., Ржанова Л.А., Кузьменко Е.В., Рябинин А.А., Пермякова А.А., Стариннов З.Р., Воротеляк Е.А.

ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕКРЕТОМА МСК КАК ФАКТОР ИСТОЩЕНИЯ ПУЛА ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ АДИПОЦИТОВ 258
Мураховская Т.А.

РОЛЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В СОЗДАНИИ ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ 259
Мурашев А.Н.

ПЛАТФОРМА ДЛЯ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ СПЕРМЫ: АКТИВНАЯ МИКРОФЛЮИДНАЯ ЛИНИЯ ПОД УПРАВЛЕНИЕМ АЛГОРИТМОВ МАШИННОГО И ГЛУБОКОГО ОБУЧЕНИЯ 259
Мурашко А.В., Жукова Д.Р., Хренков С.А., Тобольченко Е.А., Максимов М.А., Шпичка А.И., Тимашев П.С.

МОДЕЛЬ МЕХАНИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СТВОЛА МОЗГА У ЛИЧИНОК *DANIO RERIO* КАК ВОЗМОЖНОЙ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕЙРОРЕГЕНЕРАЦИИ 260
Мурашова Л.А., Дячук В.А.

СТИМУЛЯЦИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КОЖИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ КРЫС ПОСЛЕ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМЫ АЛЛОГЕННЫМ БИОМАТЕРИАЛОМ 261
Мусина Л.А., Нураева А.Б., Лебедева А.И., Шангина О.Р.

ПРИМЕНЕНИЕ АЛЛОГЕННОГО БИОМАТЕРИАЛА ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОЖИ ПОСЛЕ ХИМИЧЕСКОГО ОЖОГА 261
Мусина Л.А., Лебедева А.И., Нураева А.Б., Шангина О.Р.

МЕЗЕНХИМНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ МОДУЛИРУЮТ СЕНЕСЦЕНТНОЕ СОСТОЯНИЕ КЛЕТОК ЛЕЙДИГА В МОДЕЛИ ДОКСОРУБИЦИН-ИНДУЦИРУЕМОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ *IN VITRO* 262
Нагибин Н.В., Мнацаканян А.О., Басалова Н.А., Сагарадзе Г.Д., Liang Yingying, Попов В.С., Ефименко А.Ю.

БИОАКТИВНЫЕ ПОКРЫТИЯ НА ТАНТАЛОВЫХ ИМПЛАНТАТАХ: ОТ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ДО ИСПЫТАНИЙ *IN VIVO* 263
Надараиа К.В., Голышева А.А., Машурова М.В., Манжуло И.В.

ГИБРИДНЫЕ ПОКРЫТИЯ ДЛЯ ИМПЛАНТАЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ: ОТ ТРИБОЛОГИИ ДО ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ *IN VIVO* ... 263
Надараиа М.А., Шандурский В.А., Белов Е.А.

КОНЦЕПЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ОРГАНОИДОВ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ КОНКРЕТНОЙ СТАДИИ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ *IN VITRO* 264
Надеждин С.В.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕГЕНЕРАТОРНОГО ПОТЕНЦИАЛА ПРИ ТРАВМАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ 265
Нажмудинов Р.З., Литвиненко И.В., Живолупов С.А., Самарцев И.Н.

РЕГЕНЕРАТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ТАРГЕТНОЙ ПОЛИПЕПТИДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКИХ НЕВРОПАТИЯХ КОНЕЧНОСТЕЙ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ 265
Нажмудинов Р.З., Литвиненко И.В., Живолупов С.А., Самарцев И.Н.

ЛЕКАРСТВЕННО-НАПОЛНЕННЫЕ СКАФФОЛДЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИУРЕТАНОВ ДЛЯ ВЕКТОРИЗОВАННОЙ ДОСТАВКИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ 266
Назаркина Ж.К., Степанова А.О., Именов А., Лактионов П.П.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПОЛУЧЕНИЮ БИОМЕДИЦИНСКОГО КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА НА ОСНОВЕ КЛЕТОК МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ ЧЕЛОВЕКА, ОБОГАЩЕННОГО ВНЕКЛЕТОЧНЫМИ ВЕЗИКУЛАМИ, ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В СТАДИИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ 267
Назарова Е.А., Примакова Е.А., Юркина Е.Г., Романова И.А., Дедюля Н.И., Ефимов Д.Ю., Садовский Д.Н., Сазановец В.В., Кривенко С.И., Щерба А.Е., Руммо О.О.

СИНЕРГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ КОМБИНИРОВАННОЙ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ И НЕЙРАЛЬНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ 267
Наместникова Д.Д., Черкашова Э.А., Самойлова Е.М., Губский И.Л., Коваленко Д.Б., Чудакова Д.А., Кудряшова О.М., Баранникова М.В., Ревкова В.А., Соболева А.В., Сухинич К.К., Мельников П.А., Иост Р.А., Журавлева С.И., Докукин Н.В., Курило В.В., Чехонин В.П., Ярыгин К.Н., Баклаушев В.П.

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ТРЕХМЕРНОЙ КУЛЬТУРЫ НЕЙРОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ НЕЙРОГЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ 268
Насыбуллина Э.И., Мухаметьянова М.Ф., Ахметзянова Э.Р.

МАТРИЦЫ НА ОСНОВЕ СТРУКТУРИРОВАННОГО КОЛЛАГЕНА ДЛЯ ЗАДАЧ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ 269
Нащекина Ю.А., Алендеева М.Ю., Вырезкова Е.В., Марков Д.А., Нащекин А.В., Михайлова Н.А.

НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ В ДИАГНОСТИКЕ И МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТЕОПОРОЗА: ОТ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ 270
Неганова И.

РАЗРАБОТКА ПОРИСТЫХ БИОСОВМЕСТИМЫХ МАТРИКСОВ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ БЕЛКА МЕТОДОМ FDM-ПЕЧАТИ 270
Недорубова И.А., Басина В.П., Миронов А.В., Миронова О.А., Меглей А.Ю., Гольдштейн Д.В., Бухарова Т.Б.

РИСК-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ХОЛОДОВОЙ ЦЕПИ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ СЕКРЕТОМА МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА 271
Ненахова-Гельфанд М.В., Елизарова Е.В., Шарутин И.В., Потанина О.Г., Абрамович Р.А., Акопян Ж.А., Ефименко А.Ю.

УСИЛЕНИЕ АПОПТОЗА В НЕЙРАЛЬНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКАХ У ПАЦИЕНТОВ С *PARK2*-АССОЦИИРОВАННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА 272
Ненашева В.В., Герасимова Т.П., Новосадова Л.В., Арсеньева Е.Л., Абрамов Н.М., Гривенников И.А., Лебедев А.Н., Тарантул В.З., Новосадова Е.В.

ОРГАНОТИПИЧЕСКАЯ 3D-МОДЕЛЬ ИНТЕСТИНАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭКСПРЕССИИ ИНГИБИТОРНЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК НА МУКОЗАЛЬНЫХ Т-ЛИМФОЦИТАХ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА 272
Нижегородова Д.Б., Назаренко Е.М., Иванчик Г.И., Величко А.В., Зафранская М.М.

ПЛАЦЕНТА В СОВРЕМЕННОЙ БИОМЕДИЦИНЕ: МОРФОЛОГИЯ, МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА, КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПРЕАНАЛИТИЧЕСКОГО ЭТАПА 273
Низяева Н.В.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ФИБРОБЛАСТОПОДОБНЫХ КЛЕТОК МАТКИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРЕЭКЛАМПСИИ 274
Низяева Н.Н., Сухачева Т.В., Фокина Т.В., Артемьева К.А.

ПОЛУЧЕНИЕ ВАСКУЛЯРИЗИРОВАННЫХ ЛЕГОЧНЫХ ОРГАНОИДОВ ИЗ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА 274
Никиточкина С.Ю., Рябинин А.А., Говорова И.А., Воротеляк Е.А.

ВЛИЯНИЕ АКТИВАЦИИ YAP-СИГНАЛИНГА НА МЕЗЕНХИМНЫЕ КЛЕТКИ ЛЕГКОГО МЫШИ 275
Новикова Ю.А., Говорова И.А., Воротеляк Е.А.

ПРИМЕНЕНИЕ КОЛЛАГЕНА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ ШКУРЫ АТЛАНТИЧЕСКОЙ ТРЕСКИ, ПРИ ПАРЕНХИМАТОЗНОМ КРОВОТЕЧЕНИИ ПЕЧЕНИ 276
Одоева М.В., Кашутин С.Л., Еремеев Д.В., Кубасова Е.Д., Мизгирёв Д.В.

ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ПОТОКОВ В ПРЕКОРТЕКСНОЙ ОБЛАСТИ ВОЛОСЯНОГО ФОЛЛИКУЛА ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА КОНЕЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ 276
Озеров О.Д., Левашова Н.Т., Пантелеев А.А.

УНИКАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ НА ОСНОВЕ КЛЕТОК ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ ВИДЕМАНА — РАУТЕНШТРАУХА 277
Орлова Е.А., Щукина А.А., Калмыкова А.И.

ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ВВЕДЕНИИ КОМПОЗИТНЫХ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМЕРОВ С ДОБАВЛЕНИЕМ ЕРО И BMP-2: ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 278
Орлова П.А.

КОЛЛАГЕНОВЫЕ МЕМБРАНЫ VISCOLL: ПЛАТФОРМЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ 278
Осидак Е.О., Андреев А.Ю., Маи Р.Б., Домогатский С.П.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА НОВЫХ 2А-ПЕПТИДОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПОЛИЦИСТРОННЫХ КАССЕТ С ФАКТОРАМИ ПЛЮРИПОТЕНТНОСТИ 279
Осинникова М.Н., Панферов Е.В., Иванов Р.А., Минская Е.С.

ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ГЛИОМЫ КАК ОСНОВА РЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ 280
Павлова Г.В., Колесникова В.А., Усачев Д.Ю., Копылов А.М.

НОВАЯ ИЗОФОРМА DJGDNF47 КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИНСТРУМЕНТ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ 280
Павлова Г.В., Шамадыкова Дж.В., Паршина В.В., Пантелеев Д.Ю., Ревищин А.В.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ СЕКРЕТОМА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ РАН 281
Павлова О.В., Коноплянников М.А., Кальсин В.А., Иванов Ю.В., Смирнов А.В., Баклаушев В.П.

ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ ФАКТОРОВ ПЛЮРИПОТЕНТНОСТИ И CDK8/19 В КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЯХ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С РАЗЛИЧНЫМИ УРОВНЯМИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНДРОГЕН-ДЕПРИВАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ 282
Павлова П.А., Додина М.В., Кузькокова П.А., Иванов Р.А., Минская Е.С.

РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КЛЕТОЧНОГО СЕКРЕТОМА НА МОДЕЛИ АЛОПЕЦИИ *IN VIVO* 282
Панкратова М.Д., Аболин Д.С., Роговая О.С., Воротеляк Е.А., Калабушева Е.П.

ФОСФОЛИПАЗА А2 ГРУППЫ IIA В СОСТАВЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ СЕНЕСЦЕНТНЫХ КЛЕТОК КАК МЕДИАТОР ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И НАРУШЕНИЯ АДИПОГЕННОЙ ДИФФФЕРЕНЦИРОВКИ МСК У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА 283
Панова А.Р., Каменков С.С., Арбатский М.С., Попов Д.В., Борзых А.А., Чечехин В.И., Кулебякин К.Ю., Ефименко А.Ю., Чечехина Е.С.

БОЛЕЗНЬ ХАНТИНГТОНА ЗА ПРЕДЕЛАМИ ЦНС: СЕКРЕТОМ ДЕРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ СПОСОБСТВУЕТ РЕМОДЕЛИРОВАНИЮ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА И УСКОРЯЕТ МИГРАЦИЮ КЛЕТОК 284
Парфенова П.С., Красковская Н.А., Репкин Е.А., Михайлова Н.А.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТЕОИНДУКТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КОМПОЗИТНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ФИБРОИНА ШЕЛКА И НАНОФИБРИЛЛЯРНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ 285
Пасечник А.В., Казакова К.А., Рамонова А.А., Шайтан К.В., Мойсенович А.М.

ПРИОБРЕТЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК К АНТАГОНИСТУ MDM2 RG7388: МЕХАНИЗМЫ И ПРЕОДОЛЕНИЕ 285
Первушин Н.В., Просандеева Е.С., Бадлаева А.С., Шипунова В.О., Маслова О.В., Нилов Д.К., Япрынцева М.А., Копеина Г.С., Животовский Б.Д.

CDX2-ОПОСРЕДОВАННАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА МЫШИНЫХ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ТРОФОБЛАСТНОМ НАПРАВЛЕНИИ 286
Передня Д.А, Галиакберова А.А, Дашинимаев Э.Б

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ФИБРОЗА СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ 287
Перепеченов С.С., Титова А.А., Вовченко А.А., Перепеченова К.С., Филатов Н.С., Билялов А.И., Киясов А.П., Гусев О.А.

ДИНАМИКА ВОСПАЛЕНИЯ, РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ТКАНИ И МИОГЕНЕЗА ПРИ ИШЕМИИ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ *ACOMYS CAHIRINUS* 288
Перепеченов С.С., Титова А.А., Перепеченова К.С., Быданов А.С., Шигапова Л.Х., Филатов Н.С., Билялов А.И., Шагимарданова Е.И., Киясов А.П., Гусев О.А.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕПАРАТИВНОГО И ФИБРОГЕННОГО ОТВЕТА ПЕЧЕНИ У *ACOMYS CAHIRINUS* И *MUS MUSCULUS* ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЧЕТЫРЁХХЛОРИСТЫМ УГЛЕРОДОМ 289
Перепеченова К.С., Тухтарова С.Ш., Перепеченов С.С., Титова А.А., Гусев О.А., Киясов А.П.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК НА РАННИЕ ПРОЦЕССЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ ПОСЛЕ ТРАВМЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОБЪЕМНОЙ ПОТЕРЕЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ 290
Пермякова А.А., Стулова А.А., Кузьменко Е.В., Ржанова Л.А., Моргун Е.И.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ГЛУТАМАТА НАТРИЯ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ 290
Першина О.В., Пахомова А.В., Ахтямова Э.А., Узянбаев И.А., Сандрикина Л.А.

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОМЕТАБОЛИТОВ БАКТЕРИЙ НА СИНТЕЗ КОМПОНЕНТОВ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ФИБРОБЛАСТАМИ 291
Петров С.А., Кастоломова Е.Г.

ЭКСПРЕССИЯ ТИОРЕДОКСИНА В ФИБРОБЛАСТАХ КОЖИ ПРИ СОЧЕТАННОМ ВЛИЯНИИ ВОЗРАСТНОГО ФАКТОРА И ДИАБЕТА 292
Петрова А.С., Федоров И.М., Залов С.А., Матвеева М.Д., Голубцова Н.Н

МИКРОГЛИЯ В ЭМБРИОНАЛЬНЫХ ЗАКЛАДКАХ НЕОКОРТЕКСА И СПИННОГО МОЗГА КРЫСЫ 292
Петрова Е.С., Колос Е.А.

ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОВ ДЕРМЫ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ИХ ПОДГОТОВКИ МЕТОДОМ НЕИНВАЗИВНОЙ АКУСТИЧЕСКОЙ МИКРОСКОПИИ 293
Петронюк Ю.С., Храмцова Е.А., Крупнин А.Е., Никуленкова О.В., Оренбуркина О.И., Шангина О.Р., Григорьев Т.Е., Левин В.М.

ГОМЕОСТАЗ ЭЛЕКТРОГЕННЫХ МЕТАЛЛОВ В ЭПИДЕРМИСЕ КАК ФЕНОМЕН САМООРГАНИЗОВАННОЙ КРИТИЧНОСТИ 294
Петухов В.И., Дмитриев Е.В.

СОЗДАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПОКРЫТИЙ ПЭО-ПДА С ЦЕРАГЕНИНАМИ ДЛЯ МАГНИЕВЫХ ИМПЛАНТАТОВ 294
Пигуль Е.С., Имшинецкий И.М., Машталяр Д.В.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БИОРЕЗОРБЦИИ И ЦИТОТОКСИЧНОСТИ НА КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЯХ MG-63 И HFF-1 МАГНИЕВОГО СПЛАВА СИСТЕМЫ MG-GA-ZN-MN ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ИМПЛАНТАТОВ ... 295
Плегунова С.В., Ершов Н.А., Камерилова А.А.

МИКРОФЛЮИДНЫЙ СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ МОНОДИСПЕРСНЫХ ПОЛЫХ АГАРОЗНЫХ КАПСУЛ В КАЧЕСТВЕ МИКРОРЕАКТОРОВ ДЛЯ РОСТА КЛЕТОЧНЫХ СФЕРОИДОВ ... 296
Плешаков П.С., Тюшкевич А.А., Букатин А.С.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОСУДИСТОГО ПРОТЕЗА МАЛОГО ДИАМЕТРА НА ОСНОВЕ ФИБРОИНА ШЕЛКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO* ... 297
Подболотова Е.И., Грудинин Н.В., Соснина Е.К., Агапов И.И.

НОКАУТ ГЕНА СУБЪЕДИНИЦЫ ИММУНОПРОТЕАСОМЫ LMP7 НЕ ВЛИЯЕТ НА ВОСПРИИМЧИВОСТЬ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК МЫШИ К ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ... 297
Поденкова У.И., Кригер Д.В., Томилин А.Н., Цимоха А.С.

ЗАКОНОДАТЕЛЬНОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ КАЧЕСТВА И ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, БИОМЕДИЦИНСКИХ КЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ И ИНДИВИДУАЛЬНО ИЗГОТОВЛЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ... 298
Подосинникова Е.С., Богданов А.Ю., Еремеев А.В.

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СЕГМЕНТАЦИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ИЗОБРАЖЕНИЙ АСТРОЦИТОВ: ОЦЕНКА РЕАКТИВНОГО АСТРОГЛИОЗА В БЕЛОМ ВЕЩЕСТВЕ МОЗЖЕЧКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ НИЗКОДОЗОВОМ ОБЛУЧЕНИИ (25 сГр) ... 299
Пожаров А.С., Свистунов И.М., Курицын Д.И., Румянцева Т.А.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ УЛУЧШЕНИЯ ОБЩИХ И СПЕЦИФИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ... 299
Поздняков Д.Ю., Бородкина А.В.

МОДЕЛИРОВАНИЕ И ВАЛИДАЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА ... 300
Покидько В.Ю., Карсунцева Е.К., Воронова А.Д., Шишкина В.С., Фурса Г.А., Мухина А.И., Чадин А.В., Степанова О.В., Чехонин В.П.

БИОИНЖЕНЕРНАЯ ТКАНЬ С РЕГУЛИРУЕМОЙ ТЕМПЕРАТУРОЙ ФАЗОВОГО ПЕРЕХОДА ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ: ОТ РАЗРАБОТКИ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПЕРСПЕКТИВЕ ... 301
Полтавцева Р.А., Пульвер А.Ю., Пульвер Н.А., Останкова И.В., Свирщевская Е.В.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ, СКЛЕРОДЕРМА, БОЛЕЗНЬ КРОНА). ОПЫТ ПСПбГМУ ИМ. И.П. ПАВЛОВА ... 301
Полушин А.Ю., Саганова Е.С., Лопатина Е.И., Цынченко А.А., Залялов Ю.Р., Ганич Е.Г., Щукина О.Б., Кулагин А.Д., Мазуров В.И., Багненко С.Ф.

IN VITRO СКРИНИНГ СХЕМ ИНСТИЛЛЯЦИИ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КЕРАТИТОВ ... 302
Полянина А.О., Соловьёв Д.А., Лапина Е.С., Джанаева З.Н., Александер-Синклер Э.И.

КУЛЬТУРА КЛЕТОК СПЕРМАТОГЕННОГО ЭПИТЕЛИЯ КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ ДЕЛЕНИЯ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК: АНАЛИЗ МЕТОДОВ ВЫДЕЛЕНИЯ КЛЕТОК СПЕРМАТОГЕНЕЗА У МЫШЕЙ C57/BL6 ... 303
Пономаренко Е.А., Артемьева К.А., Мхитаров В.А., Кузнецова Е.В., Гоуфман Е.И., Аксенова М.Г.

РЕГЕНЕРАЦИЯ И ДЕДИФФЕРЕНЦИРОВКА У *ACOMYS* — ЭВОЛЮЦИОННЫЙ ТРЕЙД-ОФФ? ... 304
Попов В.С.

СОЗДАНИЕ ТКАНЕИНЖЕНЕРНОГО СОСУДИСТОГО ИМПЛАНТАТА МАЛОГО ДИАМЕТРА НА ОСНОВЕ МИКРОВОЛОКОН ПОЛИ(L-ЛАКТИДА) ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ... 304
Попов Г.И., Болтков М.А.

ОЦЕНКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГИДРОГЕЛЕЙ ИЗ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ТКАНЕЙ ЧЕЛОВЕКА ... 305
Попова Л.Д., Астрелина Т.А., Брунчуков В.А., Сучкова Ю.Б., Михадаркина О.Г., Меркулов М.В., Серова О.Ф.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТОПИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ЦЕРИЯ И СУЛЬФАДИАЗИНА СЕРЕБРА ПРИ РАДИАЦИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ КОЖИ ... 306
Попова Н.Р., Аникина В.А., Замятина Е.А., Теплова П.О., Попов А.Л.

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ДЛИТЕЛЬНОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ НЕЙРАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ... 306
Посыпанова Г.А., Ратушняк М.Г., Насонова Е.А., Шипилова Е.А., Шапошникова Д.А., Жирник А.С.

РАЗВИТИЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ. ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ... 307
Потапнев М.П.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ КОСТНОЙ ПЛАСТИКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ОРДИНАРНОГО И ГЕН-АКТИВИРОВАННЫХ КОСТНОЗАМЕЩАЮЩИХ МАТЕРИАЛОВ ... 308
Пресняков Е.В., Далгатов М.Г., Бозо И.Я., Деев Р.В.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА МСК-ОПОСРЕДОВАННУЮ ИММУНОМОДУЛЯЦИЮ ПРИ ПРАЙМИРОВАНИИ *IN VITRO* ... 308
Примакова Е.А., Юркина Е.Г., Назарова Е.А., Романова И.А., Сымanович А.А., Жук Е.А., Смольникова В.В., Дедюля Н.И., Кривенко С.И.

ПОТЕРЯ *VPS13B* ВЫЗЫВАЕТ КЛЕТОЧНЫЙ СТРЕСС, ЗАДЕРЖКУ ДЕЛЕНИЯ И ФОРМИРОВАНИЕ ФИБРИЛЯРНЫХ ТЕЛЕЦ В КЛЕТКАХ PHOENIX ... 309
Пристяжнюк И.Е., Вольф Е.Р., Смирнов А.В., Першина Е.Г., Киселева Е.В., Морозова К.Н.

КОМПЛЕКС MTOR И РЕГЕНЕРАТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ФИБРОБЛАСТОВ ДЕРМЫ ЧЕЛОВЕКА 310
Прокопьева Т.Н.

ВОЗМОЖНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ БИОПОЛИМЕРНОЙ КОМПОЗИТНОЙ ЗАПЛАТОЙ НА ОСНОВЕ ФИБРОИНА ШЕЛКА: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ 310
Прокудина Е.С., Антонова Л.В., Кочергин Н.А.

ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНАЦИИ ЛИЗАТОМ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК НА МИКРООКРУЖЕНИЕ ГЛИОМЫ С6 В УСЛОВИЯХ АНДРОГЕНОЙ ДЕПРИВАЦИИ 311
Пугачева Е.С., Брюховецкий И.С.

ИЗБЫТОЧНОЕ БИОЭТИЧЕСКОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ В ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЕ: КРИТИЧЕСКИЙ ВЗГЛЯД ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ 312
Пульвер А.Ю., Пульвер Н.А., Емельянова М.А.

ТРОМБОЦИТАРНО-ОБОГАЩЁННАЯ ПЛАЗМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА АШЕРМАНА И ТОНКОГО ЭНДОМЕТРИЯ: ОТ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ К СТАНДАРТИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ 312
Пульвер Н.А., Пульвер А.Ю., Полтавцева Р.А., Павлович С.В., Силачев Д.Н., Емельянова М.А.

ГЕНЕТИЧЕСКИ КОДИРУЕМЫЕ СЕНСОРЫ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОК КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ОЦЕНКИ И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА КЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ 313
Путляева Л.В., Кулебякин К.Ю.

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧКИ У КРЫС ... 314
Пуха Е.Ю., Круглов Д.Н., Грудинин Н.В., Богданов В.К., Кирсанова Л.А., Никольская А.О., Саломатина Л.А., Пономарева А,С., Басок Ю.Б.

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛЯРНО РЕМИНЕРАЛИЗОВАННЫХ КСЕНОГЕННЫХ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗИРОВАННЫХ МАТРИКСОВ НА ОСНОВЕ КОЛЛАГЕНА И ЭЛАСТИНА ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ: ОЦЕНКА МЕХАНИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ *IN VITRO* И *IN VIVO* 315
Пятина К.В., Петрова С.А., Звягина А.И., Смирнов И.В., Смирнова П.В., Минайчев В.В., Тетерина А.Ю., Фадеева И.С.

РОЛЬ СУЛЬФАТА ЦИНКА В РЕГУЛЯЦИИ ГЕНОВ *LAMA3* И РЕГЕНЕРАТИВНОМ ПОТЕНЦИАЛЕ КЕРАТИНОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА 316
Рабданова Н.П., Токтохоева Л.Н., Намсарайн С.Г., Ибрагим Н., Лубсандоржиева Т.Б., Цыбденова А.П., Капустина Ю.А., Дашинимаев Э.Б., Балханов Ю.С., Цырендугарова Э.О.

ТРОПИЗМ РЕКОМБИНАНТНЫХ AAV К КЕРАТОЦИТАМ РОГОВИЦЫ: ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ВЕКТОРА ДЛЯ АНТИФИБРОТИЧЕСКОЙ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ 316
Раднаева А.В., Ганеева И.А., Егорова А.Е., Еремичев Р.Ю., Макаревич П.И.

РЕГУЛИРОВАНИЕ АНГИОГЕНЕЗА СЕНЕСЦЕНТНЫМИ МСК: ПРЯМОЕ СОКУЛЬТИВИРОВАНИЕ, СЕКРЕТОМ И ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС 317
Ратушный А.Ю., Ездакова М.И., Матвеева Д.К., Каширина Д.Н., Буравкова Л.Б.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКЗОСОМ НЕЙРАЛЬНЫХ И МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ ОТДАЛЕННЫХ ПОСТРАДИАЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ МОЖЕТ ОПРЕДЕЛЯТЬСЯ СОСТАВОМ ИХ МИКРОРНК 318
Ратушняк М.Г., Губани Д.Ф., Жирник А.С., Шапошникова Д.А., Москалева Е.Ю.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГЕНЕРАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ МАТРИКС-СВЯЗАННЫХ И МАЛЫХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ МСК: ДАННЫЕ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ПРОТЕОМИКИ 318
Ревокатова Д.П., Ключерев Т.О., Шендер В.О., Арапиди Г.П., Кошелева Н.В., Тимашев П.С.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК И ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ПОЧКИ 319
Ремезова А.Н., Муравьев А.Н., Орлова Н.В., Иванова Я.Г., Юдинцева Н.М.

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ И КРИОХРАНЕНИЯ НА СУПРЕССИВНУЮ АКТИВНОСТЬ ИНДУЦИРОВАННЫХ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК 320
Ржанова Л.А., Кузьменко Е.В., Воротеляк Е.А., Моргун Е.И.

КУРИНЫЙ ЭМБРИОН: ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДЕЛИ ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ 321
Ржепаковский И.В., Писков С.И., Тимченко Л.Д., Сизоненко М.Н., Шахбанов М.Ш., Аванесян С.С.

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРОСМОТИЧЕСКОГО СТРЕССА НА ПРОДУКЦИЮ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ МЕЗЕНХИМНЫМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ 321
Ризванов А.А., Сыромятникова В.Ю., Соловьева В.В.

AAV-ОПОСРЕДОВАННАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ СТИМУЛИРОВАНИЯ НЕЙРОРЕГЕНЕРАЦИИ И НЕЙРОПРОТЕКЦИИ 322
Ризванов А.А., Тимофеева А.В., Мухамедшина Я.О.

МИКРОРНК-200А ДЛЯ ТЕРАПИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ 322
Родимова С.А., Козлова В.А., Бобров Н.В., Щечкин И.Д., Михайлова Л.В., Козлов Д.С., Зюзин М.В., Загайнов В.Е., Загайнова Е.В., Кузнецова Д.С.

МЕХАНИЗМЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ОТДАЛЕННЫХ ПОСТРАДИАЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ МЫШЕЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗНЫХ ИНГИБИТОРОВ РЕЦЕПТОРА КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА 1 323
Родина А.В., Высоцкая О.В., Жирник А.С., Смирнова О.Г., Москалева Е.Ю.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ АДИПОЦИТОВ, ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ИЗ МСК ЖИРОВОЙ ТКАНИ, ПРИ РЕМИССИИ И РЕЦИДИВЕ СД2Т: АНАЛИЗ БЕЛКОВЫХ МАРКЕРОВ 324
Росса В.А., Агарёва М.Ю., Вознесенская А.А., Шестакова Е.А., Синеокая М.С., Парфёнова Е.В., Шестакова М.В., Стафеев Ю.С.

ХАРАКТЕР ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ГЛИКОЛИЗА В РАЗВИВАЮЩЕМСЯ ЭПИДЕРМИСЕ МЫШИ ПРИ УСЛОВНОМ НОКАУТЕ HIF1A 325
Рубцов Д.Е., Коробейников В.Ю., Юсина П.М., Денисов Е.В., Пантелеев А.А.

КЕРАМИЧЕСКИЕ БИОМАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ БЕТА-ФОРМЫ ТРИКАЛЬЦИЙФОСФАТА ПОДАВЛЯЮТ TGF-β1-ИНДУЦИРОВАННУЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ ФИБРОБЛАСТОВ В МИОФИБРОБЛАСТЫ 326
Рудакова А.О., Дьячкова У.Д., Степанова Д.В., Мурашко А.М., Григорьева О.А., Евдокимов П.В., Ефименко А.Ю.

БИОИНФОРМАТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ, ОРГАНИЗАЦИИ ЦИТОСКЕЛЕТА И МЕЖКЛЕТОЧНЫХ КОНТАКТОВ 326
Руденок М.М., Лукашевич М.В., Щипкова Е.С., Устинова Е.Е., Сабурина И.Н.

ЦИТОСОВМЕСТИМЫЕ СВОЙСТВА ФОТООТВЕРЖДАЕМЫХ МАТРИЦ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ 327
Рудик И.С., Тартаковский К.Э., Недорубова И.А., Бухарова Т.Б., Кузнецова В.С., Васильев А.В.

ИССЛЕДОВАНИЕ И МОДУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ИОННЫХ КАНАЛОВ В СФЕРОИДАХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ/СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЭНДОМЕТРИЯ ЧЕЛОВЕКА 328
Руднева З.М., Чубинский-Надеждин В.И., Сударикова А.В., Шорохова М.А., Князева В.Ю.

YAP/TAZ-СИГНАЛИНГ КАК РЕГУЛЯТОР КЛЕТОЧНОГО СТРЕССА ПРИ ДЕЦИДУАЛИЗАЦИИ СТРОМЫ ЭНДОМЕТРИЯ 328
Румянцева С.М., Гайдамака А.О., Чикина Е.А., Воротеляк Е.А.

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ ДЕАЦЕТИЛАЗ ГИСТОНОВ, ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ И БУТИРАТА НАТРИЯ НА СОСТОЯНИЕ И ПОТЕНЦИАЛ К ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА 329
Рябинин А.А., Никиточкина С.Ю., Воротеляк Е.А.

ВОЗМОЖНОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ РЕГЕНЕРАТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ИНЪЕКЦИОННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ 330
Рябков М.Г., Киселева Е.Б., Тишкова С.К., Егорихина М.Н.

ЛИОФИЛИЗИРОВАННАЯ ФОРМА АМНИОНА КАК БИОМАТЕРИАЛ ДЛЯ НУЖД ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ 330
Рябов В.М., Кондратенко А.А., Шуршина Л.К., Иванькова Е.М., Товпеко Д.В., Кондратенко В.Д., Рагузина Д.В.

ИМПЛАНТЫ ИЗ ХИТОЗАНА/КОЛЛАГЕНА В СПИННОМ МОЗГЕ ПОМОГАЮТ ВОССТАНОВИТЬ ПОДВИЖНОСТЬ КОНЕЧНОСТЕЙ У КРЫС 331
Рябов С.И., Звягинцева М.А., Морозова Я.В., Хвостова М.А., Григорьев Т.Е.

КЛЕТКИ ПУПОВИННОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА СПОСОБСТВУЮТ УЛУЧШЕНИЮ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ У КРЫС ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА 332
Рябов С.И., Звягинцева М.А., Морозова Я.В., Хвостова М.А.

РАЗРАБОТКА RAAV-ВЕКТОРА ДЛЯ ДОСТАВКИ ГЕНА *Hsp70* С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ FUS-АССОЦИИРОВАННОЙ БАС-ПОДОБНОЙ ПАТОЛОГИИ 332
Рябова Е.И., Броновицкий Е.В., Деркаев А.А., Довгий М.А., Блинов А.А., Дресвянникова А.А., Чапров К.Д., Есмагамбетов И.Б.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АЛЛОГЕННОГО БИОМАТЕРИАЛА НА СОСУДИСТЫЙ КОМПОНЕНТ ПОСТИНФАРКТНОГО РУБЦА 333
Сабирова И.С., Степанов И.В., Афанасьев С.А., Серебрякова О.Н.

ДИСБАЛАНС ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ВЛИЯНИЕ СЫВОРОТКИ КРОВИ НА РОСТ МСК ПРИ РАЗНЫХ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА 334
Садовская А.В., Петинати Н.А., Дризе Н.И., Доманицкая М.В., Падерина А.С., Покровская О.С., Кузьмина Л.А., Обухова Т.Н., Двирнык В.Н., Кохно А.В., Паровичникова Е.Н.

ТКАНЕВЫЙ УРОВЕНЬ ИЗУЧЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ 334
Сазонов С.В.

ОЦЕНКА РЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА СИНТЕТИЧЕСКОГО ИМПЛАНТАТА, СОДЕРЖАЩЕГО БИОАКТИВНЫЕ ПЕПТИДЫ, В МОДЕЛИ ТРАВМЫ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА 335
Саидгараева М.Г., Даиоб К., Зухайб М., Камалов М.И., Мансурова М.Н., Муллин Р.И., Абдуллин Т.И.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕКРЕТОМА ДЕРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА ЛИНИИ DFFH 336
Салтовская А.А., Джавтаева Д., Стеганцева Я.А., Михайлова Н.А., Хотин М.Г.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СЕКРЕТОМА ФИБРОБЛАСТОВ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИХ РУБЦОВ НА МИТОХОНДРИАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ НОРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА ... 336
Самарина П.Э., Чижикова Г.А., Михайлова Н.А., Юдинцева Н.М.

КОМБИНИРОВАННАЯ ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ VEGF/ANG/GDNF КАК СТРАТЕГИЯ КОМПЛЕКСНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ИШЕМИЗИРОВАННОЙ КОНЕЧНОСТИ 337
Саматошенков И.В.

ВЛИЯНИЕ НАНОЦЕРЕБРОЛИЗИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МИКРОГЛИИ В УСЛОВИЯХ ДЕПРИВАЦИИ СНА НА МОДЕЛИ CHIP-АССОЦИИРОВАННОГО ИНФЛАМЭЙДЖИНГА 338
Самушия Я.Г., Косьянова АА., Брюховецкий И.С.

ОЦЕНКА РЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПУПОЧНОГО КАНАТИКА НА МОДЕЛИ ИНФАРКТА МИОКАРДА КРЫС 338
Санько К.И., Липина Т.В., Ревокатова Д.П.

ОСОБЕННОСТИ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОГО СТАРЕНИЯ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ИЗ ТКАНИ ПУПОЧНОГО КАНАТИКА 339
Сафонова Е.И., Тырина Е.А.

РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ И ГЕРОПРОТЕКТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПЕПТИДА EDR ПРИ ДЕЙСТВИИ НА НЕЙРОНЫ *IN VITRO* 340
Сахенберг Е.И., Хотин М.Г., Линькова Н.С.

РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ: ПЕРВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ БИОМЕДИЦИНСКОГО КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА 340
Свистушкин В.М., Тимашев П.С., Кошелева Н.В., Шпичка А.И., Свистушкин М.В., Мальцев А.Б.

МОДУЛИРОВАНИЕ РЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА МСК ЧЕЛОВЕКА ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫМИ НАНОЧАСТИЦАМИ ФОСФАТА ЦЕРИЯ 341
Селезнева А.В., Андреева Н.В., Сергеев Н.С., Киселев С.Л., Суздальцева Ю.Г., Силина Е.В.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ЭКЗОСОМАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГЕНЕТИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ММСК В РЕГУЛЯЦИИ РЕПАРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ФИБРОБЛАСТОВ КОЖИ КРЫС *IN VITRO* 342
Селиверстова А.А., Макеев О.Г., Коротков А.В.

ПРИМЕНЕНИЕ РЕГЕНЕРАТИВНЫХ МЕТОДОВ И ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ ФАСЕТ-СИНДРОМЕ У СПОРТСМЕНОВ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ 342
Семенов М.С., Лепсеридзе Л.Т., Астрелина Т.А., Брунчуков В.А., Сучкова Ю.Б., Кобзева И.В., Паринов О.В., Удалов Ю.Д.

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ГИППОКАМПЕ 12-МЕСЯЧНЫХ КРЫС ПОСЛЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ МАТЕРИНСКОГО ИММУНИТЕТА 343
Сентябрева А.В., Лямцев А.С., Герасимов А.Д., Косырева А.М.

МЕХАНИЗМЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ФИБРОЗА ЛЕГКИХ ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХОБЛ (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ) 344
Сенькова А.В., Савин И.А., Котова О.С., Дмитриенко Е.В., Шпагина Л.А., Власов В.В., Зенкова М.А.

МСК КАК МЕДИАТОРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ЛЛПМД 344
Сербина О.О., Киселева Е.В., Васецкий Е.С.

ВЛИЯНИЕ WNT/β-КАТЕНИН-ОПОСРЕДОВАННОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ НА БАЛАНС СУБПОПУЛЯЦИЙ $CD8^+$ Т-КЛЕТОК ПАМЯТИ (SCM/CM) И ИХ ИСТОЩЕНИЕ В УСЛОВИЯХ ЦИТОКИНОВОЙ ПОДДЕРЖКИ 345
Сергеев Н.А,, Литовка Н.И., Салахов Р.Р., Голоунина О.О., Хусаинова Р.И., Минниахметов И.Р., Румянцев С.А., Логинова М.Ю.

НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *KRAS* НА БСВ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПОСЛЕ АУТО-ТГСК 346
Сергеева А.М.

ОПТИМИЗАЦИЯ СВОЙСТВ CA-P КОСТНЫХ ЦЕМЕНТОВ ЗА СЧЕТ ДОПИРОВАНИЯ ИХ МАГНИЕМ 346
Сергеева Н.С., Гольдберг М.А., Крохичева П.А., Свиридова И.К., Кирсанова В.А., Ахмедова С.А., Каралкин П.А., Родионов С.А., Мальцева А.Е., Хайрутдинова Д.Р., Комлев В.С.

ДИНАМИКА ЗАЖИВЛЕНИЯ КОЖНЫХ РАН У КРЫС ПРИ МЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ ГЕЛЯ С КОНДИЦИОННОЙ СРЕДОЙ 347
Силачев Д.Н., Иванов М.Э., Апросин Ю.Д., Ильсова Н.А., Червякова Е.А.

ОСТЕОГЕННЫЕ СВОЙСТВА КСЕНОГЕННЫХ МАТЕРИАЛОВ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ИССЛЕДОВАННЫЕ НА МОДЕЛИ СИНУС-ЛИФТИНГА У КРОЛИКОВ 348
Синельникова В.А., Гаджиев Н.Ю., Кузнецова В.С., Васильев А.В.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ УРОВНЕЙ СУБЪЕДИНИЦ КОМПЛЕКСА I ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ МИТОХОНДРИЙ В РАЗЛИЧНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЯХ: ЗАВИСИМОСТЬ ОТ РЕДОКС-СОСТОЯНИЯ КЛЕТКИ 349
Скворцова Е.В., Назаров И.Б., Старкова Т.Ю., Томилин А.Н., Синенко С.А.

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ И ОСТЕОПОРОЗА НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ КОСТНОЙ ТКАНИ В МОДЕЛИ *IN VIVO* 349
Слажнева Н.А., Байдина В.Д., Обанина Н.А., Бондаренко Н.А.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОМПОЗИТНОГО СОСТАВА ФИТОКОМПЛЕКСА, СОДЕРЖАЩЕГО БИОДОСТУПНЫЙ КРЕМНИЙ, НА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА 350
Слажнева Н.А., Бондаренко Н.А.

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ ВОЛОСА ПРИ АНДРОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АЛОПЕЦИИ И ТЕЛОГЕНОВОМ ВЫПАДЕНИИ МЕТОДОМ МАЛОУГЛОВОГО РЕНТГЕНОВСКОГО РАССЕЯНИЯ 351
Слаутина О.С., Петерс Г.С., Пантелеев А.А.

ХАРАКТЕРИСТИКА ТРАНСКРИПТОМА СКЕЛЕТНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПОСЛЕ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ: ПЕРИОД ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ 351
Слепов Ю.К., Бучака А.С., Золкин А.Г., Гудин А.Н., Буриев И.М., Альбрант М.М., Костюченко О.М., Шагимарданова Е.И., Билялов А.И., Гусев О.А., Онницев И.Е., Деев Р.В.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОСТЕОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ КОРОНАРОГЕННОЙ И НЕКОРОНАРОГЕННОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА И УПРАВЛЕНИЕ ИХ ОСТЕОГЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ МЕТФОРМИНОМ 352
Слесарева Т.А.

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ ИНДУЦИРУЕТ ОСТЕОГЕННУЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА 353
Слесарева Т.А., Горбатовская Е.Е., Груздева О.В.

ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫХ СТРУКТУР СРЕДНЕЙ ТРЕТИ ЛИЦА 354
Слетов А.А, Габбасова И.В., Бровко Ю.И., Спинко А.И., Половинкин А.Д., Можейко Р.А.

ПАРАКРИННАЯ ПЕРЕДАЧА ПРООСТЕОГЕННОГО ЭФФЕКТА ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА В КУЛЬТУРЕ МСК ЖИРОВОЙ ТКАНИ: ПРОТЕОМНЫЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СЕКРЕТОМА 354
Смажило К.Ю., Усачев В.А., Кулебякина М.А., Чечехина Е.С., Кулебякин К.Ю., Воронцова М.В.

ОКТАКАЛЬЦИЙФОСФАТ, ДОПИРОВАННЫЙ ИОНАМИ СТРОНЦИЯ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ 355
Смирнов И.В.

РАЗРАБОТКА ЛЕНТИВИРУСНОГО ВЕКТОРА ДЛЯ ГЕНОТЕРАПИИ АДА-ТКИН 356
Смирнова А.В., Масленникова А.К.Ю.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ И КЛЕТОЧНАЯ СУДЬБА PTHRP-ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ КЛЕТОК В МОДЕЛИ БЛЕОМИЦИН-ИНДУЦИРОВАННОГО ФИБРОЗА ЛЕГКИХ 356
Смирнова А.С., Басалова Н.А., Виговский М.А., Еремичев Р.Ю., Попов В.С., Шилова А.А., Хандохин М.М., Цветков Р.И., Макаревич П.И., Ткачук В.А., Ефименко А.Ю., Григорьева О.А.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ОСТЕОГЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ: РОЛЬ МЕХАНИЧЕСКИХ И МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ФАКТОРОВ 357
Смирнова Д.В., Караман И.А., Мигунова М.А., Малашичева А.Б.

НАРУШЕНИЯ ТРАНСПОРТА ООЦИТОВ ПОСЛЕ ОВУЛЯЦИИ У КАСПАЗА-2 НОКАУТНЫХ САМОК 358
Смольянинова Л.В., Мамедова А.Р., Шилова А.А., Попов В.С., Аверина А.А., Приймак А.В., Чесноков М.С., Брагина Е.Е., Скрябин Б.В., Копеина Г.С., Животовский Б.Д.

ПРЯМОЕ ПРОНЕЙРОНАЛЬНОЕ РЕПРОГРАММИРОВАНИЕ АСТРОЦИТОВ *IN SITU* С ПОМОЩЬЮ ЭКТОПИЧЕСКОЙ ЭКСПРЕССИИ ФАКТОРОВ ASCL1 И NGN2 358
Соболева А.В., Морозова О.А., Кибирский П.Д., Чудакова Д.А., Мельников П.А., Дашинимаев Э.Б., Баклаушев В.П.

ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ МИКРОБИОТЫ ЧЕЛОВЕКА С ПОМОЩЬЮ 3D-МОДЕЛИ КИШЕЧНИКА 359
Соболева А.Г., Дас М.С., Сенягин А.Н., Подопригора И.В., Бальчир Д.В, Лосицкий Г.А., Александрова С.А., Пуленова М.М., Ельчанинов А.В., Арутюнян И.В.

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ/СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА В ГЛАДКОМЫШЕЧНОМ НАПРАВЛЕНИИ ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ НА ЦЕЛЛЮЛОЗНОЙ МАТРИЦЕ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ 360
Соколова А.В., Шкорубская О.А., Нащекина Ю.А., Домнина А.П.

ДИГОКСИН, КАК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АГЕНТ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА, СПОСОБНЫЙ ПРЕДОТВРАТИТЬ ПОМУТНЕНИЕ ЗАДНЕЙ КАПСУЛЫ ХРУСТАЛИКА 361
Соловьёв Д.А., Полянина А.О., Лапина Е.С., Кияни М., Александер-Синклер Э.И.

LIVECELLAI: ПРОГРАММНО-АППАРАТНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ПРИЖИЗНЕННОГО НЕЙРОСЕТЕВОГО АНАЛИЗА АДГЕЗИВНЫХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР 362
Солопов М.В., Чечехина Е.С., Рудской С.А., Розкаряка П.И., Жук О.Е., Каспаров Ю.А., Турчин В.В., Попандопуло А.Г.

ВЛИЯНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-МАССОВЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ПОЛИ(СТИРОЛ-БЛОК-ИЗОБУТИЛЕН-БЛОК-СТИРОЛА) НА ФОРМИРОВАНИЕ И СВОЙСТВА ВОЛОКНИСТЫХ СКАФФОЛДОВ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА 362
Сорокина В.Д., Тугаева Г.К., Ефремов Ю.М., Тимашев П.С.

ТРАНСКРИПТОМНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ В ГИСТОГЕНЕЗЕ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА БЕЛКА ДИСФЕРЛИНА 363
Сорочану И., Лимаев И.С., Гладышев Н.С., Золкин А.Г., Гладышева Н.П., Шигапова Л.К., Шагимарданова Е.И., Гусев О.А., Яковлев И.А., Деев Р.В.

ВЛИЯНИЕ КОЛЛОИДНОГО РАСТВОРА СЕРЕБРА НА АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА СКАФФОЛДОВ ИЗ ФИБРОИНА ШЕЛКА 364
Соснина Е.К., Ширяев Д.О., Подболотова Е.И., Агапов И.И.

РОЛЬ АРХИТЕКТУРНО-РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ ХРОМАТИНА HMGB СЕМЕЙСТВА В МЕТАБОЛИЗМЕ ЭСК МЫШИ 365
Старкова Т.Ю., Аксенов Н.Д., Боголюбов Д.С., Синенко С.А., Томилин А.Н.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИГЛИСТЫХ МЫШЕЙ (ACOMYS CAHIRINUS) КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ВЫСОКОЙ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ 365
Стафеев Ю.С., Болдырева М.А., Агарёва М.Ю., Мохаммад Р, Ратнер Е.И., Парфёнова Е.В.

ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ НА ГИДРОЛИТИЧЕСКУЮ ДЕГРАДАЦИЮ ИЗДЕЛИЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИЛАКТИДА 366
Степанов П.С., Седуш Н.Г.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ СТРАТЕГИЙ МОДУЛЯЦИИ ФЕНОТИПА ФИБРОБЛАСТОВ ЛЕГКИХ МЫШИ И ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO* 367
Степанова А.В., Говорова И.А., Воротеляк Е.А.

ВЛИЯНИЕ БЕЛКА АКТИВИРОВАННЫХ ФИБРОБЛАСТОВ (FAPα) НА ПРОДУКЦИЮ БЕЛКОВ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА СТРОМАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ 367
Степанова Д.В., Дьячкова У.Д., Рудакова А.О., Толстолужинская А.Е., Басалова Н.А., Ефименко А.Ю., Григорьева О.А.

ГИБРИДНЫЙ ПОЛИМЕРНЫЙ ИМПЛАНТАТ ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ ТВЕРДОЙ МОЗГОВОЙ ОБОЛОЧКИ 368
Степанова Д.И., Черемных А.И., Луговой М.Е., Мокиенко О.А.

РАЗРАБОТКА ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ КЛЕТОК ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ВЫСТИЛКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТРАВМАМИ СПИННОГО МОЗГА 369
Степанова О.В., Гурина О.И., Карсунцева Е.К, Фурса Г.А., Чадин А.В., Воронова А.Д., Талипова Л.Д., Горчаков Д.С., Суханов Ю.В., Ершов А.Г., Решетов И.В., Чехонин В.П.

ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO* ПОД ДЕЙСТВИЕМ АНТИСЕПТИКОВ И АБРАЗИВОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИИМПЛАНТИТА 370
Странднстрем Е.Б., Кузнецова В.С., Русанов Ф.С., Недорубова И.А., Бухарова Т.Б., Бабиченко И.И., Копецкий И.С., Васильев А.В.

РОЛЬ ПОТЕНЦИАЛ-ЗАВИСИМЫХ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ В РЕГУЛЯЦИИ МИГРАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ/СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЭНДОМЕТРИЯ ЧЕЛОВЕКА В 2D- И 3D-КУЛЬТУРАХ 371
Сударикова А.В.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ РАСТВОРИМЫХ БЕЛКОВ И ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ СЕКРЕТОМА ГЛИАЛЬНЫХ ПРОГЕНИТОРОВ НА РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ НЕЙРИТОГЕНЕЗ *IN VITRO* 371
Судьина А.К., Шеденкова М.О., Салихова Д.И.

АПОПТОЗ МИОФИБРОБЛАСТОВ РОГОВИЦЫ ЧЕЛОВЕКА ПОД ВЛИЯНИЕМ РАСТВОРИМОГО СЕКРЕТОРНОГО ПРОДУКТА СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК РОГОВИЦЫ 372
Суровцева М.А., Ким И.И., Авдонина С.А., Бондаренко Н.А., Трунов А.Н., Черных В.В., Повещенко О.В.

РЕГЕНЕРАЦИЯ КОМПОНЕНТОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА НА МОДЕЛИ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ МЫШЕЙ 373
Сухова М.М., Бязрова М.Г., Гусева П.П., Митин А.Н., Филатов А.В.

МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФОТОСШИТЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ МЕТАКРИЛИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЖЕЛАТИНА ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ 373
Сучков М.Ю., Игралова Д.А., Яббаров Н.Г., Сочилина А.В., Батищева Ю.А., Генералова А.Н.

ВЛИЯНИЕ SHRNA-ОПОСРЕДОВАННОГО ПОДАВЛЕНИЯ LCN2 И PTEN НА МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРИЗНАКИ РЕАКТИВНОГО ФЕНОТИПА АСТРОЦИТОВ *IN VITRO* 374
Тазаева П.А., Ковалев В.И., Кибирский П.Д., Баклаушев В.П.

РАЗРАБОТКА ДОСТУПНОГО ПРОТОКОЛА ВЫДЕЛЕНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ ИЗ КОНДИЦИОНИРОВАННОЙ СРЕДЫ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ПРОТОЧНОМ ЦИТОФЛУОРИМЕТРЕ FASTRAY AB 375
Таминкина Ю.А., Рябов Н.Д., Кораблев Р.В., Петухова Т.А., Корешкова А.В.

УЧАСТИЕ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ NOTCH В ПРОФИБРОТИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ И ПАРАКРИННОМ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ЛЕГОЧНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ 376
Тарасов М.С., Кузнецова Е.А., Малашичева А.Б.

ЭРИТРОИДНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ ПРИ АНЕМИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА: RPI КАК ТРАНСЛЯЦИОННЫЙ МАРКЕР НА МОДЕЛИ ЕСТЕСТВЕННО ВОЗНИКАЮЩЕГО ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ 376
Тарасова А.А., Тюньков А.Д., Приходько А.В.

РАЗРАБОТКА РЕЗОРБИРУЕМХ БАРЬЕРНЫХ МЕМБРАН НА ОСНОВЕ КОЛЛАГЕНА И ПОЛИЭФИРОВ 377
Телицина Е.А., Тенчурин Т.Х., Дмитряков П.В., Несмелов А.А.

ПАРАКРИННЫЕ ФАКТОРЫ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ВОССТАНАВЛИВАЮТ ПРОЗРАЧНОСТЬ РОГОВИЦЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ 378
Темнов А.А., Кодунов А.М., Склифас А.Н., Астрелина Т.А., Подвальнюк Д.В.

КОМБИНИРОВАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПАРАКРИННЫХ ФАКТОРОВ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОСТРОМ ЛУЧЕВОМ ПОРАЖЕНИИ ... 379
Темнов А.А., Склифас А.Н., Шарапов М.Г., Клычникова Н.В., Астрелина Т.А., Пеков С.И., Попов И.А.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ НАНОВОЛОКНИСТЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИ(L-ЛАКТИДА-СО-Ɛ-КАПРОЛАКТОНА) 379
Тенчурин Т.Х., Мухамадиева М.М., Шепелев А.Д., Мамагулашвили В.Г.

ВЛИЯНИЕ КОНТАКТА МЕЖДУ ЖИРОВОЙ ТКАНЬЮ И РАНОЙ МАТКИ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ НА ПОСЛЕДУЮЩУЮ ИМПЛАНТАЦИЮ БЛАСТОЦИСТ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ 380
Тихонова Н.Б.

ВЛИЯНИЕ НИЗКОЧАСТОТНОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА СВОЙСТВА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК, КУЛЬТИВИРУЕМЫХ НА СОДЕРЖАЩИХ МАГНИТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ МАТРИКСАХ 381
Толстова Т.В., Дроздова М.Г., Сажнев Н.А., Лапаник А.Д., Дорощенко А.В., Лопухов А.В., Кильдеева Н.Р., Клячко Н.Л., Марквичева Е.А.

УПРАВЛЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВКОЙ ФИБРОЗ-АССОЦИИРОВАННЫХ КЛЕТОК ЧЕРЕЗ МОДУЛЯЦИЮ СОСТАВА МИКРОРНК ВО ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛАХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК 382
Толстолужинская А.Е., Карагяур М.Н., Виговский М.А., Бирюкова В.Н., Шилова А.А., Попов В.С., Басалова Н.А., Ефименко А.Ю.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО КЛЕТОЧНОГО ОТВЕТА В МИОКАРДЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ РЕГУЛЯЦИИ PAPP-A-ЗАВИСИМОЙ БИОДОСТУПНОСТИ IGF 382
Турова В.П., Постников А.Б., Серебряная Д.В.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОМАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ЛИПОАСПИРАТА 383
Турчин А.Н., Яшина Н.И., Еремин И.И.

МАГНИТНАЯ МАРКИРОВКА ММСК: БАЛАНС МЕЖДУ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬЮ И МАГНИТНОЙ УПРАВЛЯЕМОСТЬЮ 384
Турчин В.В., Солопов М.В., Буше В.В., Легенький Ю.А., Акопян Г.В., Кавелина А.С., Лебедь Е.Д., Попандопуло А.Г.

НЕТРИН-1 КАК МОДУЛЯТОР СЕНЕСЦЕНТНОГО ФЕНОТИПА В МСК ПУПОЧНОГО КАНАТИКА ПРИ ГЕНОТОКСИЧЕСКОМ СТРЕССЕ 384
Тырина Е.А., Сафонова Е.И.

ПОВЫШЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МЕТОДА LIVEMIEL ДЛЯ РАННЕГО ОБНАРУЖЕНИЯ ДИВЕРГЕНЦИИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ H3K9ME3 ПРИ АДИПОГЕННОЙ И ОСТЕОГЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКАХ 385
У Т.С., Кулебякин К.Ю., Путляева Л.В.

ПОЛИАКРИЛАМИДНЫЕ ГИДРОГЕЛЕВЫЕ КОМПОЗИТЫ С МИКРОПОРИСТЫМИ НАПОЛНИТЕЛЯМИ: ПОЛИЛАКТИД, ХИТОЗАН И АЦЕТАТ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ ... 386
Ужакова Э.А., Антипова К.Г., Храмцова Е.А., Загоскин Ю.Д., Григорьев Т.Е.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БИОМАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ С ПОГРАНИЧНЫМИ И ГЛУБОКИМИ ТЕРМИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ КОЖНОГО ПОКРОВА 386
Умников А.С., Астрелина Т.А., Брунчуков В.А., Михадаркина О.Г., Агафонова З.В., Серова О.Ф., Гречухин Д.А.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БИОСОВМЕСТИМОСТИ РЕЗОРБИРУЕМЫХ СКАФФОЛДОВ НА ОСНОВЕ PLGA И КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ В УСЛОВИЯХ *IN VITRO* 387
Усатов Н.С., Багдасарян А.А., Киселева В.В., Вишнякова П.А.

ИНЖЕНЕРИЯ НЕРВНОЙ ТКАНИ НА ОСНОВЕ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК 388
Усатова В.С., Болдова А.Е., Иваненко А.В., Яговкина С.П., Гайсина А.С., Берестовой М.А., Круть В.Г., Леонович М.А., Коржиков-Влах В.А., Шевченко Е.К., Белоусов В.В.

РАЗВИТИЕ СЕНЕСЦЕНЦИИ СОПРОВОЖДАЕТСЯ СНИЖЕНИЕМ ТИОРЕДОКСИН-ЗАВИСИМОЙ АКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОГО ОБМЕНА В МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ/СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА 388
Усатых А.А.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПТГ-ЗАВИСИМОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МСК 389
Усачёв В.А., Кулебякин К.Ю., Воронцова М.В.

ИССЛЕДОВАНИЕ МАТРИЦ РАЗЛИЧНОЙ ПРИРОДЫ ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ КОСТНОЙ ТКАНИ 390
Фарафонтова Е.А., Алейник Д.Я., Боков А.Э., Левичева Е.А., Ковылин Р.С., Юдин В.В., Храмова Д.В., Черданцева Л.А., Чесноков С.А., Кирилова И.А., Егорихина М.Н.

ВКЛАД МАРКЕРОВ MMP9 И TIMP1 В ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ХОНДРАЛЬНОГО ИНФЛАМЭЙДЖИНГА НА ПЕРВИЧНОЙ КУЛЬТУРЕ ХОНДРОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА 390
Федорина А.И.

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА НА ЭКСПРЕССИЮ ТИОРЕДОКСИНА В ФИБРОБЛАСТАХ КОЖИ СТОП ЧЕЛОВЕКА В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ 391
Федоров И.М., Петрова А.С., Залов С.А., Матвеева М.Д., Голубцова Н.Н.

КОНЦЕПЦИЯ BRILLIANT РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ 392
Федоровский А.П., Кулебякин К.Ю.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БИОРЕЗОРБИРУЕМОЙ МАГНИЕВОЙ И PTFE-МЕМБРАН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO* 392
Федосеев Ф.А., Кунижев К.А., Далгатов М.Г., Пресняков Е.В., Редько Н.А., Дробышев А.Ю., Деев Р.В.

РЕГУЛЯТОРНАЯ РОЛЬ КОЛЛАГЕНА XII В МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯХ И РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ 393
Федянина К.

ПАРАКРИННОЕ ВЛИЯНИЕ СЕКРЕТОМА ФИБРОБЛАСТОВ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОГО РУБЦА НА КЛЕТОЧНУЮ ПОДВИЖНОСТЬ НОРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ КОЖИ 394
Ферапонтова М.Ю., Юдинцева Н.М., Чижикова Г.А., Михайлова Н.А.

МЕЖВИДОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ПРОГРАММ ИНТАКТНОГО МИОКАРДА *ACOMYS CAHIRINUS* И *MUS MUSCULUS* 395
Филатов Н.С., Кокоричев К.А., Тычинин Д.И., Воронина Т.А., Шагимарданова Е.И., Дергилев К.В., Макаревич П.И., Киясов А.П., Ткачук В.А., Воронцова М.В., Парфенова Е.В., Билялов А.И., Гусев О.А.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛПС В КАЧЕСТВЕ ИНДУКТОРА ЭКЗОЦИТОЗА АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ КРОВИ 396
Фоменко А.А., Мелконян К.И.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТНОСТИ ОБКЛАДОЧНЫХ КЛЕТОК ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ВЫСТИЛКИ В РАЗЛИЧНЫХ ГИДРОГЕЛЯХ ДЛЯ ТЕРАПИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ КИСТ СПИННОГО МОЗГА 396
Фурса Г.А., Чадин А.В., Мухина А.И., Воронова А.Д., Шишкина В.С., Степаненко А.А., Карсунцева Е.К., Покидько В.Ю., Пономарева А.В., Степанова О.В., Чехонин В.П.

БИОТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ МРНК-ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЛИПИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ: ПРИЦЕЛ НА ТЕРАПИЮ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 397
Хабибрахманов А.Н., Мухамедшина Я.О., Ризванов А.А.

КРЫСЫ ЛИНИИ DAT-KO КАК ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ДЕГЕНЕРАЦИИ СЕТЧАТКИ 398
Хакимов А.Р., Лебедева А.И., Мусина Л.А.

МУЛЬТИГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ СТРЕСС-РЕЗИСТЕНТНЫХ КЛЕТОК HEK293 НА ОСНОВЕ ТРАНСПОЗОННОЙ СИСТЕМЫ PIGGYBAC 398
Хакимова Л.В., Львова А.Ю., Закирова Е.Ю., Салафутдинов И.И.

ВОЗРАСТНОЕ СНИЖЕНИЕ ТЕМПА ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ И СТАРЕНИЕ ОРГАНИЗМА 399
Халявкин А.В.

НЕОИНТИМА РЕГРЕССИРУЕТ ПОСЛЕ ВРЕМЕННОГО ЛИГИРОВАНИЯ КАРОТИДНОЙ АРТЕРИИ МЫШИ 400
Хандохин М.М., Макаревич П.И., Еремичев Р.Ю.

СРАВНЕНИЕ РЕПАРАТИВНЫХ ПРОГРАММ ВЫДЕЛЯЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ РОГОВИЦЫ КАК КЛЮЧЕВУЮ ДЕТЕРМИНАНТУ РЕГЕНЕРАЦИИ ПОСЛЕ ЩЕЛОЧНОГО ОЖОГА ГЛАЗА 400
Хандохин М.М., Мальцев Е.С., Цветков Р.И., Раднаева А.В., Смирнова А.С., Александрушкина Н.А., Шилова А.А., Попов В.С., Макаревич П.И., Еремичев Р.Ю.

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ПЕПТИДОВ НА ПОВЕДЕНИЕ И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ 401
Хисматуллина З.Р., Исхаков Э.Р.

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ГИПОТЕЗЫ НИШ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК: ПИЛОТНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ МНЕНИЯ РОССИЙСКИХ ЭКСПЕРТОВ 402
Хлусов И.А., Ефименко А.Ю., Литвинова Л.С., Насибов Т.Ф., Горохова А.В,

КОНЦЕПТУАЛИЗАЦИЯ ПРАВОВОГО СТАТУСА СИНТЕТИЧЕСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ АГЕНТОВ: ВЫЗОВЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ 403
Хмелевская С.А.

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА И ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА 403
Хованцева У.С., Киселева Д.Г., Чередниченко В.Р., Зиганшин Р.Х., Брешенков Д.Г., Чарчян Э.Р., Маркин А.М.

РЕГЕНЕРАЦИЯ, КЛЕТОЧНАЯ ПРОЛИФЕРАЦИЯ, СТАРЕНИЕ: ПОИСК АДЕКВАТНОЙ КЛЕТОЧНОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ВЗАИМОСВЯЗИ 404
Хохлов А.Н.

УЛЬТРАЗВУКОВОЙ НЕИНВАЗИВНЫЙ МОНИТОРИНГ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИЛАКТИДА В ПРОЦЕССЕ ИХ СОЗРЕВАНИЯ 405
Храмцова Е.А., Петронюк Ю.С., Антипова К.Г., Шариков Р.В., Богаченков А.Н., Малахов С.Н., Бедник Д.Ю., Дмитряков П.В., Григорьев Т.Е.

ДИНАМИКА ЗАКРЫТИЯ ПОВЕРХНОСТИ РАНЫ ПРИ ВВЕДЕНИИ МАКРОФАГОВ NR8383 405
Хузяхметов Р.З., Кананыхина Е.Ю., Ельчанинов А.В.

РЕГЕНЕРАЦИЯ КОНЧИКА ПАЛЬЦА СОПРОВОЖДАЕТСЯ ФОРМИРОВАНИЕМ ДВУХ БЛАСТЕМ С РАЗЛИЧНЫМ КРОВОСНАБЖЕНИЕМ И ИННЕРВАЦИЕЙ 406
Цветков Р.И., Хандохин М.М., Раднаева А.В., Попов В.С., Шилова А.А., Макаревич П.И., Еремичев Р.Ю.

РАЗЛИЧИЯ СУДЬБЫ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ РЕГЕНЕРАЦИИ И НЕРЕГЕНЕРАТИВНОМ ЗАЖИВЛЕНИИ КОНЧИКА ПАЛЬЦА МЫШИ 407
Цветков Р.И., Хандохин М.М., Раднаева А.В., Попов В.С., Шилова А.А., Макаревич П.И., Еремичев Р.Ю.

ВЛИЯНИЕ ЛИОФИЛИЗАТА ПАНТОВ *RANGIFER TARANDUS* НА ГЛУТАТИОН-АССОЦИИРОВАННЫЙ РЕДОКС-ОТВЕТ ПЕРВИЧНЫХ ДЕРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА 407
Цеомашко Н.Е., Нехорошев С.В., Нехорошева А.В., Махкамов Ж.Н., Межлумян Л.Г., Рахимова Ш.Х.

ИНГИБИРОВАНИЕ CAII В КОМБИНАЦИИ С AD5/3d24KISS1 ИНДУЦИРУЕТ ФЕРРОПТОЗ И ПОДАВЛЯЕТ МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ САРКОМЫ ЮИНГА 408
Цибульников С.В., Файзуллина Д.Р., Антошина К.Р., Анискин Д.А., Якушов С.И., Уласов И.В.

ВЛИЯНИЕ PA28αβ НА ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ СВОЙСТВА ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК МЫШИ 409
Цимоха А.С., Кригер Д.В., Максимов А.Д., Кузьмин А.А., Аксенов Н.Д., Томилин А.Н.

МОДЕЛИРОВАНИЕ СТАРЕЮЩЕЙ НИШИ КОСТНОГО МОЗГА НА ОСНОВЕ БЛЕОМИЦИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ СЕНЕСЦЕНЦИИ ПЕРВИЧНОЙ КУЛЬТУРЫ МСК 409
Цыпилева А.С., Шатрова А.Н., Буненков Н.С., Смирнова А.Г., Моисеев И.С., Малашичева А.Б., Докшин П.М.

ПЛАСТИЧНОСТЬ ПРИ СТРЕССЕ ОРГАНИЗМА: ИЗМЕНЕНИЯ В СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПОСЛЕ ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ 410
Черноруцкий М.В., Белякова М.Б., Костюк Н.В.

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ СИГНАЛОВ ПОВЕРХНОСТИ МАТРИЦ НА ОСНОВЕ ПОЛИ-Ɛ-КАПРОЛАКТОНА НА ПОВЕДЕНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК 411
Чабина А.С., Богданова Д.Н., Кригер Д.В., Нащекин А.В., Темников О.В., Просалов Н.Д., Нащекина Ю.А.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БИОСОВМЕСТИМОСТИ ЭМБОЛИЗИРУЮЩИХ СПИРАЛЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ПОЛИМЕРНЫМИ ВОЛОКНАМИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ 411
Чепелева Е.В., Докучаева А.А., Вавер А.А., Владимиров С.В., Бородин В.П., Козырь К.В., Бадоян А.Г., Баранов А.А., Махмудов М.А., Крестьянинов О.В.

РАЗРАБОТКА ЛЕНТИВИРУСНОГО ВЕКТОРА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕГО ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ПРИЖИВАЕМОСТИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК БЕЗ ПРОЦЕДУРЫ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ В КОНТЕКСТЕ ГЕНОТЕРАПИИ ВИЧ 412
Червякова Я.В., Масленникова А.К.Ю.

МНОГОЯДЕРНЫЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ: ОСЛАБЛЕНИЕ НЕГАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ NF-κB КАК МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ФЕНОТИПА 413
Чередниченко В.Р., Киселева Д.Г., Хованцева У.С., Фотин Д.П., Зиганшин Р.Х., Маркин А.М.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ НИШИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК 413
Черкашенко В.Н., Антонов К.Н., Мехтиев А.Р.

ДИНАМИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ГОМЕОСТАЗА И ФИБРОЗА КОЖИ 414
Черкашенко В.Н., Антонов К.Н., Смирнов С.Н.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМЕРНЫЕ ИМПЛАНТЫ С ТРАНСГЕНАМИ КАК ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ АДГЕЗИРУЮЩИХ КЛЕТОК 415
Черноносова В.С., Скороходова Е.В., Дмитриенко Е.В., Курусь Н.Н., Лактионов П.П.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ИМПЛАНТОВ С ЛЕКАРСТВАМИ И ТРАНСГЕНАМИ — СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К БИОИНТЕГРАЦИИ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ МЕДИЗДЕЛИЙ 415
Черноносова В.С., Назаркина Ж.К., Степанова А.О., Скороходова Е.В., Кузнецов К.А., Попова В.К., Лактионов П.П.

SCMOSES: УНИВЕРСАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ПОЛНОГО ЦИКЛА АНАЛИЗА SCRNA-SEQ ДАННЫХ 416
Чечехин В.И., Чечехина Е.С., Лалетин В.А., Гамзиков А.Я.

SENAI: ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ПРИЖИЗНЕННОЙ ДЕТЕКЦИИ СЕНЕСЦЕНТНОСТИ НА УРОВНЕ ЕДИНИЧНЫХ КЛЕТОК 417
Чечехина Е.С., Андрушкин М.А., Каменков С.С., Солопов М.В., Волошин Н.С., Чечехин В.И.

ЭФФЕКТЫ КОМБИНАЦИИ СЕРОТОНИНА И МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА В ЗАЖИВЛЕНИИ РАН КОЖИ И В КУЛЬТУРАХ ДЕРМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ... 417
Чибирова Т.Т., Кокаев Р.И., Скупневский С.В., Ислаев А.А., Кокаев Г.С.

РЕЦЕПТОРНЫЙ ПРОФИЛЬ КЛЕТОК БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО ЛАВАЖА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ ЛЕГОЧНОМ ФИБРОЗЕ 418
Чистоедов В.М., Белова Ю.И., Зубарева Т.С.

ИЗУЧЕНИЕ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ТКАНЕЙ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ДИСПЕРГИРОВАННЫХ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ОФТАЛЬМОХИРУРГИИ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ 419
Шангина О.Р., Мусина Л.А., Хасанов Р.А., Кадыров Р.З.

СЕКРЕТОМ ПЕРВИЧНЫХ КУЛЬТУР ГЛИОБЛАСТОМЫ ИНДУЦИРУЕТ ПРООПУХОЛЕВУЮ ТРАНСФОРМАЦИЮ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК 419
Шаповалова А.А., Кригер Д.В., Аксенов Н.Д., Лихоманова Р.Б., Шевцов М.А., Михайлова Н.А., Юдинцева Н.М.

ИССЛЕДОВАНИЕ УЛЬТРАСТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ПРИ ГЛИОБЛАСТОМЕ 420
Шаяхметов Р.И., Хисматуллина З.Р.

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ СПОСОБНОСТИ ГЕЛЯ, ОБОГАЩЕННОГО ВНЕКЛЕТОЧНЫМИ ВЕЗИКУЛАМИ 421
Шевелёва В.С., Кокорина А.А., Мякошина Л.А., Глушаков Р.И.

СОЗДАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИНСТРУМЕНТОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГИПОИММУНОГЕННЫХ ИПСК 421
Шевченко В.А., Шевченко А.И., Воловиков Е.А., Бобровский П.А., Богомякова М.Е., Богомазова А.Н., Парфенов В.А., Лазарев В.Н., Лагарькова М.А., Захарова И.С.

АВТОМАТИЧЕСКОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК ПО АКТИВНОСТИ ПРОТЕИНКИНАЗЫ А НА ИЗОБРАЖЕНИЯХ БИОСЕНСОРА PKA SPARK 422
Шевякова П.А., Волошин Н.С., Путляева Л.А., Кулебякин К.Ю.

МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ РАСТВОРИМЫХ ФАКТОРОВ СЕКРЕТОМА ГЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК — ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ЧЕЛОВЕКА 423
Шеденкова М.О., Гурьянова А.А., Судьина А.К., Карпулевич Е.А., Салихова Д.И.

РАЗРАБОТКА мРНК-ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ РАСТВОРИМОГО РЕЦЕПТОРА SIL-17RA ДЛЯ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА 423
Шептий В.В., Новгородская В.А., Золотаренко А.Д., Брускин С.А.

ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ИПСК И ИХ ИММУНОГЕННОСТЬ В ОТНОШЕНИИ NK-КЛЕТОК 424
Шерман Д.К., Кастуева Э.А., Копылова И.В., Харитонов А.Е., Богомякова М.Е., Богомазова А.Н.

РЕКОМБИНАНТНЫЙ СПИДРОИН ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИБРОИНОВОГО ГЕЛЯ В МОДЕЛИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ПОЛНОСЛОЙНОГО ДЕФЕКТА КОЖИ У КРЫСЫ 425
Ширяев Д.О., Соснина Е.К., Подболотова Е.И., Богуш В.Г., Давыдова Л.И., Сидорук К.В., Агапов И.И.

ГЕН ХЕМОКИНА ccl34 — УТРАЧЕННЫЙ РЕГУЛЯТОР РЕГЕНЕРАЦИИ ПОЗВОНОЧНЫХ 425
Шитиков А.Д., Терёшина М.Б., Зарайский А.Г.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО БЕЛКА pTau И НЕЙРАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ, B-III-ТУБУЛИНА И MAP2 В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ ГЕННО-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА 426
Шишкина В.С., Мухина А.И., Карсунцева Е.К., Воронова А.Д., Покидько В.Ю., Чадин А.В., Фурса Г.А., Степанова О.В., Чехонин В.П.

РАЗРАБОТКА ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ ЭЛЕКТРОСПИННИНГОВАННЫХ ПОЛИАМИДНЫХ МАТРИКСОВ 427
Шишкина Е.Е., Иванцова Е.А., Степанова Д.И., Захарова В.А., Каршиева С.Ш., Черемных А.И., Ковалева П.А.

ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОМОДУЛЯЦИИ ПРИ ТЕРАПИИ СПИНАЛЬНОЙ ТРАВМЫ 427
Шкап М.О., Милицкова А.Д., Андрианов В.В., Иост Р.А., Усатова В.С., Морозова О.А., Гулаев Е.В., Биктимиров А.Р., Баклаушев В.П.

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА РЕГЕНЕРАЦИЮ ПЕРИОДОНТАЛЬНОЙ СВЯЗКИ ЧЕРЕЗ ИЗУЧЕНИЕ КЛЕТОК МАЛАССЕ КАК РЕГУЛЯТОРОВ МИКРООКРУЖЕНИЯ ПЕРИОДОНТА 428
Шкурко И.В., Запорожская-Абрамова Е.С., Адамчик А.А.

СУБИНВОЛЮЦИЯ И РЕГЕНЕРАЦИЯ ЭНДОМЕТРИЯ В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ 429
Шорников А.И.

ДИСФУНКЦИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КАК ФАКТОР РИСКА ПРЕЭКЛАМПСИИ 430
Шорников А.И.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛОГЕННЫХ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА 430
Шулейко А.Ч., Зафранская М.М., Боровик Е.А., Кулинич С.С., Нижегородова Д.Б., Назаренко Е.М., Иванчик Г.И., Чернявский А.Н.

РАЗРАБОТКА ШКАЛЫ ОЦЕНКИ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСТРОМ ПЕРИТОНИТЕ 431
Шурыгина И.А., Чепурных Е.Е., Шурыгин М.Г., Каня О.В.

РАЗРАБОТКА СКАФФОЛДА ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ 432
Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Гольдберг О.А., Дремина Н.Н., Трухан И.С., Тимонин П.А.

РАЗРАБОТКА КОМПОЗИТНОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ПЛАСТИКИ ТВЁРДОЙ МОЗГОВОЙ ОБОЛОЧКИ В НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ 432
Шустова В.Г., Мокиенко О.А., Степанова Д.И., Черемных А.И., Луговой М.Е.

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ КОЛЛАГЕНОВОЙ ПЛЁНКИ ИЗ ШКУРЫ СЕВЕРНОГО ОЛЕНЯ ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ 433
Шутский Н.А., Кашутин С.Л., Ляпунова Н.Л., Кубасова Е.Д.

ВЛИЯНИЕ IP_3-ЗАВИСИМОГО КАЛЬЦИЕВОГО СИГНАЛИНГА НА ПТГ-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ОТВЕТ МСК 434
Щебетина М.В., Усачёв В.А., Кулебякин К.Ю., Воронцова М.В.

ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО СРОКА ОСТЕОГЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МСК ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ КОСТНОГО ТРАНСПЛАНТАТА НА ОСНОВЕ НАДКОСТНИЦЫ 434
Юдинцева Н.М., Овчаренко Е.А., Кригер Д.В., Аксенов Н.Д., Боголюбова И.О., Блоголюбов Д.С., Оборнев А.Д., Михайлова Н.А.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА К ФЕРРОПТОЗУ И ПОДХОДЫ К ЕГО ИНГИБИРОВАНИЮ 435
Юрканова М.Д., Ключерев Т.О., Власова И.И., Кошелева Н.В., Тимашев П.С.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОФИЛЯ СЕКРЕЦИИ РАСТВОРИМЫХ ФАКТОРОВ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ ИЗ ПЛАЦЕНТАРНО-ПУПОВИННОГО КОМПЛЕКСА, КОСТНОГО МОЗГА И ЖИРОВОЙ ТКАНИ 436
Юркина Е.Г., Примакова Е.А., Янушевская Е.А., Назарова Е.А., Романова И.А., Дедюля Н.И., Сыманович А.А., Смольникова В.В., Кривенко С.И., Ефимов Д.Ю.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ КОЖИ МЫШЕЙ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ АУТОЛОГИЧНЫХ, АЛЛОГЕННЫХ И КСЕНОГЕННЫХ ФИБРОБЛАСТОВ 436
Юрченко К.А., Саенко Ю.С., Юрченко А.А., Фомочкина И.И., Макалиш Т.П., Кубышкин А.В.

АНТИСМЫСЛОВАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕРЕЗ ТАРГЕТИНГ PTGER2 437
Юрченко К.А., Юрченко А.А., Волкова Н.А., Дегирменджи Э.Т., Кубышкин А.В.

РАЗРАБОТКА КОМБИНИРОВАННОЙ СХЕМЫ ТЕРАПИИ ГЛИОБЛАСТОМЫ 438
Юсубалиева Г.М., Кирсова Д.П., Мызина М.С., Янышева Э.П., Широких П., Калинкин А.А., Семихин А.С., Баклаушев В.П.

РАЗРАБОТКА СТРАТЕГИИ СОЗДАНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО РЕГЛАМЕНТА ПРОИЗВОДСТВА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ мРНК-ВАКЦИН НА ОСНОВЕ НЕОАНТИГЕНОВ: ОТ БИОИНФОРМАТИЧЕСКОГО ПАЙПЛАЙНА К ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ ПРОЦЕССА 438
Юсубалиева Г.М., Сорокина М.А. М.А., Кирсова Д.П., Мызина М.С., Янышева Э.П., Кудряшова О.А., Иванов О.А., Гусев О.А., Абдулкина Л.Р., Газизова Г.Р., Шевченко Е.К., Баклаушев В.П., Белоусов В.В.

РОЛЬ МИКРООКРУЖЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В МЕХАНИЗМАХ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА К ДЕЙСТВИЮ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ И В ПАТОЛОГИИ (ЭВОЛЮЦИЯ КОНЦЕПЦИИ «НИШИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК») 439
Юшков Б.Г.

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПРИГОДНОСТИ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ЖЕЛАТИН-МЕТАКРИЛОИЛА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ТРЁХМЕРНЫХ НЕЙРАЛЬНЫХ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ 440
Яговкина С.П., Усатова В.С., Леонович М.А., Коржиков-Влах В.А., Шевченко Е.К., Белоусов В.В.

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ПОЛУЧЕНИЯ КОНДИЦИОНИРОВАННОЙ СРЕДЫ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ВАРТОНОВА СТУДНЯ 441
Якимова Д.С., Кузьминых М.А., Кошелева Н.В., Тимашев П.С.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНА НА БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МЕТИЛУРАЦИЛА *IN VITRO* 441
Якшин В.В., Рогачёва А.А.

ИНИЦИИРОВАННОЕ СОСТОЯНИЕ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК: КЛЮЧЕВОЙ ЭТАП ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАПРАВЛЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ 442
Ярошенко М.А., Бутвин И.И., Чечехин В.И., Тюрин-Кузьмин П.А.

МАЛЫЕ РЕГУЛЯТОРНЫЕ СУБПОПУЛЯЦИИ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК УЧАСТВУЮТ В РЕГУЛЯЦИИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ДРУГИХ КЛЕТОК 443
Ярская М.С., Тюрин-Кузьмин П.А.

ИЗУЧЕНИЕ ТКАНЕСПЕЦИФИЧНОСТИ БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ЧЕЛОВЕКА 443
Яшин Н.П., Астрелина Т.А., Брунчуков В.А., Сучкова Ю.Б., Михадаркина О.Г., Лабушкина А.А., Серова О.Ф.

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ КАК РЕГУЛЯТОРЫ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В МИКРООКРУЖЕНИИ ПОСТКОВИДНОГО АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ 444
Яшина Н.Б.

ВЛИЯНИЕ МЕТОДИК ОБРАБОТКИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ КЛЕТОК 445
Яшина Н.И., Еремин И.И., Петрикина А.П., Турчин А.С., Деев Р.В., Феоктистова Ю.С., Васильев В.С.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АМНИОТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ: ВЗГЛЯД НЕЙРОХИРУРГА. ОПЫТ ФМБЦ ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА 445
Семенов М.С., Лепсверидзе Л.Т., Астрелина Т.А., Брунчуков В.А., Сучкова Ю.Б., Кобзева И.В., Удалов Ю.Д.

INTERSTITIAL REMODELING IN DOXORUBUCIN-INDUCED TESTICULAR INJURY

Liang Y.[1,2]*, Mnatsakanyan A.O.[1], Basalova N.A.[1], Sagaradze G.D.[1], Nagibin N.V.[1], Popov V.S.[1], Efimenko A.Y.[1]

[1] Medical Research and Educational Institute, Lomonosov Moscow State University
119234, Russia, Moscow, Lomonosovskiy av., 27/10
[2] MSU-BIT University
518172, China, 1 International University Park Road, Shenzhen, Guangdong Province
*e-mail: bella.liang.bio@gmail.com

Keywords: Doxorubicin, interstitium, collagen, MSC, secretome, extracellular matrix, spermatogenesis

Doxorubicin (DOX) is a widely used chemotherapeutic, but its clinical utility is limited by off-target gonadotoxicity. In male patients, DOX often impairs spermatogenesis and fertility. Our previous work showed that mesenchymal stromal cell (MSC) secretome restores spermatogenesis in a DOX-induced murine testicular injury model, improving tubule architecture, sperm count, and motility. However, the interstitial and extracellular matrix (ECM) changes after DOX injury and their reversal by MSC secretome remain unclear.

To investigate this, male C57BL/6 mice (8–10 weeks) received intraperitoneal DOX (total 10 mg/kg). A subset received subtunical human MSC secretome. Testes were collected 3 months post-injection for histochemistry (picrosirius red) and immunohistochemistry (LHR, α-SMA).

DOX-injured testes showed interstitial thickening, increased cellularity, heterogeneous basement membrane damage, and irregular tunica albuginea thickening versus intact controls. LHR staining showed similar Leydig cell percentages in intact and injured testes. DOX injury significantly increased total interstitial collagen, while MSC secretome tended to reduce it. α-SMA was absent in the interstitium across all groups, suggesting few fibroblasts as collagen producers.

In summary, DOX-induced testicular injury involves focal interstitial thickening, increased cellularity, and collagen deposition. These findings clarify chemotherapy-induced interstitial remodeling and offer a histological framework for assessing MSC secretome-based testicular repair. Supported by the State Assignment of Lomonosov MSU.

ENGINEERED circRNA CONSTRUCTS AS MICRORNA SPONGES TO PROMOTE HUMAN ADSC DIFFERENTIATION TOWARD THERMOGENIC BEIGE ADIPOCYTES

Mohammad R.[1,2]*, Beloglazova I.B.[1], Ratner E.I.[1], Stafeev I.S.[1], Parfyonova Ye.V.[1,3]

[1] Chazov National Medical Research Center of Cardiology
121552, Moscow, Akademika Chazova Street, 15A
[2] Moscow Institute of Physics and Technology
141700, Moscow Region, Dolgoprudny, Institutskiy lane, 9
[3] Lomonosov Moscow State University
119991, Moscow, Leninskie gory, 1
*e-mail: ritamhammad37@gmail.com

Keywords: circRNA, microRNA sponge, ADSCs, beige adipocytes, thermogenesis

Obesity is a major risk factor for metabolic disorders, including type 2 diabetes (T2D), and is associated with impaired adipose-tissue plasticity and altered differentiation of adipose-derived stem cells (ADSCs). ADSC commitment toward adipogenic, osteogenic or thermogenic phenotypes is regulated by transcription factors including PPARγ, RUNX2 and PRDM16, together with miRNA-mediated gene regulation. This study aimed to identify relevant miRNAs and develop engineered circular RNA (circRNA) sponges to modulate these regulatory networks toward thermogenic adipocyte differentiation. Eight candidate miRNAs were selected through literature-guided bioinformatic analysis of miRNA–transcription factor interactions and profiled by qRT-PCR in undifferentiated ADSCs and ADSC-derived white and beige adipocytes from healthy, obese and T2D donors. Disease- and differentiation-dependent expression patterns led to the prioritization of miR-130a-5p, miR-23b-3p and miR-106b-5p. Corresponding miRNA binding sites were designed and cloned into circRNA expression and luciferase reporter plasmids to assess their functional recognition and the ability of the engineered circRNAs to sequester the target miRNAs. For miR-130a-5p, the mimic reduced reporter activity, whereas the miR-130- targeting circRNA significantly restored activity compared with the control circRNA lacking

the binding sites (n = 3, p = 0.0235). No significant effect was observed with a scrambled miRNA mimic, supporting selective functional sequestration of miR-130a-5p. Further studies will validate miR-23b-3p- and miR-106b-5p-targeting constructs and introduce validated circRNA sponges into human ADSCs by viral transduction to evaluate their effects on PPARγ-, PRDM16- and RUNX2-associated differentiation programs, beige adipocyte formation and thermogenic capacity. This work was supported by Russian Science Foundation grant #25-75-10036.

EMX1-TEAD3 CO-ACTIVATION DEFINES A YAP-INDEPENDENT HIPPO SUBTYPE IN ONCOGENESIS

Wen D.S.*, Wu Z.C., Kan A, Shi M

Department of Hepatobiliary Oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Guangdong Provincial Clinical Research Center for Cancer
510060, Guangzhou, P. R. China.

*e-mail: annakan@sysucc.org.cn

Keywords: EMX1, TEAD, transcriptional co-factor, tumor development

EMX1's role in cancer is context-dependent, but its function in hepatocellular carcinoma (HCC) remains unclear. Although TEAD transcription factors are core effectors of the oncogenic Hippo pathway and can be regulated by YAP-independent co-factors, whether EMX1 drives HCC via this axis is unknown. Here, we investigated EMX1's role in modulating TEAD activity and promoting HCC progression through a YAP-independent mechanism. Tumorigenicity was assessed using a hydrodynamic injection mouse HCC model. Isogenic primary cell lines from murine livers underwent multi-omics profiling (RNA-seq, ATAC-seq, CUT&Tag-seq). Protein interactions were validated by co-immunoprecipitation and *in vitro* pull-down. Functional dependency was tested via genetic knockdown and pharmacological TEAD inhibition. Clinical relevance was evaluated using TCGA data and ex vivo patient-derived tumor fragments. EMX1 overexpression potently accelerated HCC development in mice. Mechanistically, EMX1 acted as a DNA-binding-dependent transcriptional co-activator specifically for TEAD3. This interaction required the homeodomain residue N242 and an uncharacterized N-terminal flanking region. The EMX1-TEAD3 complex co-occupied promoters of Hippo-regulated targets, activating expression independent of YAP while suppressing canonical WNT signaling. Clinically, high EMX1 defined an aggressive HCC subtype and predicted sensitivity to TEAD inhibitors in preclinical models and ex vivo patient samples. We identify EMX1 as a novel TEAD3 co-activator driving HCC via a YAP-independent Hippo program. The EMX1-TEAD3 axis defines a distinct molecular HCC subtype and provides a biomarker for stratifying patients toward TEAD-targeted therapies.

СОЗДАНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ HEK293-OCT2, ГИПЕРЭКСПРЕССИРУЮЩЕЙ ТРАНСПОРТЕР ОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ 2 (OCT2)

Абаленихина Ю.В.[1]*, Котлярова М.С.[2], Санкин А.В.[1], Мыльников П.Ю.[1], Зацаринная Е.А.[1], Щулькин А.В.[1], Исаева М.О.[1], Гончаренко А.В.[2], Якушева Е.Н.[1]

[1] Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
390026 Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9
[2] Институт биохимии им. А.Н. Баха, Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН
119071, Москва, Ленинский пр-т, д. 33, стр. 2

*e-mail: m.o.isaeva@ya.ru

Ключевые слова: белки-транспортеры, OCT2, HEK293, трансфекция, плазмида, межлекарственные взаимодействия

OCT2 — трансмембранный белок, экспрессирующийся преимущественно на базолатеральной мембране проксимальных почечных канальцев, обеспечивающий транспорт субстратов внутрь клеток. Для изучения механизмов функционирования данного белка, тестирования лекарственных препаратов на принадлежность к его субстратам и ингибиторам необходима клеточная линия с гиперэкспрессией OCT2, поэтому цель настоящей работы — разработка и апробация данной культуры.

Исследование выполнено на линии клеток HEK293. Ген *SLC22A2*, кодирующий OCT2, находился в одной рамке считывания с геном, кодирующим усиленный зеленый флуоресцентный белок EGFP. Между ними размещалась нуклеотидная последовательность, которая кодировала самовырезающийся пептид T2A и короткий GSG-линкер. Действие пептида T2A приводит к тому, что в ходе трансляции синтезируются два отдельных полипептида — OCT2 и EGFP. В качестве метода доставки генетического материала использована липофекция плазмидной ДНК с последующей антибиотической селекцией. Экспрессию гена *SLC22A2* подтверждали методом ПЦР в реальном времени, уровень белка — методом вестерн-блот. Активность OCT2 оценивали по накоплению в клетках субстрата транспортера — амантадина. Оценку специфичности транспорта проводили с применением ингибитора OCT2 — хинидина (100 мкМ). Концентрацию амантадина определяли методом ВЭЖХ-МС/МС.

Метод ПЦР в реальном времени показал, что уровень мРНК SLC22A2 в HEK293-OCT2 значительно выше, чем в нативных клетках. Вестерн-блот выявил наличие специфического бенда, соответствующего белку OCT2, в трансфицированных клетках, а в интактных HEK293 белок практически не детектировался. Скорость проникновения амантадина (1, 10 и 100 мкМ) внутрь клеток HEK293-OCT2 нарастала с ростом концентрации, достигая максимума при концентрации 100 мкМ. При сравнении накопления 10 мкМ амантадина внутри клеток HEK293 и HEK293-OCT2 в течение 5 минут инкубации выявлено, что в трансфицированной линии этот показатель в 2,7 раза выше. В присутствии хинидина накопление амантадина (10 мкМ) достоверно снижалось, что подтверждает опосредованный OCT2 характер транспорта.

Таким образом, разработанная клеточная линия HEK293-OCT2 стабильно и селективно гиперэкспрессирует функционально активный транспортер OCT2. Работа поддержана грантом РНФ 25-25-00369.

РОЛЬ YAP1 И TAZ В ФОРМИРОВАНИИ ПУЛА МИОФИБРОБЛАСТОВ ДЕРМЫ ЧЕЛОВЕКА

Аболин Д.С.*, Ахременков А.В., Роговая О.С., Калабушева Е.П., Воротеляк Е.А.

Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26

*e-mail: danilabolin@mail.ru

Ключевые слова: дермальные фибробласты, YAP1, TAZ, DPP4, механотрансдукция, 3D-модель, фиброз

В процессе ранозаживления часть фибробластов (ФБ) пополняет пул миофибробластов (МФБ) грануляционной ткани и приобретает фибротический фенотип, связанный с экспрессией DPP4, FAP и сократительных белков. На коже мыши показано, что транскрипционные коактиваторы YAP1 и TAZ интегрируют сигналы провоспалительного микроокружения и жёсткости внеклеточного матрикса для индукции фенотипа МФБ, однако их роль в коже человека остаётся недостаточно определённой. Целью работы было исследование влияния активности YAP1/TAZ на формирование профибротического фенотипа первичных дермальных ФБ человека.

Дермальные ФБ, включая клетки из рубцовой ткани, изолировали из донорского материала, полученного из ФГБУ «ГВКГ им. А.А. Вишневского» Минобороны России с добровольного информированного согласия. Клетки культивировали на пластике, на поверхности и внутри коллагенового геля, а также в сфероидной 3D-модели с кератиноцитами. Для модуляции сигнального пути применяли вертепорфин и shRNA-конструкции против YAP1, TAZ и DPP4. Экспрессию и локализацию YAP1, DPP4, EN1, FAP и SM22α оценивали методами иммунофлуоресцентного окрашивания и конфокальной микроскопии; функциональную активность ФБ определяли по контракции коллагенового геля.

На модели сфероидов мы выявили DPP4-положительнаую и отрицательную субпопуляции ФБ. DPP4-положительные клетки экспрессировали также FAP, YAP1 и EN1, что указывало на профибротическое состояние. При сравнении свежеизолированных ФБ, культивированных на мягком коллагеновом субстрате и жестком пластике, мы выявили, что экспрессия DPP4 была следствием активации YAP1 под воздействием высокой жесткости. Ингибирование активности YAP1/TAZ вертепорфином не устраняло приобретенную экспрессию DPP4, но снижало контракцию коллагенового геля и экспрессию сократительных белков. При использовании shRNA наиболее выраженные изменения морфологии, контрактильности и профиля экспрессии наблюдали при подавлении YAP1; нокдаун TAZ и DPP4 частично воспроизводил эффекты нокдауна YAP1. Подавление экспрессии TAZ стимулировало естественную регрессию популяции миофибробластов путем адипогенной дифференцировки.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-74-30015-П, https://rscf.ru/project/21-74-30015/.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НЕОНАТАЛЬНЫХ КАРДИОМИОЦИТОВ С ПОМОЩЬЮ ИОНИЗИРОВАННОЙ КУЛЬТУРАЛЬНОЙ СРЕДЫ

Абрашитов Г.Н.*, Манченко Д.М.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1

*e-mail: gleb58a@mail.ru

Ключевые слова: холодная плазма, ионизированная культуральная среда, кардиомиоциты, митохондрии, гомеостаз

Ионизированная культуральная среда (ИКС) — это среда, получаемая при обработке холодной атмосферной плазмой, становиться многообещающим инструментом для регенеративной медицины. Однако, в настоящее время, воздействие ИКС исследовано только на раковых и эпителиальных клетках.

Целью данной работы было оценить влияние ИКС на состояние неонатальных кардиомиоцитов. Работу проводили на культуре первичных неонатальных кардиомиоцитах, выделенных из сердец новорожденных крысят линии CD-1 ($n = 6$). Клетки инкубировали в питательной среде RPMI-1640 в течение 26 часов. Сравнения проводили между следующими группами: «контроль», «ИКС 45 с» и «ИКС 90 с». Обработку среды проводили с помощью гелиево-воздушной плазмы. Регистрировали выживаемость (с помощью набора CCK-8), внутриклеточный NO (DAF-FM DA), а также оценивали митохондриальный потенциал методом проточной цитометрии с использованием TMRE. Физико-химический анализ ИКС проводили методом УФ-спектрофотометрии. Статистический анализ проводили в программе GraphPadPrism 10. Достоверными считали отличия при $p < 0,05$.

Установлено, что обработка среды плазмой приводит к накоплению долгоживущих активных форм кислорода и азота (H_2O_2, нитритов, нитратов, NO). Продолжительность плазменной обработки существенно определяла характер клеточного ответа. После 90-секундной обработки жизнеспособность кардиомиоцитов снижалась до 34,5 ± 2,9% относительно контроля ($p < 0,0001$), а митохондриальный мембранный потенциал уменьшался почти в два раза ($p = 0,0006$). Напротив, 45-секундная обработка приводила к увеличению метаболической активности клеток до 152 ± 17,9% от контрольного уровня ($p = 0,03$), достоверных различий в количестве живых клеток выявлено не было. Одновременно наблюдалось статистически значимое увеличение сигнала TMRE ($p = 0,049$), свидетельствующее о повышении митохондриального потенциала и перестройке митохондриальной активности. Таким образом, умеренное воздействие ИКС сопровождается повышением метаболической активности и митохондриального потенциала, тогда как более интенсивное — выраженным цитотоксическим эффектом. Это указывает на возможность использования ИКС в качестве инструмента для контролируемой регуляции функционального состояния клеток в контексте фундаментальных механизмов регенерации.

БИОПОЛИМЕРНЫЙ ИМПЛАНТАТ ДЛЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОТ РАЗРАБОТКИ ДО КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Абсалямова Р.Р.[1]*, Арзуманянц Е.В.[2], Новиков С.Н.[3], Перова Н.В.[1,2], Севастьянов В.И.[1,2]

[1] Акционерное общество «БИОМИР сервис»
143090, Московская обл., Краснознаменск, ул. Строителей, д. 10, корп. 1
[2] АНО «ИМБИИТ»,
123557, Москва, Б. Тишинский пер., д. 43/20, стр. 2
[3] Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова
197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

*e-mail: post@biomir.ru

Ключевые слова: биоимплантат, спейсер, безопасность, лучевая терапия, эффективность, клинические исследования

Лучевая терапия (ЛТ) остается одним из ключевых методов лечения злокачественных новообразований, но облучение нередко затрагивает прилегающие к опухоли здоровые ткани, провоцируя осложнения и ограничивая необходимую дозу радиации. Это послужило основанием разработки и исследования барьерного объемообразующего резорбируемого биополимерного гидрогеля (спейсера) для ЛТ рака предстательной железы (РПЖ), содержащего основные компоненты внеклеточного матрикса сельскохозяйственных животных. Для уменьшения скорости

резорбции биоимплантата с целью увеличения срока его функционирования был разработан способ формирования гетерогенной надмолекулярной структуры, защищенный патентом на изобретение RU 2832796 (2025 г.).

Проведенные доклинические исследования *in vitro* (осмоляльность, наличие вредных примесей, цитотоксичность) и *in vivo* (пирогенность, раздражающее, сенсибилизирующее и общетоксическое действия) доказали его безопасность. Сравнительное проспективное в основной группе и ретроспективное в контрольной группе клиническое исследование было проведено в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова». Критериями включения в основную группу пациентов (18 человек) служили: возраст старше 18 лет с верифицированным РПЖ, которым показано проведение стереотаксической лучевой терапии, и пациенты, отнесенные к различным группам риска рецидива (NCCN 2019). Для контрольной группы (32 человека) были использованы ретроспективные данные пациентов с РПЖ, ЛТ которым проводилось без применения спейсеров. Установленная высокая эффективность спейсера обусловлена как достоверным снижением лучевой нагрузки на переднюю стенку прямой кишки от 2 до 8 раз за счет смещения здоровой ткани от зоны облучения от 7 до 15 мм, так и его способностью стимулировать регенерацию здоровых тканей, поврежденных в ходе ЛТ. Побочных эффектов не выявлено.

Конечным результатом реализации комплекса проведенных исследований явилась подача досье в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения с целью регистрации инновационного медицинского изделия для оказания высокотехнологичной медицинской онкологической помощи пациентам с РПЖ.

Клинические исследования проведены при поддержке гранта № 42/11-25 от 01.12.2025 г. Министерства инвестиций, промышленности и науки Московской области.

АДИПОЦИТЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ ИЗ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПАЦИЕНТОВ, ОБЛАДАЮТ СНИЖЕННЫМ ЛИПОГЕННЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ СПУСТЯ 5 ЛЕТ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ

Агарёва М.Ю.[1,2]*, Стафеев Ю.С.[1], Вознесенская А.А.[3], Шестакова Е.А.[3], Синеокая М.С.[3], Парфёнова Е.В.[1,2], Шестакова М.В.[3]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова
121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а
[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ленинские горы, д. 1
[3] Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии
117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

*e-mail: amarrgo1999@gmail.com

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, мезенхимальные стволовые клетки, жировая ткань

Одним из наиболее эффективных способов коррекции сахарного диабета 2-го типа (СД2Т) является бариатрическая операция (БО). Основными ее преимуществами являются значительное снижение массы тела, уменьшение риска возникновений сопутствующих заболеваний и высокий шанс ремиссии СД2Т. Мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани (МСК ЖТ) активно вовлечены в данные процессы, нарушение их функций и свойств может приводить к возникновению инсулинорезистентности и СД2Т. В настоящее время известно, что бариатрическая операция способствует восстановлению свойств МСК ЖТ, однако исследований, касающихся долгосрочных наблюдений за МСК ЖТ после операции, крайне мало. Таким образом, цель данного исследования — изучение свойств МСК ЖТ спустя 6 месяцев, а также 5 лет после БО.

В экспериментах использовали МСК ЖТ, полученные из подкожной жировой ткани пациентов с СД2Т, а именно: до бариатрической операции и спустя 6 месяцев после, а также до операции и спустя 5 лет после бариатрической операции, все пациенты с ИМТ > 35 кг/м^2, с длительностью ожирения более 10 лет. Дифференцировку адипоцитов в белом и бежевом направлениях осуществляли в течение 21 дня по стандартному протоколу. Размер липидных капель оценивали с помощью красителя BODIPY493/503. Морфология липидных капель оценивалась с использованием алгоритмов машинного обучения NIS-Elements. Анализ метаболизма включал измерение поглощения адипоцитами, полученными из МСК ЖТ, неметаболизируемой [3H]-2-дезоксиглюкозы, а также оценку распределения [^{14}C]-глюкозы внутри клеток.

Спустя 6 месяцев после БО снижается средняя площадь липидной капли и в белых, и в бежевых адипоцитах, а также снижается количество потребляемой ими [^{3}H]-2-дезоксиглюкозы и количество [^{14}C]-меченых жирных кислот и глицерина, что свидетельствует о более подавленном липогенезе. Спустя 5 лет после БО было обнаружено увеличение средней площади липидных капель в белых и бежевых адипоцитах и также снижение их липогенной активности.

Таким образом, можно сделать вывод, что БО снижает липогенез в белых и бежевых адипоцитах, дифференцированных из МСК ЖТ, как спустя 6 месяцев после операции, так и спустя 5 лет, при этом фенотип адипоцитов через 5 лет после БО становится более гипертрофированным.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда 22-15-00365П.

ПРОРЕГЕНЕРАТИВНЫЕ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, ПОЛУЧЕННЫХ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНЫМ СИНТЕЗОМ

Агибалов К.А.[1*], Минайчев В.В.[2], Кобякова М.И.[2], Тетерина А.Ю.[3], Фадеев Р.С.[2], Смирнов И.В.[3], Михеева П.В.[3], Шлыков М.А.[3], Фадеева И.С.[2], Комлев В.С.[3]

[1] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ленинские горы, д. 1
[2] Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН
142290, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, д. 3, стр. 1
[3] Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова РАН
119334, Москва, Ленинский пр-т, д. 49

*e-mail: kir.agibaloff@yandex.ru

Ключевые слова: кальций-фосфатные соединения, внутриклеточные параметры, остеобласты, макрофаги, иммунорегенеративные свойства

Материалы на основе кальций-фосфатных соединений (КФС) широко используются для регенерации костной ткани, при этом КФС, полученные низкотемпературным синтезом (Н.С.) ($T \leqslant 37$ °C), за счет схожести в свойствах с нативным гидроксиапатитом, потенциально превосходят традиционные материалы, однако их влияние на внутриклеточные процессы в остеобластах и макрофагах, особенно в условиях воспаления, слабо изучено. Целью работы являлось исследование влияния КФС на ключевые внутриклеточные параметры остеобластов и макрофагов (кислые компартменты (КК) [Ca^{2+}] в цитозоле, АФК, митохондриальный потенциал ($\Delta\Psi m$)) в стандартных (С.У.) и провоспалительных условиях (В.У.) *in vitro*.

Исследовали КФС, полученные Н.С. в ИМЕТ РАН им. А.А. Байкова: дикальцийфосфат дигидрат (ДКФД), октакальциевый фосфат (ОКФ) и ОКФ, допированный ионами Sr^{2+} (ОКФ-Sr). Использовали клетки остеосаркомы человека MG-63 и макрофагоподобные клетки RAW 264.7, культивированные с КФС (1 мг/мл, 72 ч) в С.У. и В.У. (ЛПС, 10 мкг/мл). Внутриклеточные параметры оценивали с помощью флуоресцентных красителей на планшетном спектрофлюориметре.

В MG-63 все КФС повышали Ca^{2+}, КК и $\Delta\Psi m$ (максимально ОКФ и ОКФ-Sr) и снижали АФК; в В.У. рост Ca^{2+}/$\Delta\Psi m$ сохранялся, кроме ДКФД, который снижал Ca^{2+} и усиливал АФК вместе с ОКФ. Содержание КК в В.У. снижалось при культивировании со всеми КФС, кроме ОКФ, умеренно повышавшего уровень КК. В RAW 264.7 ДКФД и ОКФ повышали Ca^{2+} и КК, снижая $\Delta\Psi m$; при ЛПС ДКФД и ОКФ-Sr резко повышали Ca^{2+}, снижая КК/$\Delta\Psi m$, тогда как ОКФ существенно не влиял на эти параметры.

Таким образом, ДКФД обладает наибольшим провоспалительным потенциалом, тогда как ОКФ, особенно ОКФ-Sr, действуют сбалансированно, стимулируя остеогенный метаболизм без выраженного провоспалительного эффекта, что делает их оптимальными кандидатами для создания новых остеопластических материалов.

Работа выполнена при поддержке РНФ (№ 21-73-20251-П https://rscf.ru/project/HD3xWfJ3QAuZDVJoHWq7h-BoOKkOqEw-sFsFUElIhh2cSAD-EswCW6024n5D1lIUx_Xa8POIHVGg~/) с использованием оборудования ЦКП «Структурно-функциональные исследования биосистем» ИТЭБ РАН.

ОЦЕНКА ОСТЕОРЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА МАТРИКСА ВАРТОНОВА СТУДНЯ В КУЛЬТУРЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

Адександрова С.А.[1*], Ивкова А.И.[1], Волов Д.А.[2], Закопайко Б.А.[2], Рагузина Д.В.[2], Товпеко Д.В.[2], Калюжная Л.И.[2]

[1] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
[2] Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж

*e-mail: alekssvet2205@gmail.com

Ключевые слова: вартонов студень, децеллюляризованный матрикс, остеогенная дифференцировка

Восстановление костной ткани при дефектах критического размера остаётся актуальной задачей регенеративной медицины. Цель настоящей работы — изучение влияния децеллюляризованного матрикса вартонова студня (МВС) на морфофункциональные свойства мезенхимальных стромальных клеток (МСК) человека *in vitro*.

В работе использовали две линии МСК человека из ЦКП «Коллекция культур клеток позвоночных» ИНЦ РАН: FetMSC (костный мозг эмбриона) и MSCWJ-1 (Вартонов студень). Лиофилизированный МВС получали в результате децеллюляризации и высушивания пуповин здоровых доноров по разработанному ранее методу (Патент № 2795904, 2023). МВС (1 мг/мл) добавляли в культуральную среду.

Прижизненная световая микроскопия не выявила цитотоксического воздействия МВС: клетки сохраняли типичную фибробластоподобную форму на всех сроках экспериментов. На ранних сроках культивирования (1–2 сут) в присутствии МВС клетки формировали более разветвлённые филоподии и активнее адгезировали к поверхности. Пролиферативная активность (ПА) (МТТ-теста через 72 ч инкубации клеток) в присутствии МВС не снижалась по сравнению с контролем у обеих клеточных линий. Кроме того, у FetMSC при плотности 10 тыс. клеток/лунку было выявлено статистически значимое увеличение ПА.

Влияние МВС на способность МСК к остеогенной дифференцировке анализировали двумя методами. Усиление экспрессии остеокальцина (иммунофлуоресцентный анализ) в присутствии МВС наблюдалось как в ростовой, так и в остеогенной средах. Сигнал локализовался в структурах, морфологически соответствующих матриксным везикулам. Также в присутствии МВС было выявлено более активное образование кальцийсодержащих отложений, окрашивамых Ализариновым красным (более выраженное у клеток линии FetMSC).

Таким образом, МВС обладает высокой биосовместимостью, проадгезивными и остеоиндуктивными свойствами, что подтверждает его потенциал в качестве компонента тканеинженерных конструкций для регенерации костной ткани.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (гос. задание № FMFU-2026-0012).

ВЛИЯНИЕ КОЛЛАГЕНОВОГО ГЕЛЯ С СЕКРЕТОМОМ NCSCS НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ И МИГРАЦИЮ НЕЙРОНАЛЬНЫХ КЛЕТОК *IN VITRO*

Адешелидзе С.Р.[1,2]*, Гетманова Т.Е.[1], Диденко Н.Н.[1]

[1] Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России
355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310
[2] ООО «Секретом АСК»
355004, Ставрополь, пер. Крупской, д. 29, кв. 884
*e-mail: nikolai.n.didenko@gmail.com

Ключевые слова: нейропротекция, секретом, стволовые клетки, нервный гребень, коллагеновый гель

Повреждения нервной ткани — одна из основных причин смертности и инвалидизации, существующие методы лечения ограниченно эффективны. Бесклеточные технологии на основе паракринных факторов стволовых клеток — перспективная альтернатива клеточной терапии. Секретом NCSCs содержит нейротрофические факторы, но требует эффективных носителей для доставки. Коллагеновые гидрогели биосовместимы и обеспечивают пролонгированное высвобождение. Цель — оценить влияние коллагенового геля с секретомом NCSCs на жизнеспособность, пролиферацию и миграцию нейрональных клеток Neuro-2a *in vitro*.

Секретом получали кондиционированием клеток 3–5-го пассажа 96 ч с концентрированием в 10 раз (3 кДа). Концентрат вносили в коллаген I типа, полимеризация — 37 °C, 30 мин. Клетки Neuro-2a культивировали в DMEM с 10% FBS. Группы: контроль (среда), коллагеновый гель без добавок, гель с секретомом. Оценка на 24, 48 и 72 ч: жизнеспособность и пролиферация — МТТ-тест (EZ4U), миграция — скретч-тест, морфологический анализ с кристаллическим фиолетовым.

Коллагеновый гель без добавок не влияет на жизнеспособность Neuro-2a (95% от контроля, $p > 0,05$). С секретомом на 72 ч пролиферация возрастает до 168% ($p < 0,01$). В скретч-тесте через 24 ч закрытие дефекта ускорено на 37% ($p < 0,01$), через 48 ч разница 22%. Морфологически клетки приобретают отростчатую форму, что может указывать на начало дифференцировки. В группе с гелем без секретома миграция ускорена на 12% ($p < 0,05$), вероятно, за счёт физического субстрата.

Коллагеновый гель с секретомом NCSCs демонстрирует нейропротективные свойства, стимулируя пролиферацию и миграцию нейрональных клеток *in vitro*. Биоматериал биосовместим и перспективен для исследований

на животных моделях. Данные обосновывают доклинические испытания *in vivo*. Внедрение технологии может обеспечить новый подход к лечению травм и ишемических поражений нервной системы.

Работа выполнена при поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере в рамках программы «Студенческий стартап» федерального проекта «Платформа университетского технологического предпринимательства» (Заявка № СтС-413871).

СЕКРЕТОМ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРОИЗВОДНЫХ НЕРВНОГО ГРЕБНЯ: МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ, КОНЦЕНТРИРОВАНИЯ И ИНТЕГРАЦИИ В КОЛЛАГЕНОВЫЙ ГЕЛЬ

Адешелидзе С.Р.[1,2]*, Гетманова Т.Е.[1], Диденко Н.Н.[1]

[1] Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России
355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310
[2] ООО «Секретом АСК»
355004, Ставрополь, пер. Крупской, д. 29, кв. 884
*e-mail: nikolai.n.didenko@gmail.com

Ключевые слова: секретом, стволовые клетки, нервный гребень, коллагеновый гель, биоматериалы

Бесклеточные технологии регенеративной медицины используют секретом — совокупность внеклеточных везикул, экзосом и растворимых факторов. Секретом мезенхимных стромальных клеток показывает терапевтический эффект, сравнимый с клеточными методами, но без рисков неконтролируемой дифференцировки и иммунных реакций. Стволовые клетки нервного гребня (NCSCs) имеют уникальный секретомный профиль, однако протоколы его получения нестандартизованы.

Цель — разработка и верификация метода получения стерильного концентрированного секретома NCSCs для включения в коллагеновый гель.

NCSCs мыши выделяли диссоциацией челюстно-лицевых тканей, культивировали в бессывороточной DMEM с FGF-2 (20 нг/мл) и B27. Клетки 2–5-го пассажа кондиционировали 72–144 ч до 70–80% конфлюэнтности. Очистка от дебриса — центрифугирование 300 g (10 мин) и 2000 g (20 мин). Концентрирование — центрифужными фильтрами-концентраторами с мембраной 3 кДа до 10-кратного уменьшения объёма; стерилизация — 0,22 мкм. Концентрат смешивали с коллагеном I типа, гелеобразование при 37 °C (30 мин). Контроли: нативный секретом, замороженный-оттаянный, гель без добавок. Оценку качества проводили по концентрации белка (метод Брэдфорд) и по сохранности наночастиц методом динамического рассеяния света (DLS).

Концентрирование повысило белок в 9,5 ± 0,8 раза ($p < 0,01$). DLS подтвердил популяцию частиц 50–200 нм (экзосомы). Замораживание снижает белок на 15% и усиливает агрегацию — предпочтителен свежий материал. Внесение концентрата не нарушает полимеризацию геля. Стерильность подтверждена посевами на тиогликолевую среду и среду Сабуро.

Протокол обеспечивает получение стерильного высококонцентрированного секретома NCSCs для гидрогеля. Ключевые параметры: кондиционирование 96 ч, концентрирование ⩾10×, свежий материал. Биоматериал перспективен для доставки паракринных факторов в зону повреждения нервной ткани.

Работа выполнена при поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере в рамках программы «Студенческий стартап» федерального проекта «Платформа университетского технологического предпринимательства» (Заявка № СтС-413871).

ХАРАКТЕРИСТИКА И ВАЛИДАЦИЯ ТРАНСГЕННОЙ МОДЕЛИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗА I ТИПА

Акманова А.Р.[1,2]*, Ризванов А.А.[1], Мухамедшина Я.О.[1,2]

[1] Казанский (Приволжский) федеральный университет
420021, Казань, ул. Парижской коммуны, д. 9
[2] Казанский государственный медицинский университет
420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49
*e-mail: akmanovaamina69@gmail.com

Ключевые слова: мукополисахаридоз, трансгенные мыши, IDUA, лизосомальное накопление, гликозаминогликаны

Мукополисахаридоз I типа (МПСI) — тяжелое лизосомное заболевание накопления, обусловленное дефицитом α-L-идуронидазы (IDUA) и характеризующееся нарушением деградации гликозаминогликанов (GAG): дерматансульфата и гепарансульфата. Дефицит активности фермента приводит к прогрессирующему накоплению GAG в клетках и тканях, нарушению организации внеклеточного матрикса, активации воспаления и развитию вторичных нарушений клеточного гомеостаза. Модели МПСI должны воспроизводить основные биохимические и морфологические признаки заболевания для оценки эффективности новых терапевтических подходов.

Цель исследования — характеристика и валидация трансгенной мышиной модели МПСI (C57BL/6J-Iduaem5Cd6411in206). Данная линия несет нокаут в гене *IDUA* в пределах экзонов 4–15 транскрипта IDUA-201 (ENSMUST00000071650.13), то есть в области, охватывающей большую часть кодирующей последовательности фермента α-L-идуронидазы. С учётом того, что у *IDUA* описано ⩾8 транскриптов, выбранная стратегия элиминации экзонов 4–15 должна обеспечивать утрату функции (loss-of-function) независимо от альтернативного сплайсинга, тем самым воспроизводя первичный патогенетический дефект МПСI. Так как постнатальная фенотипическая и биохимическая характеристика полученной линии ранее не проводилась, функциональная валидация нокаута и соответствие выявляемого фенотипа основным признакам МПСI оставались неустановленными.

Для характеристики полученной трансгенной модели МПСI проведен гистологический анализ на 42-й неделе жизни животных. Произведен забор головного и спинного мозга, сердца, легких, печени, селезенки, почек, яичников, семенников и скелетных мышц.

По результатам гистологического анализа установлено, что в паренхиматозных органах трансгенных мышей содержится большое количество крупных вакуолизированных клеток с пенистой цитоплазмой, диффузно расположенных в паренхиме и строме исследуемых органов. При этом вакуолизация клеток обусловлена внутриклеточным накоплением гликозаминогликанов в лизосомах вследствие нарушения их деградации.

Исследование выполнено при поддержке субсидии, предоставленной Казанскому федеральному университету в рамках государственного задания № FZSM-2026-0022 в сфере научной деятельности.

КЛЕТОЧНЫЕ КУЛЬТУРЫ В РЕГЕНЕРАТИВНЫХ СТРАТЕГИЯХ ПРИ ПОМУТНЕНИЯХ РОГОВИЦЫ И ХРУСТАЛИКА

Александер-Синклер Э.И.[1*], Полянина А.О.[1,2], Соловьёв Д.А.[1,3], Лапина Е.С.[1], Блинова М.И.[1]

[1] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
[2] Санкт-Петербургский государственный университет
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9
[3] Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого
195251, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 29
*e-mail: elga.aleks@gmail.com

Ключевые слова: роговица, хрусталик, клеточные тест-системы, кератит, помутнения, вторичная катаракта

Ключевыми структурами оптической системы глаза являются две биологические линзы — роговица и хрусталик, расположенные в переднем сегменте глаза. Роговица состоит из многослойного эпителия, стромы и эндотелия, разделённых бесклеточными коллагеновыми слоями. Хрусталик состоит из коллагеновой капсулы, однослойного эпителия, расположенного на внутренней поверхности передней части капсулы, коры и ядра, образованных хрусталиковыми волокнами. Патологии этих структур приводят к серьёзным нарушениям зрения вплоть до слепоты. В основе понимания развития многих заболеваний переднего сегмента глаза лежат биологические особенности и изменения поведения конкретных клеточных популяций. Изучение этих механизмов и поиск эффективных методов профилактики и лечения патологий требуют адекватных клеточных моделей.

Целью исследования явилось введение в культуру лимбальных стволовых клеток (LSC), кератоцитов (KSC), эпителиальных клеток хрусталика (LEC) и разработка модельных тест-систем на основе этих культур, а также постоянных клеточных линий эпителия роговицы (HCE) и конъюнктивы (CCL-20.2) для проведения

первичного скрининга фармакологических соединений, предложенных для профилактики помутнения задней капсулы хрусталика (вторичной катаракты) и лечения кератитов. Моделирование *in vitro* инстилляции веществ проводили согласно схемам клинического применения. Об их эффективности/безопасности судили по жизнеспособности клеток через одни и трое суток после инстилляции. Жизнеспособность клеток оценивали по морфологии и метаболической активности (МТТ-тест).

Выявлено, что клетки демонстрируют различную чувствительность к исследуемым препаратам. При скрининге веществ для профилактики вторичной катаракты наиболее чувствительными оказались LSC, тогда как при тестировании антисептического препарата для лечения кератитов более выраженную чувствительность проявляли HCE и CCL-20.2. На основании полученных результатов были выявлены наиболее эффективные и безопасные схемы инстилляции потенциальных лекарственных агентов для профилактики помутнения задней капсулы хрусталика и лечения кератитов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания № FMFU-2026-0012.

ВЛИЯНИЕ НПВП С РАЗЛИЧНОЙ СЕЛЕКТИВНОСТЬЮ К ЦИКЛООКСИГЕНАЗЕ ТРОМБОЦИТОВ НА РЕПАРАТИВНЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ

Александрова А.Д.[1,2]*, Антропова И.П.[1,2], Остронкова Е.М[3], Волокитина Е.А.[1], Кутепов С.М.[1], Труфаненко Р.А.[1]

[1] Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ
620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
[2] Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН
620049, Екатеринбург, ул. Первомайская, стр. 106
[3] Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина
620062, Екатеринбург, ул. Мира, д. 19

*e-mail: aip.hemolab@mail.ru

Ключевые слова: регенерация костной ткани, костная травма, тромбоциты, НПВП, циклооксигеназы

Важной частью репаративной регенерации костной ткани являются процессы, осуществляемые активированными тромбоцитами. Широко применяемые нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) влияют на функциональную активность тромбоцитов путем ингибирования циклооксигеназ (ЦОГ). Целью работы стало определение особенностей влияния НПВП с различной селективностью по отношению к ЦОГ1 и ЦОГ2 на функциональную активность тромбоцитов и репаративный остеогенез.

Исследование проводилось на 80 самках крыс линии Wistar, которых разделили на четыре группы по 20 животных: контрольную и три опытные, получавшие внутрибрюшинно ацеклофенак, нимесулид и эторикоксиб в дозировке 5 мг/кг. Через 7 дней введения препаратов моделировали костную травму в области мыщелков бедренной кости. По 5 животных каждой группы выводилось перед операцией, через 1, 7 и 28 суток после операции. Определяли параметры и агрегационную активность тромбоцитов, проводили гистологическое и морфометрическое исследование декальцинированных и окрашенных гематоксилином-эозином фрагментов костной ткани в области моделирования травмы. Статическая обработка выполнена в программах Statistica.13.5.0.17 и R 3.6.1. с использованием непараметрического критерия Краскела — Уоллиса.

Наше исследование показало, что все изучаемые НПВП благодаря своему противовоспалительному действию предотвращают выраженный реактивный послеоперационный тромбоцитоз. В группах с применением ацеклофенака и нимесулида было обнаружено существенное снижение агрегационной активности тромбоцитов, в группе эторикоксиба она не отличалась значимо от контроля. Гистологическое исследование показало, что на фоне введения ацеклофенака и нимесулида более выражены незавершенная регенерация, фиброз, формирование костно-хрящевой мозоли в сравнении с контрольной группой и с группой, получавшей эторикоксиб. Морфометрический анализ также показал существенное снижение изучаемых параметров относительно контроля при применении ацеклофенака и нимесулида, но не селективного ингибитора циклооксигеназы ЦОГ-2 эторикоксиба.

Таким образом, НПВП с различной селективностью по отношению к ЦОГ1 и ЦГ2 могут оказывать различное действие не только на функциональную активность тромбоцитов, но и на эффективность костной регенерации.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

РОЛЬ Oct4 В РЕГУЛЯЦИИ WNT-ИНДУЦИРОВАННОЙ МЕЗОЭНДОДЕРМАЛЬНОЙ СПЕЦИФИКАЦИИ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК МЫШИ

Александрова П.Н.*, Бахмет Е.И.

Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
*e-mail: a.polina.n@yandex.ru

Ключевые слова: ЭСК, *Oct4*, Wnt/β-катенин, CHIR99021, мезэндодерма

Направленная дифференцировка плюрипотентных стволовых клеток требует точного контроля ранних решений клеточной судьбы. Одним из ключевых этапов раннего развития является спецификация предшественников мезодермы и энтодермы, связанная с индукцией программы первичной полоски; в регуляции этого процесса участвует сигнальный путь Wnt/β-катенина. В то же время известно, что Oct4, один из ключевых факторов поддержания плюрипотентности эмбриональных стволовых клеток, может также участвовать в регуляции ранних этапов дифференцировки.

Целью данной работы является оценка роли транскрипционного фактора Oct4 в регуляции Wnt-индуцированной мезэндодермальной дифференцировки эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) мыши. Для этого ЭСК переводили из условий поддержания плюрипотентности в условия спонтанной дифференцировки и обрабатывали ингибитором GSK3 CHIR99021 для активации сигнального пути Wnt/β-катенина. Эффективность мезэндодермальной дифференцировки оценивали методом проточной цитометрии с использованием линии ЭСК с двойным репортером, содержащей конструкции Oct4-T2A-EGFP и Bra-T2A-tagBFP, встроенные в гены *Oct4* и *Brachyury*. Для анализа роли Oct4 на ранних этапах дифференцировки проводили условный нокаут гена на разных этапах дифференцировки с использованием ЭСК линии Oct4 flox/flox CreErt2, с дальнейшим RT-qPCR-анализом экспрессии маркеров ранней дифференцировки.

Результаты показали, что добавление CHIR99021 повышает долю клеток, приобретающих Brachyury/T-положительное состояние, что соответствует индукции мезэндодермально-подобной программы. Таким образом, CHIR-индуцированная активация сигнального пути Wnt может служить моделью раннего мезэндодермального перехода в эмбриональных стволовых клетках мыши. Индуцируемое выключение Oct4 на разных этапах дифференцировки сопровождалось изменением экспрессии маркеров ранней мезэндодермальной спецификации, что позволило выявить стадию, на которой потеря Oct4 наиболее заметно влияет на индукцию мезэндодермальной программы. Полученные данные указывают на участие Oct4 в регуляции ранней Wnt-индуцированной спецификации предшественников мезодермы и энтодермы.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-10096-П, https://rscf.ru/project/23-75-10096-П/.

ДОСТАВКА РЕПОРТЕРНОЙ МРНК В КЛЕТКИ ПОВРЕЖДЁННОЙ СЛИЗИСТОЙ ПИЩЕВОДА *IN VITRO* И *IN VIVO*

Александрушкина Н.А.[1,2]*, Водопетова М.А.[1], Раднаева А.В.[1], Панова Е.А.[3,4], Стафеева А.Н.[3,4], Федоровский А.Г.[3,4], Заборова О.В.[5], Дмитриев С.Е.[3,4], Макаревич П.И.[1,2]

[1] Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10
[2] Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова
121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а
[3] Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119992, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40
[4] Факультет биоинженерии и биоинформатики, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 73
[5] Химический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3
*e-mail: alexandrushkinana@my.msu.ru

Ключевые слова: мРНК-терапия, локальная доставка, пищевод, слизистая оболочка, регенерация, липокомплексы

Локальная доставка мРНК позволяет обеспечить кратковременную продукцию целевых белков непосредственно в зоне повреждения и представляет интерес как инструмент направленного воздействия на репаративные процессы и раневой ответ. Однако применение этого подхода к слизистым оболочкам связано с рядом ограничений: препарат должен сохранять активность во влажном микроокружении, проникать в клетки раневого ложа и обеспечивать экспрессию в течение ограниченного временного окна до восстановления эпителиального барьера.

Ранее нами была охарактеризована модель обширного повреждения слизистой оболочки пищевода крысы, при которой эпителиальный покров практически полностью восстанавливается в течение 48 ч, а последующая стромальная реакция завершается ремоделированием без формирования зрелого рубца. Также нами была получена культура первичных стромальных клеток слизистой пищевода крысы, позволяющая исследовать эффекты экспериментальных воздействий *in vitro*.

Цель работы — разработать и первично валидировать экспериментальную систему доставки мРНК в клетки слизистой оболочки пищевода. На первом этапе проводится оценка экспрессии мРНК, кодирующих люциферазу и флуоресцентный белок, в первичных стромальных клетках пищевода крысы. Сравнивается доставка мРНК в составе липидных комплексов разного типа с оценкой эффективности трансфекции, интенсивности и продолжительности экспрессии и влияния препаратов на жизнеспособность клеток.

Для последующей проверки *in vivo* репортерные мРНК в составе липидных комплексов предполагается локально наносить на раневую поверхность непосредственно после формирования дефекта слизистой пищевода. Пилотные эксперименты направлены на оценку наличия сигнала и пространственного распределения экспрессии в зоне повреждения и определение клеток, способных обеспечивать трансляцию введённой мРНК.

Разрабатываемая система позволит определить основные ограничения локальной доставки мРНК в раннее раневое ложе пищевода и создать экспериментальную основу для последующего включения мРНК-препаратов в биосовместимые матриксные носители и функциональной проверки кандидатных регуляторов стромального ответа с целью защиты пищевода от патологических изменений после повреждения.

Работа выполнена в рамках государственного задания и при поддержке программы развития МГУ имени М.В. Ломоносова, проект «Разработка технологии локальной мРНК-терапии для стимуляции регенерации *in vivo*».

СТРОМАЛЬНЫЙ ОТВЕТ И ПЛАСТИЧНОСТЬ КЛЕТОК ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПИЩЕВОДА КРЫСЫ БЕЗ ФОРМИРОВАНИЯ ЗРЕЛОГО РУБЦА

Александрушкина Н.А.[1,3]*, Глазьева В.С.[1], Водопетова М.А.[1], Шершнева А.В.[2], Каргалинина К.Г.[2], Данилова Н.В.[1], Попов В.С.[1], Ахаладзе Д.Г.[2], Макаревич П.И.[1,3]

[1] Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10

[2] Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева
117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

[3] Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова
121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

*e-mail: alexandrushkinana@my.msu.ru

Ключевые слова: регенерация, фиброз, пищевод, стриктуры, миофибробласты, слизистая оболочка

Слизистая оболочка пищевода — барьерная ткань, восстановление которой требует быстрого закрытия дефекта без избыточного стромального ответа. Обширные эндоскопические резекции приводят к рубцовым стриктурам, но механизмы выбора между восстановлением и фиброзом изучены недостаточно, что затрудняет профилактику.

Цель — охарактеризовать заживление слизистой оболочки пищевода крысы и сопоставить фенотипы стромальных клеток *in vivo* и *in vitro*. У крыс Wistar резецировали не менее 3/4 окружности слизистой оболочки. До 28 суток рентгенографически оценивали проходимость пищевода, морфологически — заживление, коллаген и экспрессию панцитокератина, α-гладкомышечного актина (α-ГМА) и десмина. Клетки интактной слизистой оболочки исследовали при выделении, пассировании и стимуляции TGF-β1.

Заживление характеризовалось быстрой реэпителизацией, формированием грануляционной ткани и транзиторным накоплением коллагена. α-ГМА-положительные, десмин-отрицательные миофибробласты присутствовали в грануляционной ткани и исчезали при ремоделировании. Зрелый рубец не формировался; восстанавливались подслизистый и гладкомышечный слои и архитектоника стенки. В ранней ране не выявлялись СК- или десмин-положительные стромальные клетки, экспрессия α-ГМА была минимальной.

Выделенные клетки были морфологически гетерогенны, но при пассировании приобретали α-ГМА/десмин/кальпонин-положительный фенотип. TGF-β1 усиливал формирование α-ГМА-положительных стресс-фибрилл без утраты десмина. Различие с десмин-отрицательными раневыми миофибробластами указывает на зависимость клеточного фенотипа от микроокружения.

Ключевая особенность заживления — своевременное разрешение миофибробластического ответа и восстановление тканевой архитектоники без зрелого рубца. Модель позволяет исследовать механизмы, ограничивающие стромальную активацию и переход к стойкому фиброзу, и выявлять мишени профилактики стриктур.

Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 25-25-00096, https://rscf.ru/project/25-25-00096/.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВОСПАЛЕНИЯ И НОВОГО АНТРОПОМЕТРИЧЕСКОГО ПОКАЗАТЕЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Алексеева Р.И.*, Шарафетдинов Х.Х., Пилипенко В.В., Плотникова О.А.

ФИЦ питания и биотехнологии
109240, Москва, Устьинский пр-д, д. 2/14

*e-mail: ravial@mail.ru

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, хроническое воспаление, высокочувствительный С-реактивный белок

Хроническое системное воспаление тесно связано с развитием и прогрессированием хронических неинфекционных заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа (СД2) и ожирение. Избыток жировой ткани напрямую ускоряет биологическое старение организма. В настоящее время предложен новый антропометрический показатель, полученный на основе данных биоимпедансометрического анализа. Этот показатель основан на соотношении массы скелетной мускулатуры к жировой массе и более полно отражает распределение жировой ткани в организме.

Цель исследования: изучение взаимосвязи между отношением мышечной ткани к жировой массе и хроническим субклиническим воспалением, оцененным по уровню высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) в сыворотке крови у пациентов СД2 с сопутствующим ожирением.

Материалы и методы. Было обследовано 40 пациентов СД2 с сопутствующим ожирением. Средний возраст пациентов составил 62,8 ± 1,3 года, продолжительность СД2 — 6,0 ± 2,3 года. Всем пациентам проведена оценка состава тела методом биоимпедансометрии с помощью Accuniq BC 720. Всем пациентам был исследован уровень вчСРБ в сыворотке крови.

Результаты. Индекс массы тела в среднем по группе составил 39,3 ± 1,0 кг/м^2. Количество жировой массы у обследованных пациентов в среднем по группе составило 50,6 ± 2,2 кг, мышечной — 30,4 ± 0,7 кг. Отношение массы скелетной мускулатуры к жировой массе составило 0,6 ± 0,2. Уровень вчСРБ в среднем по группе составил 4,83 ± 1,07 мг/л, что существенно превышает референсные значения (0–0,75 мг/л). В исследовании выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между отношением мышечной массы к жировой и уровнем вчСРБ (r = -0,43, p < 0,05).

Выводы. Для оценки кардиометаболического здоровья может использоваться новый показатель соотношения мышечной массы к жировой, который также отражает статус воспаления у пациентов СД2 и ожирением. Данный маркер является простым доступным методом комплексной оценки функционального статуса и может широко использоваться в клинической практике как для оценки статуса питания и хронического субклинического воспаления, а также для оценки эффективности комплексного лечения пациентов СД2.

ЭФФЕКТЫ НИЗКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ БИСФЕНОЛА А НА КЛЕТКИ МИКРОГЛИИ ЛИНИИ BV-2

Алипер Г.М.[1,2]*, Сентябрева А.В.[1,2], Алексеева А.И.[1,2], Косырева А.М.[1,2]

[1] Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
125993, Москва, ул. Тверская, д. 11

[2] Медицинский институт Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

*e-mail: glebaliper@yandex.ru

Ключевые слова: микроглия, клетки BV-2, клеточная модель, бисфенол А, ЦНС

Введение. Микроглия участвует в поддержании гомеостаза ЦНС, регуляции воспаления и репарации. Изменение её функционального состояния может влиять на выживание нейронов, активность нейральных клеток-предшественников и эффективность нейрорегенерации. Поэтому клеточные модели микроглии представляют интерес для изучения факторов, изменяющих регенеративный потенциал нервной ткани. Цель работы — оценить эффекты низких концентраций бисфенола А (BPA) на клетки микроглии линии BV-2.

Методы. Клетки микроглии мыши BV-2 культивировали с BPA в концентрациях 1,5 и 10 нг/л в течение 72 ч. Метаболическую активность оценивали MTT-тестом, относительное количество $CD11b^+$-клеток — методом проточной цитофлуориметрии. Уровень экспрессии генов *Tnf, Il6, Il10, Arg1, Gpx4* и *Mmp9* определяли методом ПЦР-РВ, в качестве референсного гена использовали *Gapdh*.

Результаты. Исследованные концентрации BPA не оказывали цитотоксического действия на клетки линии BV-2. При 1,5 нг/л метаболическая активность клеток микроглии повышалась по сравнению с контролем и группой 10 нг/л. Обе концентрации увеличивали долю $CD11b^+$-клеток, что указывает на активацию микроглии. При 1,5 нг/л повышалась экспрессия Il6 и отмечалась тенденция к увеличению Il10, что может отражать функциональный прайминг микроглии. При 10 нг/л BPA экспрессия Il10 снижалась относительно контроля, тогда как уровни экспрессии *Il6, Tnf* и *Mmp9* значимо не изменялись. Экспрессия *Gpx4* и *Mmp9* клетками микроглии при обеих концентрациях не отличалась от контроля. Различия эффектов разных доз BPA могут свидетельствовать о немонотонном дозозависимом ответе, характерном для эндокринных дизрапторов.

Выводы. Клеточная линия BV-2 позволяет оценивать метаболические, фенотипические и молекулярные изменения микроглии. Модель может применяться для скрининга низкодозовых воздействий факторов среды и изучения развития воспалительных реакций, потенциально влияющих на репарацию и регенерацию нервной ткани.

РЕГЕНЕРАТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ ПРОДУКТОВ ОЗОНОЛИЗА ЖИВОТНОГО ЖИРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОЖОГОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Аль Торкмани К.А.*, Соловьева А.Г

Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет
им. Н.И. Лобачевского
603022, Нижний Новгород, пр. Гагарина 23

*e-mail: kassem111995@gmail.com

Ключевые слова: ожог, озонированный норковый жир, бетулин, регенерация, матриксные металлопротеиназы

Озонированные продукты расщепления растительных и животных жиров рассматриваются как перспективные фармацевтические композиции с репаративным и антиоксидантным действием. *Цель* — оценить регенераторный потенциал фармацевтической композиции продуктов озонолиза норкового жира с бетулином при лечении ожогов у крыс.

Материалы и методы. Работа выполнена на 20 самцах крыс линии Wistar. Моделировали контактный термический ожог II степени площадью 10% поверхности тела (Лампатов и др., 2020). Животных разделили на 4 группы: интактная (n = 10), контрольная 1 — ожог (n = 10), контрольная 2 — ожог + левомеколь (n = 10), опытная — ожог + композиция из продуктов озонолиза норкового жира с бетулином (n = 10). Площадь раны определяли планиметрически на 7, 14, 21-е сутки по формуле $S = (n + ½k)/100$ см², где n и k — число полностью и частично попавших в контур раны на бумаге квадратов 1×1 мм. В сыворотке крови определяли концентрацию матриксных металлопротеиназ 9-го типа (MMP-9) методом иммуноферментного анализа. Статистическую обработку результатов проводили с помощью Statistica 10.0.

Результаты. Показано, что рубцевание раневых дефектов кожи в группе животных с термической травмой, получавших фармацевтическую композицию продуктов озонолиза норкового жира с бетулином, произошло в среднем на 4 суток раньше, чем у крыс контрольных групп.

Установлен рост уровня MMP-9 (на 95%, $p < 0,05$) в крови крыс с ожогом. При ожоге под действием продуктов озонолиза норкового жира с бетулином наблюдалось статистически значимое снижение активности MMP-9 на 82% ($p < 0,05$).

Таким образом, исследование фармацевтической композиции продуктов озонолиза норкового жира с бетулином показало наличие регенераторного потенциала, что проявилось в достоверном ускорении заживления ожоговых ран кожи и нормализации протеолитической активности MMP-9.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ПЕРЕСТРОЙКА АССОЦИАЦИИ ГЛИПИКАНОВ С РАЗЛИЧНЫМИ РЕАКТИВНЫМИ ФЕНОТИПАМИ АСТРОЦИТОВ ПОСЛЕ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА

Аминов Ш.У.*, Гарифуллина Х.И., Кабдеш И.М.

Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18
*e-mail: shahzod1aminov@gmail.com

Ключевые слова: травма спинного мозга, глипиканы, GFAP, S100A10, астроциты, колокализация

Травма спинного мозга (ТСМ) вызывает сложную перестройку клеточного микроокружения, важными компонентами которого выступают астроциты и секретируемые ими глипиканы (GPCs). При этом их отдаленные реакции в локомоторной цепи поясничного отдела, задействованном в координации двигательных паттернов, практически не изучены. Целью работы является оценка динамики пространственной ассоциации GPC4 и GPC6 с астроцитарными маркерами GFAP (общий пул реактивных астроцитов) и S100A10 (реактивный нейропротективный фенотип) в белом веществе спинного мозга крыс после контузионной травмы.

В экспериментах использовали самок крыс линии Wistar. Модель ТСМ: контузионная травма на уровне грудного отдела (Th8). Анализ колокализации проводили методом иммунофлуоресценции с конфокальной микроскопией в кортикоспинальном тракте (CST) и вентральных канатиках (VF) на уровне поясничного отдела (L3–4) на 7-е и 60-е сутки после травмы, что соответствует острому и хроническому периодам ТСМ. Оценку колокализации выполняли с использованием коэффициента перекрытия Мандерса. Установлено, что для GPC4 колокализация с GFAP не претерпевала значимых различий, тогда как его ассоциация с S100A10 в CST и VF возрастала на 7-е сутки с последующим снижением к 60-м суткам. В отличие от GPC4, для GPC6 в VF выявлено снижение колокализации с GFAP на 60-е сутки. Ассоциация GPC6 с S100A10 в CST возрастала на 7-е сутки с последующей нормализацией к 60-м суткам, тогда как в VF значимое понижение колокализации происходило только к 60-м суткам.

Таким образом, GPC4 и GPC6 демонстрируют разнонаправленную динамику ассоциации с различными астроцитарными фенотипами после ТСМ, что указывает на их дифференциальную роль в формировании посттравматического микроокружения далеко за пределами эпицентра повреждения, что важно учитывать для разработки новых потенциальных терапевтических стратегий.

Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ 25-74-00017.

РАЗРАБОТКА КОЛЛАГЕНСОДЕРЖАЩИХ ГИДРОГЕЛЕВЫХ ЧЕРНИЛ ДЛЯ ЭКСТРУЗИИ *IN SITU* С ИПОЛЬЗОВАНИЕМ АВТОНОМНОГО КОМПЛЕКСА БИОПЕЧАТИ «ТКАНЕВЫЙ ПИСТОЛЕТ»

Ан Д.А.*, Богданова Д.Н., Айдемир Т., Захарова В.А.

Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС»
119049, Москва, Ленинский пр-т, д. 4, стр. 1
*e-mail: an619511@gmail.com

Ключевые слова: гидрогелевые чернила, альгинат, коллаген, *in situ* печать

Экструзионные методы *in situ* печати предполагают формирование атравматичного защитного покрытия непосредственно в области тканевого дефекта, снижая риски инфицирования, способствуя более эффективной и быстрой интеграции нанесенного биоактивного слоя материала с окружающими тканями, целенаправленной доставке лекарственных препаратов и, как следствие, ускоренному процессу регенерации.

Создание устройств для *in situ* печати типа «тканевый пистолет» неразрывно связанно с задачей разработки и модификации экструдируемых «чернил». Использование в качестве основы при создании «чернил» полисахарида альгината натрия (АН) обусловлено реологическими свойствами его растворов и способностью к быстрому гелеобразованию в присутствии ионов кальция. Одним из способов повышения биоактивности таких «чернил» является направленная модификация посредством введения растворов хемоаттрактанта — коллагена I типа (КОЛ), нагруженных антиоксидантами.

Целью данной работы является разработка сшитых биосовместимых коллагенсодержащих гидрогелевых чернил для *in situ* печати на основе АН, с выраженной антиоксидантной активностью.

Для растворов АН и КОЛ типа различных концентраций (1–10 масс.%) и их композиций были изучены физико-химические свойства, а также процессы их гелеобразования при добавлении сшивающих агентов различного типа. Изучено влияние pH, температуры и добавления антиоксидантов на процессы фибриллогенеза коллагена I типа в присутствии АН. Подобрано оптимальное соотношение АН и КОЛ, а также сшивающих агентов и модификаторов гелеобразования. На всех этапах работы была проведена оценка цитосовместимости с использованием клеточной линии иммортализованных фибробластов кожи человека BJ-5ta.

Таким образом, полученная биополимерная гидрогелевая композиция представляет собой перспективный материал, с комплексом улучшенных свойств, для дальнейшего использования в качестве основы при создании биосовместимых раневых покрытий, формируемых с использованием технологий *in situ* печати, непосредственно в раневом ложе пациента.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ, проект № 25-23-20121.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ PRP НА КИНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СПЕРМАТОЗОИДОВ ЖЕРЕБЦОВ *IN VITRO*

Анастасьев Е.С.[1*], Кощаев А.Г.[1], Губарева Е.А.[1], Куевда Е.В.[2], Захарчук Ф.О.[1]

[1] Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина
350044, Краснодар, ул. Калинина, д. 13

[2] Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1
имени профессора С.В. Очаповского
350087, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167

*e-mail: g_lena82@list.ru

Ключевые слова: плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP), тромбоцитарные факторы, криопротекция, сперматозоиды

Применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в коневодстве ограничено низкой криоустойчивостью спермы жеребцов и повреждением клеток при обработке семени вследствие оксидативного стресса и фрагментации ДНК. Перспективным направлением цитопротекции является использование биологически активных добавок, среди которых особый интерес представляет плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP). PRP содержит α-гранулы с комплексом факторов роста — PDGF, TGF, IGF, EGF и VEGF, которые участвуют в регенерации, ангиогенезе, стимуляции пролиферации и синтеза внеклеточного матрикса, а также обладают антиоксидантными свойствами и влияют на энергетический метаболизм клеток. Цель исследования — оценить влияние аутогенной и аллогенной PRP на кинетические параметры сперматозоидов жеребцов *in vitro* при различных сроках инкубации. Материалом служили эякулят и венозная кровь двух клинически здоровых жеребцов чистокровной верховой породы в возрасте 5 лет. PRP получали методом двойного центрифугирования в авторской модификации. Дизайн эксперимента включал 15 проб для каждого донора: три группы по времени инкубации (15, 30 и 60 минут) и пять вариантов обработки в каждой, включая контроль без PRP. Результаты показали достоверное увеличение доли прогрессивно-подвижных сперматозоидов во всех опытных образцах по сравнению с контролем. Наибольший эффект зафиксирован через 30 минут инкубации при соотношении эякулят:PRP 1:10. Более короткая экспозиция (15 минут) оказалась недостаточной для полной активации клеток, а увеличение до 60 минут не дало дополнительного улучшения, что предположительно связано с истощением энергетических ресурсов сперматозоидов. Соотношение 1:20 также улучшало подвижность, но в меньшей степени, подтверждая дозозависимый характер действия PRP. Аутогенная PRP продемонстрировала значимо более высокую эффективность по сравнению с аллогенной, что обусловлено лучшей биосовместимостью. Положительный эффект объясняется комплексным воздействием факторов роста, обеспечивающих антиоксидантную защиту, снижение повреждений клеточных мембран и улучшение энергетического обмена. Таким образом, установлено, что аутогенная PRP в соотношении 1:10 при 30-минутной инкубации эффективно стимулирует подвижность сперматозоидов жеребцов *in vitro*.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ И ОПУХОЛЕВАЯ ПОЛИПЛОИДИЯ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРИЗНАКИ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ КЛЕТОЧНУЮ ПЛАСТИЧНОСТЬ

Анацкая О.В.*, Виноградов А.Е.

Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
*e-mail: olga.anatskaya@gmail.com

Ключевые слова: МСК, полиплоидия, регенеративная медицина, генная сигнатура, опухолевые клетки

Полиплоидия может поддерживать клеточную адаптацию, биосинтетическую активность и выживание при регенерации. Однако в опухолевых клетках те же механизмы могут поддерживать прогрессию и устойчивость к терапии. Поэтому важной задачей регенеративной медицины является разграничение регенеративной пластичности МСК и злокачественной пластичности полиплоидных опухолевых клеток. *Цель:* выявить генно-регуляторные признаки, отличающие регенеративные полиплоидные МСК от полиплоидных опухолевых клеток. *Методы.* Проведен сравнительный анализ регуляции 154 генов, связанных с регенерацией, в транскриптомах тетраплоидных МСК и полиплоидных опухолевых клеток разного происхождения. *Результаты.* Полиплоидные МСК демонстрировали интегрированную программу восстановления ткани, сочетающую контролируемый рост и механосенсинг (*CCND1, YAP1, JAK2*), трофическую коммуникацию с микроокружением (*CXCL12, PTN, ANGPT2*), ремоделирование матрикса (*PPARG, RUNX1, WNT10B, MMP2*) и метаболическую адаптацию к стрессу (*UCP2, CPT1A*). Гены, активируемые при регенерации, но подавленные в опухолевых клетках, формировали модули организации матрикса и мембран, липидного и митохондриального гомеостаза и контроля качества РНК. Напротив, опухолевая сигнатура была обогащена факторами клеточного цикла, стволовости, эпигенетической пластичности и выживания (*AURKA, CCNA2, PCNA, SOX2, EZH2, PRMT5, BCL2*). Злокачественная полиплоидия избирательно сохраняет рост и стрессоустойчивость, ослабляя тканевую интеграцию, специализированный метаболизм и межклеточный контроль. *Заключение.* Регенеративная полиплоидия характеризуется контролируемым ростом, сопряженным с интеграцией в ткань, тогда как злокачественная ростом и выживанием вне тканевого контроля. Модульный классификатор этих программ может повысить точность оценки функциональной пригодности и безопасности МСК, способствуя отбору компетентных клеток и выявлению потенциально опухоль-промотирующих состояний до трансплантации.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2030 годы, соглашение № 075-15-2025-529)

ДНК G-КВАДРУПЛЕКС BI-(AID-I-T) ДЕЙСТВУЕТ НА КЛЕТКИ ГЛИОМ ЧЕРЕЗ ВНУТРИКЛЕТОЧНУЮ МИШЕНЬ PARP1

Антипова О.М.[1,2]*, Чуб А.С.[1], Иванов Б.М.[1], Павлова С.А.[2,3], Арутюнян А.М.[1], Павлова Г.В.[2,3], Копылов А.М.[1,2]

[1] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1
[2] Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко
125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д. 16
[3] Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН
117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 5а, стр. 1
*e-mail: antipovachem@gmail.com

Ключевые слова: G-квадруплексы, PARP1, аффинность, дифференцировочная терапия

Недавно предложен новый подход к терапии глиом — дифференцировочная терапия, ключевым компонентом которой служит ДНК G-квадруплекс (G4) bi-(AID-I-T), который запускает первый этап терминальной дифференцировки клеток глиом [1, 2]. Целью работы являлась характеристика взаимодействия bi-(AID-I-T) с внутриклеточной мишенью PARP1 и оценка возможного нуклеолин-опосредованного пути проникновения аптамера в опухолевые клетки.

Опухолевые клетки демонстрируют повышенный уровень мРНК нуклеолина (НУК). НУК может выступать поверхностной мишенью, обеспечивающей проникновение bi-(AID-I-T) в клетку по аналогии с известными G4 AS1411 и AT11. Найдена корреляция между уровнем мРНК НУК в клетках перевиваемых культур из глиом пациентов и аффинностью bi-(AID-I-T) к этим клеткам, определённой методом проточной цитофлуориметрии.

Было обнаружено, что внутриклеточной мишенью bi-(AID-I-T) может быть поли(АДФ-рибозо)полимераза 1 (PARP1) — ключевой фактор репарации ДНК [3]. Функциональная роль PARP1 предусматривает связывание ДНК, при этом повреждение ДНК запускает автопарилирование PARP1 с последующей сборкой репарационного комплекса.

Методом спектроскопии КД показано, что структура bi-(AID-I-T) — это термически стабильный G4 с параллельной топологией. Методом интерферометрии биослоев показано, что характер взаимодействия PARP1 с G4 bi-(AID-I-T) принципиально отличается от взаимодействия белка с одно- и двуцепочечными олигонуклеотидами; константа диссоциации комплекса bi-(AID-I-T)–PARP1 составила 19,4 ± 0,7 нМ, при этом добавление двуцепочечной ДНК тимуса теленка не нарушает взаимодействие bi-(AID-I-T) с PARP1. Созданы модульные производные G4 bi-(AID-I-T) с дополнительными дуплексами. Производные аптамера с модулями на 5′- и 3′-концах — 5′hh-bi-(AID-I-T) и bi-(AID-I-T)-hh3′ — сохраняли параллельную топологию G4. Эффективность связывания с PARP1 у bi-(AID-I-T)-hh3′ оказалась выше, чем у исходного bi-(AID-I-T) и у 5′-варианта. Таким образом показана возможность использования модульных конструкций G4 для манипуляций с мишенью PARP1 с целью повышения эффективности дифференцировочной терапии.

DOI: [1] 10.3390/ph17111435, [2] 10.1016/j.bbrc.2025.152877, [3] 10.1016/j.dnarep.2020.102911

ОЦЕНКА СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕНОМА ИПСК ПРИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОМ РЕДАКТИРОВАНИИ ГЕНОВ *B2M*, *CIITA* И *PVR*

Антонов Д.О.[1,2*], Салахов Р.Р[1], Смирнов К.В[1], Хусаинова Р.И.[1], Минниахметов И.Р.[1], Логинова М.Ю.[1]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова
117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
[2] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)
119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
*e-mail: antonov_d_o@student.sechenov.ru

Ключевые слова: иПСК, геномная стабильность, ХМА, геномное редактирование, низкая иммуногенность

Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (иПСК) перспективны как источник клеток для аллогенной регенеративной терапии. Однако репрограммирование, клональный отбор и генетическое редактирование могут сопровождаться структурными изменениями генома. Цель работы — оценить динамику структурных изменений на последовательных этапах получения иПСК со сниженной иммуногенностью.

Исследовали исходные фибробласты SAN, ранние иПСК S1 и производные клоны S1B24, S1B24C4 и S1B-24C4P22, полученные при последовательном редактировании генов *B2M*, *CIITA* и *PVR*. Хромосомный микроматричный анализ проводили с использованием CytoScan XON Array; данные обрабатывали в ChAS v4.6 (hg38). Для каждого варианта числа копий (CNV) определяли этап первого выявления и его наличие в последующих клонах. Крупные участки потери гетерозиготности (LOH) анализировали отдельно; значимые события проверяли вручную и сопоставляли с популяционными базами.

Признаков трисомий и других целых хромосомных анеуплоидий не выявлено. Увеличение числа копий 4q22.1–q22.2, затрагивающее значительную часть GRID2, впервые выявлялось в S1 и сохранялось во всех последующих клонах. Увеличение числа копий 7q31.31–q31.32 размером около 1,1–1,2 млн п.н., включающее PTPRZ1, AASS, FEZF1 и часть CADPS2, впервые выявлялось в S1B24 и сохранялось в последующих клонах. Обе области соответствуют ранее описанным у иПСК участкам повышенной вариабельности числа копий. Аналогичная динамика наблюдалась для CNV в области 7q21.11, затрагивающего SEMA3E. В конечном S1B24C4P22 впервые выявлены увеличение числа копий участка 1q31.3, включающего *KCNT2, CFH, CFHR3, CFHR1* и *CFHR4*, а также участка, охватывающего большую часть *STXBP5L*. Устойчивых новых крупных аутосомных LOH не обнаружено. В областях *B2M*, *CIITA* и *PVR* локальных изменений числа копий не выявлено.

Таким образом, структурные изменения генома выявлялись на разных этапах получения линии и включали как ранние CNV в характерных для иПСК вариабельных областях, так и отдельные поздние клон-специфичные локусы. Полученные результаты подчеркивают необходимость последовательного контроля геномной стабильности при создании генетически модифицированных иПСК и сопоставления производных клонов с их непосредственными предшественниками.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ПОЛИМЕРНЫЕ ПОКРЫТИЯ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ СВОЙСТВАМИ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Антонова Л.В.*

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, Кемерово, бульвар академика Л.С. Барбараша, д. 6

*e-mail: antonova.la@mail.ru

Ключевые слова: полиуретан, фиброин шелка, антимикробное покрытие, катионный амфифил

Хорошую перспективу в плане создания эффективного противомикробного покрытия имеют катионные амфифилы (КА). В основе механизма действия КА лежит нарушение целостности бактериальной мембраны, что делает менее вероятным развитие устойчивости патогенов к КА, чем к традиционным антибиотикам. *Цель.* Провести сравнительный анализ эффективности и безопасности модификации матриксов из полиуретана и фиброина шелка катионным амфифилом на основе 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана с использованием метода сорбции за счет гидрофобных или электростатических взаимодействий. *Материалы и методы.* Присоединение антибактериального препарата к поверхности нетканых матриксов из 8% раствора полиуретана и 5% раствора регенерированного фиброина шелка выполнено посредством сорбции КА за счет гидрофобных и электростатических взаимодействий. Минимальную подавляющую концентрацию КА определяли методом последовательных разведений в 96-луночных планшетах в присутствии штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella enterica* ATCC 14028, *Citrobacter freundii* ATCC 8090, Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027. Содержание КА на поверхности матриксов определяли методом ультрафиолетовой спектроскопии по его остаточному содержанию в исходных растворах. Изучены структура поверхности, физико-механические свойства, антимикробная активность, биосовместимость матриксов до и после модифицирования КА. Полученные данные обработаны в программе GraphPad Prism 8. *Результаты.* Минимальная подавляющая концентрация КА составила 2–8 мкМ. При присоединении КА методом сорбции за счет гидрофобных взаимодействий структура поверхности и физико-механические характеристики матриксов не менялись. Присоединение КА посредством электростатических взаимодействий улучшило гемосовместимость поверхности матриксов, но сделало их жесткими и хрупкими. При всех вариантах модифицирования матриксы имели схожую антибактериальную активность и биосовместимость. *Заключение.* Сорбция КА к поверхности полимерных матриксов за счет гидрофобных взаимодействий является предпочтительной, так как наделяет матриксы антибактериальной активностью без пагубного влияния на исходные характеристики.

Работа выполнена в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2022-0001.

МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ПОЛНОЦЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОНЦЕВОЙ ФАЛАНГИ ПАЛЬЦА

Антропова Ю.Г.*, Чечехин В.И., Калинина Н.И.

Факультет фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1

*e-mail: kalininani@my.msu.ru

Ключевые слова: бластема, Mest1, пластичность, дифференцировка, остеогенез

Возможность к регенерации у млекопитающих весьма ограниченна, и наблюдается лишь в определенных случаях, когда локальное микроокружение обусловливает полноценное восстановление утраченных тканей. Примером полноценной регенерации является восстановление концевой фаланги пальца. Ампутация третьей фаланги пальца дистальнее ногтевого матрикса инициирует в культе скоординированный ответ, который включает воспаление, резорбцию кости и формирование раневого эпидермиса. При этом создается уникальный регенеративный контекст, сигналы которого стимулируют клетки культи к частичной дедифференцировке, миграции и пролиферации. Активированные клетки формируют бластему, а затем в течение 4–8 недель дифференцируются и восстанавливают кость, ноготь, эпидермис и его придатки, а также кровеносные сосуды

и иннервацию. Ампутация проксимальнее ногтевого матрикса, напротив, не приводит к полноценной регенерации, а завершается формированием рубца.

Сопоставление клеточных реакций, обусловливающих регенеративный и нерегенеративный исход в одном и том же анатомическом и генетическом контексте, позволило выявить ключевые механизмы, необходимые для полноценного восстановления. Анализ транскриптомов одиночных клеток позволил получить новые данные о гетерогенности фибробластов во время восстановления концевой фаланги. В частности, было обнаружено, что фибробласты из регенерирующих кончиков пальцев транскрипционно и функционально отличаются от фибробластов из нерегенерирующих областей, что указывает на влияние исходного состава фибробластов на результат регенерации. В регенерирующих пальцах были обнаружены фибробласты, экспрессирующие белок Mest. Установлено, что эти клетки регулируют привлечение нейтрофилов и своевременное разрешение воспаления, что является необходимым условием для полноценной регенерации.

В докладе рассмотрены локальные сигналы, управляющие регенерацией кончика пальца у млекопитающих, включая роль ногтевого органа, динамику воспаления, гетерогенность фибробластов и механику внеклеточного матрикса.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-75-30005, https://rscf.ru/project/25-75-30005.

РЕПОЛЯРИЗАЦИЯ МАКРОФАГАЛЬНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ КАК КЛЮЧЕВОЙ МЕХАНИЗМ ТЕРАПИИ ЭНДОМЕТРИОЗА

Артемова Д.А.*, Ельчанинов А.В.

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
119435, Москва, Абрикосовский пер., 2, корп. 1

*e-mail: artiomova.darya@yandex.ru

Ключевые слова: эндометриоз, мышиные модели, макрофаги, клеточная терапия

Эндометриоз — распространённое гинекологическое заболевание, поражающее до 10% женщин репродуктивного возраста. Существующие методы лечения сопряжены с высоким риском рецидивов, что диктует необходимость разработки новых малоинвазивных подходов. Клеточная терапия с использованием провоспалительных макрофагов является перспективной альтернативой.

Цель исследования — оценка антиэндометриозного потенциала провоспалительных макрофагов на двух животных моделях и определение механизмов их терапевтического действия.

Исследование выполнено на двух моделях экстрагенитального эндометриоза: сингенной (C57BL/6) и ксеногенной (Nude). Клеточные линии RAW264.7 и THP-1 поляризованы в провоспалительный фенотип с использованием липополисахарида. Фенотипический профиль макрофагов изучен методами проточной цитометрии, ИГХ, ПЦР и вестерн-блоттинга. Терапевтическая эффективность оценена по динамике количества и размеров очагов, уровню ангиогенеза, пролиферации и апоптоза в них.

Так, введение провоспалительных макрофагов приводило к значимому регрессу очагов за счёт подавления ангиогенеза, индукции апоптоза, реполяризации микроокружения и восстановления баланса перитонеальных макрофагов. Сохранение экспрессии p53 на фоне терапии указывает на потенциальное снижение риска рецидивирования. Провоспалительные макрофаги селективно накапливались в очагах, в отличие от неполяризованных клеток. Терапия не вызывала токсических эффектов.

Таким образом, макрофаги с провоспалительным фенотипом представляют собой потенциальные агенты для терапии эндометриоза, в то время как согласованность результатов подтверждает консервативность механизмов и перспективность аутологичной макрофагальной терапии.

Работа поддержана государственным заданием «Стимуляция заживления кожных ран с помощью геля, содержащего рекомбинантный PDGF» 1025031800106-1-2.6.2.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ НА ОСНОВЕ ПРОФИЛИРОВАНИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В МАТКЕ И ПЛАЦЕНТЕ

Артемьева К.А.*, Бабаева М.Н., Алексанкин А.П., Пономаренко Е.А.

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

*e-mail: sunset_whitch@mail.ru

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, матка, плацента, альфа-липоевая кислота, старение, мыши

Введение. Преэклампсия (ПЭ) ассоциирована с ишемией плаценты, дисбалансом ангиогенеза, маточной вазоконстрикцией и клеточным старением (сенесценцией). Альфа-липоевая кислота (АЛК) — мощный антиоксидант, способный модулировать редокс-чувствительные сигнальные пути.

Цель: оценить влияние АЛК на экспрессию генов ангиогенеза, РААС, воспаления и сенесценции в матке и плаценте при ПЭ.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на мышах. Животные были разделены на три группы:

1. Контроль (физиологическая беременность линии ♀CBAx♂Balb/c).

2. Модель ПЭ (линии ♀CBAx♂DBA/2 с введением бета-гептилгликозида мурамилдипептида внутрибрюшинно) без лечения.

3. Лечение (модель ПЭ + введение алфа-липоевой кислоты за 7 дней до ссаживания с самцами и на протяжении всего периода гестации в питьевой воде, в дозе 10 мг/кг).

На 14-й день гестации изолировали рога матки и плаценты, оценивая экспрессию генов методом RT-PCR (ЗАО «Евроген») с нормированием по GAPDH. Результаты. В плаценте при ПЭ снижалась экспрессия Vegfb (в 6,1 раза) и Vegfa (в 5,0 раза) при подъеме Hif1a (в 2,1 раза). АЛК индуцировала ангиогенный ответ: экспрессия Vegfa выросла в 5,7 раза, а рецептора Kdr — в 22,3 раза. Сигнал антиангиогенного гена *Flt1* после терапии полностью исчез (ниже предела детекции), что указывает на блокаду синтеза sFlt-1. Экспрессия маркера регуляторных Т-клеток Foxp3 под действием АЛК увеличилась в 142 раза.

В матке при ПЭ активировались маркеры старения p19ARF (рост в 181 раз) и Cdkn1a/p21 (в 20,4 раза), маркер стресса GDF15 (в 17,7 раза), вазоконстрикторы РААС Ace (в 2,5 раза) и Agtr2 (в 2,5 раза) при дефиците вазодилататора Ace2 (снижение в 7,7 раза). Применение АЛК заблокировало программу старения и стресса (сигналы p19ARF, Cdkn1a и GDF15 снизились до нуля). В РААС матки АЛК вывела из детекции вазоконстрикторные звенья (Ace, Agtr1b, Agtr2) и увеличила экспрессию защитного фермента Ace2 в 8,17 раза.

Выводы. АЛК оказывает выраженный органопротективный эффект при ПЭ. В плаценте она стимулирует ангиогенез и иммунную толерантность, а в матке блокирует клеточное старение и восстанавливает вазодилатирующий баланс РААС, улучшая маточно-плацентарный кровоток.

ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ФАКТОРА ПЛЮРИПОТЕНТНОСТИ ОСТ-4 И ИНТЕНСИВНОСТИ АПОПТОЗА В МАТКЕ ПРИ СПОНТАННОМ И ПРЕЭКЛАМПСИЯ-АССОЦИИРОВАННОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Артемьева К.А.*, Степанова И.И., Пономаренко Е.А.

Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына,
Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

*e-mail: sunset_whitch@mail.ru

Ключевые слова: матка, беременность, преэклампсия, апоптоз

Введение. Апоптоз и регуляция прогениторных клеток миометрия важны для ремоделирования матки при беременности.

Цель: изучить экспрессию фактора плюрипотентности Oct4 и интенсивность апоптоза в матке мышей при спонтанном и ассоциированном с преэклампсией (ПЭ) невынашивании беременности.

Методы. Работа выполнена на 18 самках мышей CBA (3 группы по 6 особей). Модели: контроль/физиологическая беременность (спаривание с ♂BALB/c), спонтанные аборты (с ♂DBA/2J) и ПЭ-ассоциированные аборты (с ♂DBA/2J и введением мурамилдипептида на 5–7-й дни гестации (ДГ)). На 8 ДГ оценивали уровень резорбции эмбрионов. Срезы матки окрашивали антителами к Bax, Bcl-2 и Oct4. Морфометрию проводили в Image Scope M, статистический анализ — в SigmaStat 3.5.

Результаты. Частота резорбции эмбрионов составила 12,5% в контроле, 34,8% при спонтанных и 46,7% при ПЭ-ассоциированных абортах. Экспрессия проапоптотического Bax в децидуальной оболочке была слабой/умеренной в контроле, умеренной/высокой при ПЭ-ассоциированных и высокой при спонтанных абортах. Антиапоптотический Bcl-2 в строме эндометрия окрашивался сильно в контроле, очень слабо при ПЭ-ассоциированных абортах и отсутствовал при спонтанных. Доля ядерных Oct4+ клеток при спонтанных (1,35 [1,23;1,48]) и ПЭ-ассоциированных (3,48 [3,34;3,66]) абортах была значимо ниже контроля (13,25 [11,85;13,30]). Выявлена сильная отрицательная корреляция между долей Oct4+ клеток и уровнем резорбции эмбрионов (r = -0,99, p = 0,0003).

Заключение. При спонтанных и ПЭ-ассоциированных абортах нарушены процессы апоптоза децидуальных клеток и формирования пула Oct4+ клеток в миометрии и периметрии. Дефицит Oct4+ клеток, вероятно, обусловлен недостаточным увеличением объема фетоплацентарного комплекса, необходимого для растяжения матки, развития физиологической гипоксии и паракринных эффектов. Низкая экспрессия Oct4 характеризует неблагоприятный исход беременности независимо от механизмов его развития.

АКТИВАЦИЯ МАКРОФАГОВ В ПРИСУТСТВИИ ИНЪЕКЦИОННЫХ ТКАНЕВЫХ НАПОЛНИТЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИМОЛОЧНОЙ КИСЛОТЫ

Арутюнян И.В.[1,2]*, Первых С.Л.[3], Соболева А.Г.[1,2], Ельчанинов А.В.[1,2]

[1] Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2
[2] Научно-исследовательский институт молекулярной и клеточной медицины,
медицинский факультет Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы
115093, Москва, Подольское ш., д. 8
[3] Клиника «ДокМед»
127051, Москва, ул. Трубная, д. 35
*e-mail: labrosta@yandex.ru

Ключевые слова: инъекционный тканевой наполнитель, полимолочная кислота, макрофаги

Инъекционные тканевые наполнители (ИНТ) на основе полимолочной кислоты (ПМК) используются в регенеративной медицине для восполнения дефектов тканей за счет стимуляции выработки коллагена фибробластами; в регулировании данного процесса активное участие принимают макрофаги. Осложнения после введения ИНТ могут быть связаны с индивидуальным ответом иммунной системы реципиента. Целью исследования стало *in vitro* моделирование взаимодействия макрофагов и ИНТ на основе ПМК. Макрофаги, дифференцированные из моноцитов крови здоровых добровольцев, инкубировали с ИНТ 1, содержащим округлые 15 мкм гранулы ПМК в гиалуроновом геле. Все макрофаги активно фагоцитировали гранулы ПМК: через 4 ч. количество поглощенных гранул составило в среднем 4 (разброс от 1 до 9) на клетку. После инкубации в макрофагах была подавлена экспрессия гена *ARG1*, повышена экспрессия генов *NOS2*, *CD206* и *PDGFA*, а уровень экспрессии регуляторов синтеза коллагена TGFB, IGF1, IL-13 и провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1β и не изменялся. Инкубация макрофагов с ИНТ 2, содержащим неправильной формы частицы ПМК в карбоксиметилцеллюлозном геле, не приводило к активации фагоцитоза. При этом в макрофагах не изменялся уровень экспрессии генов *ARG1*, *CD206*, *TGFB*, *PDGFA*, *IGF1*, а уровень генов провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-1β значимо возрастал. ИНТ 3 на основе крупных частиц ПМК и маннитола также не активировал фагоцитоз *in vitro*, при этом экспрессия *ARG1* и *IGF1* была подавлена, а IL-6, IL-1β, CD206 и PDGFA повышалась. Таким образом, активация макрофагов (фагоцитоз ПМК частиц, изменение экспрессии генов фенотипических маркеров и генов медиаторов синтеза коллагена) при взаимодействии с ИНТ зависит от формфактора ПМК и состава гелевой основы препарата. Моделирование *in vitro* взаимодействия макрофагов и ИНТ можно использовать в качестве предиктора индивидуального ответа реципиента.

Работа поддержана государственным заданием «Стимуляция заживления кожных ран с помощью геля, содержащего рекомбинантный PDGF» 1025031800106-1-2.6.2.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ОБЛУЧЕНИЯ ПРОТОНАМИ КУЛЬТУР НОРМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ЧАСТИЧНО ЗАВИСЯТ ОТ МОЩНОСТИ ДОЗЫ

Арутюнян И.В.[1*], Александрова С.А.[1], Лосицкий Г.А.[1], Соболева А.Г.[1], Пуленова М.М.[1], Косырева А.М.[1], Ельчанинов А.В.[1], Тагабилев Д.Г.[1], Коконцев Д.А.[1,2], Мартынова В.В.[2], Яковлев И.А.[1,2], Акулиничев С.В.[1,2]

[1] Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2
[2] Институт ядерных исследований РАН
108840, Москва, г. Троицк, ул. Физическая, вл. 27
*e-mail: labrosta@yandex.ru

Ключевые слова: протоны, конвенциональное облучение, FLASH-режим, культура клеток

Одной из задач регенеративной медицины является минимизация повреждений нормальных тканей пациента во время радиотерапии и стимуляция их последующего восстановления. Одним из перспективных подходов является использование особого режима ионизирующего излучения FLASH (мощность дозы порядка 102 Гр/с), поскольку предполагает лучшую выживаемость нормальных клеток при сохранности повреждающего действия в отношении клеток опухоли. Целью работы стало сравнение эффектов облучения протонами культур нормальных кератиноцитов линии HaCaT, эндотелиальных клеток линии EA.hy926 и МСК пупочного канатика в конвенциональном и FLASH режимах. Суспензии клеток облучали протонами на уникальном линейном ускорителе ИЯИ РАН (дозы 21,8 ± 1,4 Гр в конвенциональном, 20,8 ± 1,3 Гр во FLASH-режиме). Выживаемость облученных клеток HaCaT и EA.hy926 была в одинаковой степени подавлена, для МСК выживаемость клеток была ниже в группе FLASH начиная с 3-х суток после облучения. Число колоний клеток, растущих из низкой плотности, для всех клеток было ниже в экспериментальных группах по сравнению с контролем. Во всех облученных группах независимо от мощности дозы наблюдали формирование двухцепочечных разрывов ДНК, регистрируемых по появлению очагов 53BP1 в ядрах клеток, а также длящееся не менее 3 суток повышение экспрессии гена регулятора клеточного цикла *CDKN1A*. Облучение протонами не влияло на способность клеток образовывать сфероиды, однако для группы МСК размер формируемых сфероидов был значимо меньше в группе FLASH. Соотношение экспрессии генов *BAX/BCL2* (маркер апоптоза) на 3-и сутки после воздействия было выше в группе FLASH для кератиноцитов, в группе конвенционального облучения — для МСК и эндотелиальных клеток. Таким образом, в условиях *in vitro* не было показано преимущество FLASH-режима облучения протонами нормальных клеток человека.

Работа поддержана государственным заданием FURG-2026-0076.

КОГДА ДОСТАВКА ОПРЕДЕЛЯЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРИМЕНЕНИЮ BDNF

Астахова О.Г.[1*], Саин А.Ю.[2], Шкап М.О.[1,3], Кибирский П.Д.[1], Ковалев В.И.[1], Морозова О.А.[1,3], Валентини С.М.[1,4], Шведова С.И.[1,4], Синдеева О.А.[2], Сухоруков Г.Б.[2,5], Баклаушев В.П.[1,3]

[1] Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА РФ
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1с10
[2] Центр нейробиологии и нейрореабилитации им. Владимира Зельмана
121205, Москва, Сколтех, Большой бульвар, д. 30с1
[3] Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта
119991, Москва, ул. Вавилова, д. 32
[4] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ленинские горы 1
[5] LIFT центр
121205, Москва, Сколтех, Большой бульвар, д. 30с1
*e-mail: olga020302@gmail.com

Ключевые слова: нейрорегенерация, нейротрофины, BDNF, ТСМ, нейродегенерация, AAV-вектор, ватеритные микрокапсулы

Нейротрофический фактор мозга (BDNF) является перспективной терапевтической молекулой при травме спинного мозга (ТСМ), однако его применение ограничено коротким периодом полужизни и необходимостью длительного поддержания терапевтической концентрации в очаге повреждения для реализации нейрорегенеративного эффекта. Поэтому одной из ключевых задач является создание систем его пролонгированной доставки.

Цель исследования: разработка и оценка подходов к депонированию BDNF в зоне повреждения и определение молекулярных мишеней, способных повысить эффективность его сигнализации. Для пролонгированного высвобождения BDNF применили ватеритные микрокапсулы, а для длительной продукции фактора — AAV-DJ, кодирующий proBDNF.

В первичной культуре нейронов гиппокампа крысы обе системы обеспечивали пролонгированное воздействие BDNF и способствовали нейритогенезу. Для ватеритных микрокапсул показано увеличение длины нейритов, экспрессии MAP2 и синаптофизина, а также фосфорилирования Akt (Ser473), причем активация Akt сохранялась дольше по сравнению с растворимым BDNF. Функциональные исследования показали появление Ca2+-ответа на глутамат по сравнению с контрольной группой, и более продолжительное сохранение митохондриального мембранного потенциала после воздействия ротенона. Аналогичные функциональные изменения наблюдались после трансдукции нейронов AAV-DJ-proBDNF, что подтверждает эффективность обеих платформ для длительной стимуляции BDNF-системы. В модели контузионной ТСМ у крыс применение обеих систем пролонгированной доставки BDNF способствовало восстановлению двигательных функций, что подтверждает их функциональную эффективность.

Результаты биоинформатического анализа scRNA-seq/snRNA-seq после ТСМ у макак (GSE228032, GSE199669) показали, что нарушение BDNF-системы затрагивает несколько уровней: изменяется экспрессия как самого нейротрофина, так и его рецепторов, включая TrkB. Это указывает на то, что одного восполнения BDNF может быть недостаточно для полноценного восстановления сигнализации. Поэтому наша дальнейшая стратегия направлена на комбинированную терапию ТСМ, сочетающую пролонгированную доставку BDNF и повышение чувствительности поврежденной ткани к данному нейротрофину.

Исследование выполнено при поддержке ФМБА РФ.

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Астрелина Т.А.*, Брунчуков В.А., Сучкова Ю.Б., Никитина В.А., Михадаркина О.Г.

Государственный научный центр Российской Федерации —
Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна
123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

*e-mail: t_astrelina@mail.ru

Ключевые слова: регенеративная медицина, местные лучевые поражения, мезенхимальные стромальные клетки

Одним из наиболее распространенных видов радиационных повреждений при воздействии ионизирующего излучения на человека являются местные лучевые поражения (МЛП), особенностью которых является отсутствие заживления поражённой поверхности. МЛП очень трудно поддаются лечению, формируют образование патологических рубцов и контрактур, язв, что значительно затягивает процесс лечения, ухудшает результаты лечения и качество жизни пациентов. Одним из перспективных методов в лечения МЛП кожи является применение методов регенеративной медицины в комплексной терапии.

Для клеточной терапии используются биомедицинские клеточные продукты (БМКП), в частности мезенхимальные стромальные клетки (МСК) из различных источников; аутологичные минимально манипулированные продукты — стромально-васкулярная фракция (СВФ) жировой ткани (ЖТ); паракринные факторы, полученные из культивированных стволовых клеток и др. В качестве тканеиинженерных конструкций (ТИК) используются ткани плаценты человека, содержащие коллаген, протеогликаны, глюкозаминогликаны, ламинин, эластин и другие белковые низко- и высокомолекулярные соединения.

Успешное применение МСК в комплексной терапии МЛП обусловлено в основном их секреторной активностью, связанной с выработкой ими широкого спектра цитокинов и ростовых факторов. Помимо этого, МСК обладают иммуносупрессивным иммуномодулирующим, противовоспалительным и трофическим действием.

Эффект действия СВФ ЖТ реализуется за счет дифференцировки их в различные направления и замещения поврежденных участков тканей, выработки паракринных факторов, обеспечивающих иммуномодулирующий

эффект, предотвращение клеточной гибели по механизму апоптоза, неоангиогенеза, ремоделирование фиброзной и соединительной тканей.

Применение ТИК при лечении МЛП, химических, термических ожогах способствовало ускоренному заживлению, регенерации, ангиогенезу, восстановлению функции тканей, минимизации воспалительной реакции и патологического рубцевания, контрактур, обеспечению барьерной антимикробной, регенеративной и защитной функцию ран и воспроизводить тканеспецифическое микроокружение.

Выводы: проведенные исследования демонстрируют важную роль методов регенеративной медицины в комплексном лечении МЛП.

ВЛИЯНИЕ ГАЛЕКТИНА-3 НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ДЕРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO*

Асякина А.С.*

Кубанский государственный медицинский университет
350063, Краснодар, ул. имени Митрофана Седина, д. 4
*e-mail: alevtina.asyakina@mail.ru

Ключевые слова: галектин-3, матриклеточные белки, дермальные фибробласты, регенерация кожи, биоматериалы

Актуальность. Галектин-3 (Gal-3) относится к матриклеточным белкам, участвующим в регуляции процессов тканевой репарации. Изучение его влияния на функциональную активность дермальных фибробластов представляет интерес с точки зрения разработки биологически активных материалов для регенерации кожи.

Цель исследования — оценить влияние Gal-3 на секреторную, миграционную и пролиферативную активность дермальных фибробластов человека *in vitro*.

Материалы и методы. Исследование выполнено на культуре дермальных фибробластов человека DF-1. Клетки инкубировали с рекомбинантным белком Gal-3 в концентрациях 50, 200, 500 и 1000 нг/мл. В кондиционной среде методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа определяли содержание FGF-1 и коллагена I типа. Миграционную активность оценивали методом «царапины», пролиферативный ответ — по времени удвоения популяции (PDT).

Результаты. При воздействии Gal-3 содержание FGF-1 в кондиционной среде было выше контрольного значения во всех исследованных группах; наиболее высокое значение зарегистрировано при концентрации 1000 нг/мл. Содержание коллагена I типа статистически значимо не различалось между контрольной и опытными группами ($p > 0,05$). Наиболее выраженное закрытие дефекта монослоя наблюдалось при 50 нг/мл Gal-3, тогда как при более высоких концентрациях сопоставимого миграционного ответа не отмечено. При воздействии Gal-3 в концентрациях 200–1000 нг/мл более высокое содержание FGF-1 относительно контроля не сопровождалось меньшими значениями PDT.

Обсуждение. Воздействие Gal-3 характеризовалось различиями секреторного и миграционного ответа дермальных фибробластов в зависимости от концентрации белка. Наиболее выраженный миграционный ответ отмечен при 50 нг/мл Gal-3, тогда как наиболее высокое содержание FGF-1 зарегистрировано при 1000 нг/мл. Отсутствие соответствующих различий PDT указывает на то, что более высокое содержание FGF-1 при средних и высоких концентрациях Gal-3 не было связано с усилением пролиферативного ответа. Полученные данные обосновывают дальнейшее исследование Gal-3 как потенциального биологически активного компонента материалов для регенерации кожи. Благодарность и финансирование.

Исследование выполнено при поддержке гранта Кубанского научного фонда (№ МПИ-25.1/10).

БЕСКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС ИЗ ПУПОВИНЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ИНТРАМИОКАРДИАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ СПОСОБСТВУЕТ СОХРАНЕНИЮ ФУНКЦИИ САРКОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА КАРДИОМИОЦИТОВ КРЫС В УСЛОВИЯХ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА

Афанасьев С.А.[1*], Кондратьева Д.С.[1], Сорокина А.И.[1], Калюжная Л.И.[2], Товпеко Д.В.[2], Рагузина Д.В.[2], Закопайко Б.А.[2], Земляной Д.А.[3], Финк М.А.[2], Ковалёва А.А.[2]

[1] Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН
634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а.
[2] Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж
[3] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Минздрава Российской Федерации
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

*e-mail: Tursky@cardio-tomsk.ru

Ключевые слова: бесклеточный биологический матрикс, постинфарктное ремоделирование, внутриклеточный гомеостаз кальция

Развитие инфаркта миокарда (ИМ) сопровождается гибелью кардиомиоцитов некротической зоны. Важно не допустить ее расширения и добиться восстановления гибернированных кардиомиоцитов из периинфарктной зоны. Внеклеточный матрикс пуповины содержит биологически активные молекулы, способные стимулировать регенеративные процессы.

Цель: оценить влияние бесклеточного биологического матрикса (ББМ) из пуповины человека на сохранение функции саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов периинфарктной зоны при постинфарктном ремоделировании сердца.

Рассмотрено три группы животных (красы линии Вистар): 1 — интактные, 2 — с ИМ (контрольная) и 3 — с ИМ + ББМ (основная). Для моделирования ИМ накладывали лигатуру в верхней трети левой нисходящей коронарной артерии. После стенозирования коронарной артерии в течение 45 суток формируется постинфарктный кардиосклероз. При стенозировании артерии в бассейн ее кровоснабжения производили 6 интрамиокардиальных инъекций суспензии ББМ. Объём каждой инъекции составлял 10 мкл и содержал 0,5 мг ББМ. Выраженность фиброза оценивали морфометрически по площади рубца. Сократительную активность изолированных мышц оценивали в изометрическом режиме по реакции на тест Паузы (электрическую стимуляцию мышц прекращали на 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 30 и 60 сек).

У крыс моделирование ИМ вызывало развитие постинфарктного кардиосклероза и подавление потенциации инотропного ответа на задержку электрической стимуляции изолированного миокарда из периинфарктной зоны. Интрамиокардиальные инъекции бесклеточного биологического матрикса, выполненные при моделировании ИМ, статистически значимо сдерживали развитие фиброза и сохраняли потенциацию инотропного ответа изолированного миокарда на задержку электрической стимуляции.

Заключение: интрамиокардиальные имплантации бесклеточного матрикса из пуповины человека, выполненные сразу после стенозирования коронарной артерии, предупреждают патологическое ремоделирование миокарда при экспериментальном инфаркте, обеспечивая сохранение функциональной состоятельности систем, ответственных за внутриклеточный гомеостаз кальция в кардиомиоцитах периинфарктной зоны.

ПОТЕНЦИАЛ ХИМИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ К АТЕРОСКЛЕРОЗУ ЖЕЛЕЗОСОДЕРЖАЩИХ УГЛЕРОДНЫХ НАНОКОМПОЗИТОВ (Fe@C) В ЛЕЧЕНИИ ИБС

Ахмедов Ш.Д.[1*], Филимонов В.Д.[2], Твердохлебов С.И.[2], Ермаков А.Е.[3], Федонина А.Д.[1], Козлов Б.Н.[1]

[1] НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН
634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а
[2] Томский национальный политехнический университет
634050, Томск, пр. Ленина, д. 30
[3] Институт физики металлов им. М.Н. Михеева Уральского отделения РАН
620137, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, д. 18

*e-mail: Shamil@cardio-tomsk.ru

Ключевые слова: нанокомпозиты, лечение атеросклероза

Разработка новых биоматериалов, которые могут быть успешными при лечении атеросклероза, составляют одну из важных задач регенеративной медицины.

Для этой цели использовались нанокомпозитные железосодержащие частицы ноль-валентного железа (3–5 нм), покрытые углеродным (1–2 нм) слоем (Fe@C). После их химической функционализации солями арилдиазония, они приобретают свойства изменять структуру атеросклеротической бляшки (АБ) человека с тенденцией влияния на процесс формирования атеросклероза (получены патенты РФ и USA).

В эксперименте на лабораторных животных (n = 30) с использованием АБ (n = 20) , которые были получены во время плановых хирургических операций на сонных артериях, с помощью гистологических методов исследования (оптическая и электронная микроскопия) было доказано межклеточное и молекулярное взаимодействие между АБ и Fe@C.

Хроматографическими методами диагностики было показано, что под действием Fe@C из АБ (n = 30) в 0,9% физиологический раствор NaCl высвобождаются холестериноподобные вещества, что доказывает, что нанокомпозиты активно химически взаимодействуют со структурой АБ человека.

Прикладное значение разработки — создание биоактивного покрытия для разработки нового поколения сосудистых стентов для борьбы с пристеночным атеросклерозом после установки стента в кровеносный сосуд (создан прототип такого стента), а также создание новых таргетных лекарственных препаратов с Fe@C, которые с помощью наружных магнитов могут искусственно концентрироваться на уровне заинтересованного органа.

Источник финансирования — грант с РФФИ № 20-53-76012 ЭРА_т.

СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПО РАЗРАБОТКЕ ТЕРАПИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА: ФОКУС НА ТРАНСПОРТЕРАХ ХОЛЕСТЕРИНА

Ахметзянова Э.Р.[1*], Мухамедшина Я.О.[1,2,3]

[1] Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18
[2] Казанский государственный медицинский университет
420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49
[3] Академия наук Республики Татарстан
420111, Казань, ул. Баумана, д. 20
*e-mail: elyaelya18@gmail.com

Ключевые слова: атеросклероз, белковая инженерия, транспортеры холестерина, ЛПВП, ABCA1, ABCG1

Современная терапия атеросклероза добилась больших успехов в области снижения уровня атерогенных липопротеинов. Но у этой стратегии есть принципиальное ограничение: она уменьшает поступление холестерина в сосудистую стенку, почти не влияя на судьбу холестерина, уже накопленного в макрофагах и превратившего их в пенистые клетки. Поэтому следующим шагом может стать не только ограничение «входа», но и усиление клеточного «выхода» холестерина.

Ключевую роль здесь играют транспортеры ABCA1 и ABCG1. Они работают последовательно: ABCA1 переносит холестерин и фосфолипиды на апоA-I и запускает образование новых частиц ЛПВП, а ABCG1 продолжает выведение холестерина на зрелые ЛПВП. Потеря вышеуказанного механизма способствует накоплению липидов в макрофагах и ускоряет атерогенез. На первый взгляд терапевтическая идея очевидна — усилить работу транспортеров.

Здесь возникает инженерный парадокс. Биологическая роль ABCA1 хорошо обоснована, его структура изучена методом cryo-EM, но сам белок слишком велик для стандартной доставки одним AAV-вектором: ABCA1 содержит 2201 аминокислоту, а его кодирующая последовательность — около 6,6 кб. ABCG1 компактнее и удобнее как трансген, хотя и для него остаются вопросы адресной доставки и длительности экспрессии.

Структурная биология открывает и другой путь — белковую инженерию. Вместо попытки доставить полноразмерный транспортер можно искать способы стабилизировать его активное состояние, создавать функционально сокращенные варианты или усиливать работу его физиологических партнеров — апоA-I и ЛПВП-подобных частиц.

Таким образом, перспективным направлением терапии атеросклероза является управление самим потоком холестерина в бляшке. ABCA1 и ABCG1 становятся здесь не просто мишенями, а моделью перехода от системного контроля липидов к точному вмешательству в метаболизм клетки.

Работа выполнена за счет предоставленного в 2026 году Фондом науки и технологий Республики Татарстан гранта на осуществление фундаментальных и поисковых исследований в научных и образовательных организациях, предприятиях и организациях реального сектора экономики Республики Татарстан.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЯСНИЧНОГО УТОЛЩЕНИЯ СПИННОГО МОЗГА КРЫСЫ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ТРАНССЕКЦИИ В НИЖНЕГРУДНОМ ОТДЕЛЕ

Ахметов Р.Х.*, Таргачев С.С., Камалтдинова А.И., Гераева Е.И., Шарифуллина К.И., Медведев А.Д., Яруллина А.Р., Килькеев Т.Р., Шевченко Р.В., Измайлов А.А.

Казанский государственный медицинский университет
420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

*e-mail: wap_z_2003@mail.ru

Ключевые слова: транссекция спинного мозга, поясничное утолщение, тест «BBB», крыса

При полной транссекции спинного мозга (СМ) участок ниже места травмы полностью лишается контроля со стороны головного мозга. В этих условиях становится возможным изучение центральных генераторов (CPGs), способствующие автономному выполнению двигательных движений.

Цель исследования — оценить морфофункциональное состояние поясничного утолщения спинного мозга, а также двигательную и чувствительную активность задних конечностей через 2, 4 и 8 недель после полной транссекции СМ на уровне Th8–Th9 у крыс.

Исследование проводили на самцах крыс линии Wistar (200–250 г). Животные были разделены на 4 группы: интактные животные (n = 5) и подопытные крысы с транссекцией СМ, которых выводили из эксперимента через 2 (n = 2), 4 (n = 6) и 8 (n = 5) недель после операции. Транссекцию выполняли путем резекции участка СМ длиной 2 мм на уровне сегментов Th8–Th9. Функциональный статус оценивали с помощью поведенческого теста «BBB». Также на 8-й неделе проводился тест на оценку болевой чувствительности путем сдавливания одной лапки нижней конечности пинцетом. Поперечные срезы поясничного утолщения окрашивали толуидиновым синим по Нисслю. Подсчет нейронов осуществляли с помощью оригинальной нейросетевой модели (алгоритм Cellpose). Статистическую обработку проводили с использованием теста Краскела — Уоллиса и апостериорного теста Уилкоксона.

Поведенческий тест «BBB» выявил критическое снижение локомоторной активности крыс на 2-й неделе после транссекции СМ (1,5 балла) с незначительной положительной динамикой к 4-й (3 балла) и 8-й (4 балла) неделям после операции. По результатам теста на болевую чувствительность была выявлена реакция в виде активных движений хвостом и обеими задними конечностями.

При морфометрическом анализе серого вещества поясничного утолщения спинного мозга в передних рогах значимых различий в плотности мотонейронов между экспериментальными группами на всех сроках наблюдения не выявлено. В задних рогах обнаружено снижение плотности нейронов у крыс на 4-й и 8-й неделях по сравнению с интактной группой (p = 0,026 и p = 0,032).

Транссекция спинного мозга приводит к утрате супраспинального контроля, что морфологически проявляется статистически значимой гибелью вставочных нейронов в задних рогах поясничного утолщения.

ВЛИЯНИЕ ОБРАБОТКИ НЕТКАНЫХ ВОЛОКНИСТЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИЛАКТИДА РЕКОМБИНАНТНЫМИ СПИДРОИНАМИ

Ахметова К.И.[1,2]*, Шариков Р.В.[1]

[1] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123128, Москва, пл. академика Курчатова, д. 1

[2] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
123098, Москва, ул. Максимова, д. 4

*e-mail: kamilot150@mail.ru

Ключевые слова: спидроин, нетканые материалы, электроформование

Создание аналогов нативного внеклеточного матрикса (ВКМ), выполняющих роль временных каркасов для ускоренной регенерации поврежденных тканей, является ключевой задачей биомедицины. Метод электроформования позволяет получать нетканые материалы, структура которых имеет близкую морфологию с нативным ВКМ. Однако для дальнейшего применения искусственные матриксы должны удовлетворять следующим требованиям: биосовместимость, контролируемая биоразлагаемость, механическая прочность и способность к адгезии клеток. Одним из способов повышения биосовместимости изделий из синтетических полимеров является их поверхностная модификация природными полимерами. Наиболее перспективными являются рекомбинантные аналоги спидроинов — белков паутины. Паутина обладает высокими механическими характеристиками, хорошей адгезией и биосовместимостью. В нашей работе были использованы рекомбинантные спидроины rS1/9 (аналог природного MaSp1) и rS2/12 (аналог MaSp2).

Методом электроформования были получены ориентированные и неориентированные нетканые материалы на основе полилактида. Образцы обрабатывали низкоконцентрированными растворами рекомбинантных спидроинов rS1/9 и rS2/12 с последующей лиофилизацией и обработкой парами этанола для изменения вторичной структуры белков и перехода в нерастворимое состояние. Определено, что морфология материалов после модификации не изменилась. Пористость неориентированных образцов до обработки спидроинами составила 93%, ориентированных — 85%. Средний диаметр пор неориентированного материала равен 10,2 ± 0,7 мкм, диаметр волокон — 2,1 ± 0,9 мкм (неориентированные) и 1,9 ± 0,9 мкм (ориентированные). Механические испытания показали, что для неориентированных материалов обработка спидроинами увеличивает модуль упругости и прочность ~ в 3 раза. Для ориентированных — модуль упругости снижается на порядок (с 500 до 55 МПа), но разрывная деформация возрастает с 10 до 110%. По данным ИК-спектроскопии, обработка этанолом увеличивает долю β-структур в белках, что соответствует их переходу в нерастворимую форму. Клеточные исследования показали, что материалы биосовместимы, причем большая пролиферация наблюдается в присутствии rS2/12.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2025-461).

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ СЕРИНОВЫХ ПРОТЕАЗ НЕЙТРОФИЛОВ В МАЗКАХ КРОВИ С ПОМОЩЬЮ ОРИГИНАЛЬНЫХ МЫШИНЫХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Ахметшина А.А.*, Степанова И.И., Степанов А.А., Золкин А.Г., Гладышев Н.С., Тихонова Н.Б.

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

*e-mail: malina.alina2001@mail.ru

Ключевые слова: нейтрофильная эластаза, катепсин G, нейтрофилы, мазок крови, иммуноцитофлуоресценция

Нейтрофильная эластаза (NE) и катепсин G (CG) — сериновые протеазы азурофильных гранул нейтрофилов. Выявление NE и CG непосредственно в нейтрофилах фиксированных мазков периферической крови актуально для оценки функциональной гетерогенности клеток, характера внутриклеточного распределения гранулярных белков и признаков активации нейтрофилов. Нейтрофилы способны влиять на опухолевое микроокружение, ангиогенез, инвазию, ремоделирование стромы, иммунное уклонение и метастазирование. Особенности локализации нейтрофильных протеаз могут отражать функциональное состояние циркулирующих нейтрофилов и их влияние на опухолевый процесс.

Цель работы: получение моноклональных антител (мкАТ) к NE и CG и разработка подхода для их одновременной иммуноцитофлуоресцентной визуализации в мазках крови. Получены панели гибридом-продуцентов мкАТ против NE и CG. В ходе скрининга отобраны клоны, антитела которых специфически взаимодействовали с соответствующими целевыми белками. Секвенированием по Сэнгеру предсказаны аминокислотные последовательности вариабельных доменов мкАт. In silico проведено эпитопное картирование участков специфического взаимодействия мкАТ с целевыми антигенами. Установлено взаимодействие мкАТ к NE с конформационным эпитопом, что накладывает ограничения на методы подготовки образцов. Конъюгаты мкАТ с FITC и Alexa Fluor 594 использованы в иммуноцитофлуоресцентном анализе фиксированных мазков крови с одновременным применением DAPI для окрашивания хроматина.

В результате получены трёхцветные изображения нейтрофилов с чёткой визуализацией ядерного хроматина, NE, CG и их взаимного пространственного расположения. Выявлены различия в локализации сериновых протеаз как внутри отдельных нейтрофилов, так и между клетками. Обнаружены нейтрофилы

с сочетанной ядерной и цитоплазматической локализацией NE, а также клетки, в которых белок определялся исключительно в цитоплазме. Напротив, локализация CG всегда носила только цитоплазматический характер.

Разработанные мкАТ и флуоресцентные конъюгаты позволяют исследовать внутриклеточную локализацию NE и CG в нейтрофилах периферической крови и могут быть полезны для изучения гетерогенности нейтрофилов, механизмов активации, роли в опухолевом микроокружении и процессах регенерации.

РОЛЬ АКТИВАЦИИ YAP/TAZ В РЕГУЛЯЦИИ ТРАНСКРИПЦИИ, ОПОСРЕДОВАННОЙ КОМПЛЕКСАМИ BRD4/MEDIATOR И MMB

Ахременков А.В.[1,2]*, Черкашина О.Л.[1], Аболин Д.С.[1], Калабушева Е.П.[1], Воротеляк Е.А.[1,2]

[1] Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26, стр. 1
[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1
*e-mail: akhremenkovav@my.msu.ru

Ключевые слова: A431, YAP, TAZ, BRD4/Mediator, MMB, лентивирусная трансдукция

При многих опухолевых процессах показана повышенная активность YAP и TAZ, которые в комплексе с TEAD связывают энхансеры и стимулируют экспрессию генов, ассоциированных с низкой дифференцировкой, пролиферацией и миграцией. YAP/TAZ-зависимая экспрессия может протекать посредством привлечения комплексов как Mediator, так и MMB. В данной работе мы изучили, какие транскрипционные программы YAP/TAZ вовлекают Mediator и MMB, на модели эпидермоидной карциномы A431.

Для определения роли Mediator и MMB в опосредованном YAP/TAZ фенотипе A431 мы получили лентивирусные частицы с shRNA против BRD4 и MYBL2. После чего верифицировали эффективность нокдаунов и проводили характеристику фенотипа клеток A431.

Мы показали, что воздействие на клетки EGF и ингибитором ROCK приводит к активации только YAP, а добавление ингибиторов LATS1/2 (LATSi) приводит к активации и YAP, и TAZ. LATSi подавлял экспрессию кератинов (KPT), ассоциированных с дифференцированным состоянием эпителия. Активация только YAP приводила к формированию воспалительного фенотипа с повышенным миграционным потенциалом. Добавление LATSi восстанавливало изначальный клеточный фенотип. Нокдаун BRD4 приводил к снижению уровня YAP-опосредованной экспрессии KPT, что указывает на участие комплекса BRD4/Mediator в данной транскрипционной программе. В отличие от KPT, повышение экспрессии AREG требовало активации YAP и TAZ, которое при этом нивелировалось нокдаунами как BRD4, так и MYBL2.

Таким образом, комплекс BRD4/Mediator необходим для реализации экспрессии KPT. Комплекс MMB не принимает участия в экспрессии рассмотренных KPT, но может принимать участие в экспрессии факторов клеточного цикла. Взаимодействие YAP, TAZ, MMB и Mediator в контексте влияния на AREG требует дальнейшего изучения.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-74-30015-П, https://rscf.ru/project/21-74-30015/.

ЭКСПАНСИЯ GAA-ПОВТОРОВ ИЗМЕНЯЕТ СПЛАЙСИНГ ГЕНА *FGF14* В ГАМК-ЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНАХ

Балезина Е.А.*

Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины
имени академика Ю.М. Лопухина
119435, Москва, Малая Пироговская ул., д. 1а
*e-mail: katebalezina@gmail.com

Ключевые слова: ИПСК, ГАМК-ергические нейроны, СЦА27-Б, интроны, альтернативный сплайсинг

Спиноцеребеллярная атаксия типа 27B (СЦА-27B) — наследственное аутосомно-доминантное заболевание, вызванное экспансией GAA-повторов в первом интроне гена *FGF14*. Клиническая картина заболевания включает медленно прогрессирующую мозжечковую атаксию, часто сочетающуюся с другими симптомами. Молекулярные механизмы патогенеза СЦА-27B малоизучены. Нейроны пациентов труднодоступны для анализа, а животные модели не всегда воспроизводят молекулярные процессы, характерные для нейронов человека, поэтому актуальным является использование индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека (ИПСК).

Из ранее полученных дермальных фибробластов пациента с диагностированной СЦА27-Б методом генетического репрограммирования была получена линия ИПСК. Генетическую идентичность клеткам донора проверяли STR-анализом, наличие экспансии подтвердили ПЦР. Полученная линия ИПСК экспрессировала маркеры плюрипотентности SOX2, SSEA4, OCT4, что подтверждено иммуноцитохимическим анализом и проточной цитофлуориметрией. Способность полученной линии ИПСК образовывать клетки-производные трех зародышевых листков подтверждена ненаправленной дифференцировкой через стадию эмбриоидных телец. Охарактеризованная линия обладала характеристиками ИПСК и была использована для дальнейшего моделирования СЦА-27B.

На основе полученной линии ИПСК, несущей гетерозиготную патогенную экспансию в гене *FGF14*, были получены ГАМК-ергические нейроны и нейросферы для дальнейшего изучения механизмов патогенеза СЦА-27B. В ГАМК-ергических нейронах, полученных из ИПСК пациента со СЦА27-Б, нарушен сплайсинг первого интрона гена *FGF14*, содержащий патогенную экспансию. Органоиды мозга, полученные из ИПСК пациента со СЦА27-Б, не имеют отклонений в скорости роста и морфологии. Проведена кальциевая визуализация ответа нейронов на стимуляцию глутаматом и получена характеристика данного ответа.

Таким образом, создана клеточная модель СЦА27-Б на основе ИПСК, которая несет гетерозиготную экспансию GAA повторов в гене *FGF14*. Данная экспансия явно не влияет на процессы морфогенеза при раннем нейрональном развитии, но нарушает сплайсинг гена *FGF14*.

ВЛИЯНИЕ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ ИЗ РЫБНОГО КОЛЛАГЕНА НА ЗАЖИВЛЕНИЕ ОЖОГОВОЙ РАНЫ И АКТИВНОСТЬ КАТАЛАЗЫ ЭРИТРОЦИТОВ У КРЫС

Барышков Р.В.*, Соловьева А.Г., Перетягин П.В.

Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет
им. Н.И. Лобачевского
603022, Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23

*e-mail: romanbariskov1000@mail.ru

Ключевые слова: ожоговая рана, рыбный коллаген, раневые покрытия, заживление, каталаза

Коллагеновые раневые покрытия формируют благоприятную для заживления среду, но коллаген млекопитающих дорог и несёт риски, связанные с сырьём. Коллаген рыб доступен и менее иммуногенен, но его влияние на заживление и системный окислительный статус изучено мало. Цель — сравнить экспериментальные покрытия из рыбного коллагена с коммерческим бычьим по динамике заживления ожоговой раны и удельной активности каталазы эритроцитов.

Работа выполнена на самцах крыс Wistar в двух последовательных сериях. Моделировали контактный термический ожог II степени площадью около 10% поверхности тела. Группы: бычий коллаген (n = 5) и рыбный коллаген № 1–3 (n = 7, 4 и 4). Площадь раны определяли планиметрически на 7, 14, 21 и 28-е сутки: контур переносили на плёнку и считали по миллиметровой бумаге как $S = (n + ½k)/100$ см², где n и k — число полностью и частично попавших в контур квадратов 1×1 мм. Заживление оценивали как $\Delta S = (S\text{исх} - S1)/S\text{исх} \times 100\%$, где Sисх — площадь на 7-е сутки того же животного. Удельную активность каталазы определяли спектрофотометрически (240 нм) с пересчётом на белок. Использовали критерий Краскела — Уоллиса и попарный критерий Манна — Уитни с поправкой Бенджамини — Хохберга.

На 7-е сутки группы не различались (p = 0,589). К 28-м суткам ΔS составила: бычий коллаген 96,3 ± 2,5%, рыбный № 1 99,0 ± 0,1%, № 2 99,0 ± 0,3%, № 3 88,0 ± 2,2% (среднее ± SEM). Различия значимы по ΔS на 21-е и 28-е сутки (p = 0,042) и по площади раны на всех сроках с 14-х ($p \leqslant 0,047$); в попарных сравнениях после поправки рыбный № 3 уступал рыбному № 1 на 28-е сутки (p = 0,036). Удельная активность каталазы различалась между группами (H = 21,5; $p < 0,001$): бычий коллаген 23,7 ± 7,7 нмоль/мин/мг белка, рыбный № 1 61,4 ± 22,0; № 2 59,8 ± 25,3; № 3 94,8 ± 51,8.

Статистически значимых различий между рыбными покрытиями № 1, 2 и бычьим коллагеном не выявлено; вариант № 3 уступал рыбному № 1. Все варианты рыбного коллагена сопровождались более высокой активностью каталазы — это может отражать как усиление антиоксидантной защиты, так и компенсаторный

ответ на стресс. Важны дальнейшие исследования системных эффектов раневых покрытий на основе рыбного коллагена.

Работа выполнена в рамках программы «Приоритет 2030».

БЕЛОК АКТИВАЦИИ ФИБРОБЛАСТОВ (FAPA) РЕГУЛИРУЕТ ФУНКЦИИ АКТИВИРОВАННЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ФИБРОЗА

Басалова Н.А.*, Григорьева О.А., Дьячкова У.Д., Виговский М.А., Толстолужинская А.Е., Александрушкина Н.А., Данилова Н.В., Попов В.С., Бутузова Д.А., Кулебякина М.С., Караяур М.Н., Ефименко А.Ю.

Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10

*e-mail: basalovana@my.msu.ru

Ключевые слова: активированные стромальные клетки, фиброз, белок активации фибробластов, FAPα

Патологическое фиброзирование ткани зачастую возникает у млекопитающих в процессе репаративной регенерации при хроническом воздействии повреждающих стимулов. Активированные стромальные клетки, одним из маркеров которых является белок активации фибробластов альфа (FAPα), играют ключевую роль в развитии данного состояния. Вместе с тем накопленная информация позволяет предположить, что FAPα является не только маркёром данной субпопуляции, но и отвечает за их функциональную активность.

На модели блеомицин-индуцированного фиброза легких лабораторных грызунов и образцах SARS-CoV-2-ассоциированного фиброза лёгких человека мы показали, что именно FAPα+ клетки быстрее всего появляются в строме после повреждения, активно пролиферируют, а затем дифференцируются в миофибробласты, формируя фибротические фокусы. На *in vitro* моделях с использованием генно-модифицированных линий мы показали, что экспрессия FAPα, количество его различных форм увеличивается в ответ на ключевые профибротические стимулы, такие как TGF-β, PDGF-BB или изменение состава внеклеточного матрикса (ВКМ). Изменение количества FAPα влияет на дифференцировку фибробластов в миофибробласты, пролиферацию и адгезию клеток, однако данные процессы не связаны с ферментативной активностью белка. Вместе с тем с использованием ингибитора ферментативной активности FAPα (UAMC-1110) мы показали ключевой вклад данной функции белка в ремоделирование ВКМ. Для реализации возможности управления экспрессией FAPα с помощью биоинформатического анализа нами были найдены и валидированы на *in vitro* моделях микроРНК (193b-5p и 5194-5p), которые уменьшают экспрессию данного белка и снижают функциональную активность клеток, с ним связанную.

Таким образом, FAPα опосредует специфические функции активированных стромальных клеток, что определяет их ключевую роль в инициации и прогрессии фиброгенеза. Показано, что FAPα является не только маркером активации стромальных клеток, но и регулятором, влияя на их взаимодействие с микроокружением. Полученные данные открывают новые горизонты для разработки терапевтических агентов, направленных на FAPα+ стромальные клетки, в том числе с использованием эпигенетических подходов.

Исследование выполнено за счет гранта РНФ № 23-15-00198-П, https://rscf.ru/project/23-15-00198-П/.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ NOTCH-ЗАВИСИМАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

Басович Л.С.[1, 2]*, Маслаков Г.П.[3], Сердюкова Д.А.[1], Малашичева А.Б.[1]

[1] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4
[2] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
[3] Институт экспериментальной медицины
197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

*e-mail: basovich@incras.ru

Ключевые слова: кальцинирующая болезнь аортального клапана, сигнальный путь Notch

Кальцинирующая болезнь аортального клапана (КБАК) — одно из широко распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, характеризующихся патологической кальцификацией створки аортального клапана. Пусковым механизмом КБАК является эндотелиальная дисфункция: в норме монослой эндотелиальных клеток аортального клапана (ЭКК) поддерживает интерстициальные клетки аортального клапана (ИКК) в состоянии покоя, однако при патологии ЭКК становятся источником остеогенных стимулов, приводящих к трансдифференцировке ИКК в остеобластоподобные клетки и ремоделированию внеклеточного матрикса.

Целью исследования являлся анализ влияния активации/подавления компонентов ключевого регуляторного механизма остеогенной дифференцировки — сигнального пути Notch, и индуцируемых им генов *CRYAB*, *GJA5*, *SDC1*, *SEMA3G* в эндотелиальных клетках аортального клапана на патологическую остеогенную дифференцировку интерстициальных клеток аортального клапана в прямой сокультуре.

Первичные культуры ИКК и ЭКК были получены от пациентов с аортальным стенозом. Эндотелиальные клетки были модифицированы путем трансдукции лентивирусами, кодирующими внутриклеточные домены рецепторов NOTCH1,3,4 (NICD1,3,4), а также генов *CRYAB*, *GJA5*, *SDC1* и *SEMA3G*. Для нокдауна использовались лентивирусы, кодирующие короткую шпилечную РНК: shRBPJ, shNOTCH1, shNOTCH3, shNOTCH4, shJAG1, shDLL4. Индукция остеогенной дифференцировки осуществлялась по стандартному протоколу добавлением 100 нМ дексаметазона, 50 мкМ аскорбиновой кислоты и 10 мМ β-глицерофосфата. Анализ осуществлялся с помощью окраски ализариновым красным и методом количественной ПЦР.

Активация *N1ICD*, *N3ICD*, *DLL4* и *SEMA3G* в ЭКК усиливает остеогенную дифференцировку ИКК в сокультуре, тогда как нокдаун RBPJ и NOTCH1 в ЭКК подавляет кальцификацию. Однако в монокультуре ИКК индукция *DLL4* и *SEMA3G*, напротив, приводит к подавлению остеогенной дифференцировки. Таким образом, модуляция Notch-сигналинга и его мишеней в ЭКК представляет собой потенциальную стратегию предотвращения прогрессирования КБАК.

Исследование выполняется при финансовой поддержке гранта РНФ 26-15-00280.

МОДИФИЦИРОВАННЫЙ МЕТОД ВЫДЕЛЕНИЯ ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА ИЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1-ГО ТИПА

Басок Ю.Б.[1*], Пономарева А.С.[1], Баранова Н.В.[1], Грудинин Н.В.[1], Круглов Д.Н.[1,2], Кирсанова Л.А.[1], Кузнецова Е.Г.[1], Скалецкая Г.Н.[1], Белова А.Д.[1], Гусева Е.А.[1], Григорьев А.М.[1], Готье С.В.[1,2]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова
123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1

[2] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*e-mail: bjb2005@mail.ru

Ключевые слова: островки Лангерганса, трансплантация островков, сахарный диабет 1-го типа

Трансплантация островков Лангерганса (ОЛ) является перспективным методом лечения пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СДI), прежде всего при тяжелом течении заболевания, сопровождающемся нарушением распознавания гипогликемии и выраженной гликемической нестабильностью. Целью работы была оценка эффективности модифицированного метода выделения ОЛ из поджелудочной железы (ПЖ) посмертного донора для получения материала, пригодного для клинической трансплантации.

ПЖ посмертных доноров с констатированной смертью мозга (n = 3) обрабатывали по модифицированному протоколу, предусматривающему интрапаренхиматозное введение коллагеназы NB1 и нейтральной протеазы с последующей ферментативной обработкой ткани. Методика исключала применение перфузионной системы Рикорди, а также очистку островковой суспензии в градиенте плотности. Очистку осуществляли фильтрацией, отстаиванием, центрифугированием и кратковременной инкубацией в полной ростовой среде. Идентификацию ОЛ проводили окрашиванием дитизоном; жизнеспособность оценивали методом флуоресцентного окрашивания акридиновым оранжевым и йодистым пропидием. Функциональную активность β-клеток определяли по индексу стимуляции секреции инсулина при воздействии высокой концентрации глюкозы. Морфологию исходной панкреатической ткани и эффективность ферментативной дезагрегации оценивали гистологическим и иммуногистохимическим методами.

Применение модифицированного метода позволило получить 630 000 ± 30 000 ОЛ из одной ПЖ донора. Выделенные ОЛ сохраняли преимущественно округлую форму, целостность структуры и высокую жизнеспособность, составившую 90 ± 3%. После глюкозной стимуляции концентрация секретируемого инсулина увеличивалась с 4,4 ± 0,8 до 6,2 ± 0,7 мМЕ/л; индекс стимуляции составлял 1,41 ± 0,01. Морфологическое исследование подтвердило сохранность островкового аппарата в исходной ткани донорских органов, включая наличие инсулин- и глюкагон-позитивных клеток. Анализ ткани после ферментативной обработки продемонстрировал эффективную дезагрегацию панкреатических долек и выход островков из экзокринной ткани.

Характеристики полученных ОЛ человека свидетельствуют о перспективности метода для применения при подготовке клеточного материала к клинической трансплантации пациентам с СДI.

РОЛЬ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА NANOG В ЭНТОДЕРМАЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК МЫШИ

Бахмет Е.И.*

Группа Динамики плюрипотентности, Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4

*e-mail: e.bakhmet@incras.ru

Ключевые слова: плюрипотентность, ЭСК, дифференцировка, Nanog, энтодерма

Nanog является одним из ключевых факторов плюрипотентности и прежде всего рассматривается в контексте поддержания недифференцированного состояния плюрипотентных стволовых клеток (ПСК). В то же время неоднократно упоминалась реактивация его экспрессии после имплантации в районе первичной полоски, где начинается развитие мезодермы и энтодермы. С тех пор, однако, не было описано конкретных функций такого паттерна экспрессии, за исключением вклада в дифференцировку первичных половых клеток.

В настоящей работе с помощью различных методов молекулярной и клеточной биологии, включая индуцибельную деградацию белка и анализ scRNA-seq данных, мы обнаружили активное участие Nanog в развитии дефинитивной энтодермы. В ходе направленной энтодермальной дифференцировки ПСК мыши реактивация Nanog была подавлена с помощью малых молекул dTAG, что привело к почти полному отсутствию энтодермальных предшественников. Анализ экспрессии генов в единичных клетках показал сложную траекторию дифференцировки праймированных ПСК мыши через промежуточное «предгаструляционное» и далее через мезоэнтодермальное состояние уже в клетки дефинитивной энтодермы. При подавлении экспрессии Nanog клетки останавливались на промежуточном этапе и практически не давали вклад в мезоэнтодермальном направлении и, как следствие, в дифференцировку клеток дефинитивной энтодермы.

Таким образом, наша работа указывает на смену механизма действия Nanog в ходе спецификации ПСК и позволяет по-новому взглянуть на функции этого фактора.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-10096-П, https://rscf.ru/project/23-75-10096-П/.

ИЗМЕНЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНОГО ПОТЕНЦИАЛА МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЖЕНЩИН В ПРЕ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Бахчинян Е.*, Зиновьева А.А., Усачев В.А., Волошин Н.С., Чечехин В.И., Каменков С.С., Чечехина Е.С., Кулебякин К.Ю.

Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10

*e-mail: is5492@mail.ru

Ключевые слова: МСК, стероидные гормоны, остеогенез, адипогенез, постменопауза, тестостерон, 17β-эстрадиол

Менопаузальный переход сопровождается изменением соотношения половых стероидных гормонов. Это приводит к нарушению обновления тканей и органов. Одними из ключевых мишеней гормональной перестройки в постменопаузе являются жировая и костная ткани. Обновление этих тканей осуществляют мультипотентные

стромальные клетки (МСК), являющиеся предшественниками остеобластов и адипоцитов. Однако молекулярные механизмы влияния стероидных гормонов на дифференцировочный потенциал МСК мало изучены. В связи с этим целью данной работы было оценить влияние тестостерона и 17β-эстрадиола на дифференцировочный потенциал МСК, полученных от пациенток в пре- и постменопаузе.

МСК от пациенток в постменопаузе обладали более высоким остеогенным потенциалом и в большей степени реагировали на добавление стероидных гормонов по сравнению с МСК от пациенток в пременопаузе. В то же время МСК от пациенток в пременопаузе обладали лучшим адипогенным потенциалом.

Стимуляция тестостероном МСК от женщин в пременопаузе значительно повышала остеогенную дифференцировку при наименьшей концентрации гормона, а при ее увеличении данный эффект снижался. В то же время тестостерон во всех исследованных концентрациях повышал остеогенный потенциал МСК от женщин в постменопаузе, а с увеличением концентрации гормона возрастала доля клеток, дифференцирующихся в остеобласты. Воздействие тестостерона также снижало адипогенную дифференцировку МСК от женщин в пременопаузе и модулировало адипогенный потенциал клеток от женщин в постменопаузе.

17β-эстрадиол в двух из трех исследованных концентрациях повышал остеогенный потенциал МСК обеих пациенток, тогда как при максимальной концентрации этот эффект снижался. Воздействие 17β-эстрадиола также изменяло адипогенный ответ МСК от пациенток в пре- и постменопаузе.

Таким образом, мы показали, что в постменопаузе происходит изменение остеогенного и адипогенного потенциалов МСК, которые модулируются стероидными гормонами. Наблюдаемые изменения могут лежать в основе метаболических нарушений у женщин в период поздней постменопаузы.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-75-30005.

ФОРМИРОВАНИЕ ПОКРЫТИЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГАЛЛУАЗИТНЫХ НАНОКОНТЕЙНЕРОВ ДЛЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ КОМПОНЕНТОВ

Белов Е.А.,[1*], Голышева А.А[1,2], Надараиа М.А.[1,2]

[1] Институт химии Дальневосточного отделения РАН
690022, Владивосток, пр. 100-летия Владивостока, д. 159
[2] Дальневосточный федеральный университет
690922, Владивосток, о. Русский, п. Аякс, д. 10

*e-mail: belov_eal@mail.ru

Ключевые слова: функциональные покрытия, галлуазитные нанотрубки, пролонгированное действие

Постоперационная регенерация тканей существенно ограничена системной дистрибуцией биологически активных веществ, вводимых в зону инвазивного вмешательства, что снижает локальную терапевтическую эффективность. Для реализации контролируемого точечного воздействия целесообразно создание депо-систем с пролонгированным ступенчатым высвобождением активных молекул. В данной работе описан один из подходов к созданию таких систем.

Методом плазменного электролитического оксидирования (ПЭО) на магниевом сплаве системы Mg–Mn–Ce сформировано покрытие, в которое были дополнительно введены галлуазитные нанотрубки (ГНТ) в качестве наноконтейнеров для иммобилизации лекарственного компонента. Концентрация ГНТ в электролите варьировалась (0, 5, 10, 20, 40 г/л) при фиксированных электрофизических параметрах. Модельное активное вещество (алкилглицериды) вводили методом вакуумной пропитки ГНТ.

Методами сканирующей электронной микроскопии и энергодисперсионного анализа подтверждено наличие ГНТ в структуре оксидных слоёв. Содержание наночастиц коррелирует с исходной концентрацией суспензии, достигая максимума при 40 г/л. Однако увеличение содержания нанотрубок свыше 10 г/л сопровождается снижением пористости покрытий, что обусловлено закупоркой пор частицами и уплотнением внешнего слоя. Количественная оценка иммобилизации алкил-глицеридов показала, что при 5 и 10 г/л ГНТ загрузка возрастает на 65,7 и 87,2% соответственно относительно немодифицированного ПЭО-покрытия. Дальнейшее увеличение концентрации до 20 и 40 г/л приводит к снижению содержания активного вещества на 11,7 и 33,3% соответственно, что согласуется с уменьшением доступного порового пространства. Полученные данные позволяют заключить, что наиболее удачное содержание ГНТ в электролите равняется 10 г/л, что позволяет получить покрытия с наибольшей вместимостью активного вещества.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-23-01096, https://rscf.ru/project/25-23-01096/.

РАЗРАБОТКА КОЛЛАГЕНСОДЕРЖАЩЕГО ГИДРОГЕЛЯ НА ОСНОВЕ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗОВАННОЙ ПЕЧЕНИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕФЕКТОВ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Белова А.Д.[1*], Кузнецова Е.Г.[1], Пономарева А.С.[1], Нефоткина В.С.[2], Басок Ю.Б.[1]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова
123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1
[2] МИРЭА — Российский технологический университет
119454, Москва, пр-т Вернадского, д. 78

*e-mail: sashak1994@mail.ru

Ключевые слова: гидрогели, внеклеточный матрикс, тканевая инженерия, регенеративная медицина

Разработка эффективных методов лечения глубоких повреждений кожи и замещения дефектов мягких тканей необходима для восстановления функциональной и структурной целостности кожи. Коллагенсодержащие гидрогели на основе естественного внеклеточного матрикса, способные полимеризоваться *in situ*, являются перспективными раневыми покрытиями благодаря многокомпонентному составу, высокой биосовместимости и влагоудерживающим свойствам. Инъекционная форма гидрогеля позволяет снизить травматичность его введения и расширить область применения, в том числе для труднодоступных повреждений и дефектов сложной формы. Целью работы являлась разработка и исследование коллагенсодержащего гидрогеля на основе децеллюляризованной печени свиньи.

Фрагменты печени свиньи децеллюляризовали с применением додецилсульфата натрия и Triton X-100, после чего подвергли ферментативному гидролизу пепсином в уксусной кислоте. После нейтрализации полученного гидролизата (pH = 7,4) запускали процесс формирования гидрогелей при 37 °C с одновременным изучением кинетики желирования с помощью измерения оптической плотности. В составе гидролизата анализировали содержание остаточной ДНК и коллагена. На культуре фибробластов мыши (NIH/3T3) исследовали цитотоксичность образцов.

Исследование кинетики желирования продемонстрировало достижение фазы плато, при котором происходит стабилизация структуры гидрогеля, к 120 минуте инкубации. Определение содержания остаточной ДНК показало сохранение лишь 7% от нативной ткани (385 ± 21 нг/мг), что подтверждает эффективность проведенной децеллюляризации. Содержание фибриллярного коллагена составило 98,8 ± 0,9 мкг/мг. В исследовании *in vitro* образцы гидрогеля не проявляли цитотоксического действия при культивировании на них фибробластов мыши.

Разработан образец коллагенсодержащего гидрогеля на основе децеллюляризованной печени свиньи, способный к полимеризации при физиологических условиях и характеризующийся отсутствием цитотоксического эффекта *in vitro*. Полученные результаты свидетельствуют о перспективах дальнейших исследований гидрогеля как нового биомиметика внеклеточного матрикса для тканевой инженерии и регенеративной медицины.

ЭКСПРЕССИЯ МАРКЕРОВ КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ, МИТОФАГИИ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ПРИ СТАРЕНИИ ЛЕГКИХ И ИДИОПАТИЧЕСКОМ ЛЕГОЧНОМ ФИБРОЗЕ

Белова Ю.И.[1,2*], Решетняк В.С.[2], Кондратенко А.А.[1,3], Зинченко Ю.С.[2], Зубарева Т.С.[2,4], Дробинцева А.О.[1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2
[2] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4
[3] Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж
[4] Институт экспериментальной медицины
197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12д

*e-mail: julia.i.belova@mail.ru

Ключевые слова: старение, сенесценция, идиопатический легочный фиброз, митохондриальная дисфункция, инфламэйджинг

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) может выступать моделью для изучения потери регенеративного потенциала клеток легких, поскольку в предполагаемом патогенезе этого заболевания ключевую роль играет ускоренное старение, характеризующееся развитием инфламэйджинга, митохондриальной дисфункции и дерегуляции ремоделирования внеклеточного матрикса (ВКМ). Исследование возрастной динамики этих процессов при физиологическом старении легкого дает основу для понимания механизмов ускоренного старения легочной ткани при ИЛФ.

Проведено иммуногистохимическое исследование легких мышей F1(CBAxC57B16) в возрасте 3–24 месяцев (n = 40) с использованием антител к p16, Klotho, SIRT6, MMP9, TIMP1, TGF-β, PINK, NF-κB, VDAC, Parkin. Уровни этих же маркеров оценивали иммуноцитохимически в клетках бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) пациентов с ИЛФ (n = 5).

При старении выявлено достоверное нарастание уровней MMP9 к 15 месяцам, снижение уровня TIMP1 в старости. Уровни PINK и Parkin достигали пика к 12–15 месяцам с последующим резким спадом, тогда как уровень VDAC1 рос, достигая максимума к 24 месяцам, что отражало истощение системы митофагии и накопление поврежденных митохондрий. Уровни TGF-β и NF-κB3 повышались с возрастом, при этом ядерная локализация NF-κB3 свидетельствовала о развитии инфламэйджинга в легких возрастных животных. Цитологический профиль БАЛ при ИЛФ характеризовался преобладанием альвеолярных макрофагов (60,95%) при умеренном увеличении доли лимфоцитов (22%) и нейтрофилов (10%). Доля p16-иммунопозитивных клеток составила 48,08 [45,45; 56;49] %, Klotho- и SIRT6-иммунопозитивных — 39,82 [26,08; 41,59] % и 34,07 [24,17; 37,84] %, что может отражать развитие сенесценции. Соотношение MMP9/TIMP1 смещено в сторону TIMP1 (76 [70,33; 80,96] %/ 55,56 [50; 60] %) что способствует прогрессированию фиброза. Установлены сильные положительные связи MMP9 с TIMP1 (r = 0,71), TGF-β с SIRT6 (r = 0,81), SIRT6 с VDAC (r = 0,75) и отрицательная связь NF-κB с VDAC (r = -0,74). Таким образом, сопоставление возрастной динамики маркеров в модели физиологического старения с профилем клеток БАЛ при ИЛФ демонстрирует сопряженность инфламэйджинга, митохондриальной дисфункции и дерегуляции ремоделирования ВКМ, что позволяет рассматривать ИЛФ как проявление ускоренного старения легочной ткани.

ИНТЕГРИРОВАННЫЙ СТРЕССОВЫЙ ОТВЕТ ОПОСРЕДУЕТ РАННИЕ АДАПТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЭНДОТЕЛИИ В УСЛОВИЯХ СЫВОРОТОЧНОГО ГОЛОДАНИЯ

Белоглазова И.Б.[1]*, Калинин А.П.[1], Зубкова Е.С.[1], Меньшиков М.Ю.[1], Дергилев К.В.[1], Кузнецова Е.А.[2], Малашичева А.Б.[2], Парфенова Е.В.[1]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова, НИИ экспериментальной кардиологии имени академика В.Н. Смирнова
121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а
[2] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
*e-mail: irina.beloglazova@cardio.ru

Ключевые слова: HUVEC, аутофагия, Notch, трофический стресс, интегрированный стрессовый ответ

Эндотелиальные клетки (ЭК) постоянно подвергаются изменениям биохимического состава крови и должны быстро адаптироваться к колебаниям доступности метаболитов и факторов роста. В настоящем исследовании мы проанализировали, как сывороточное голодание (модель трофического стресса) модулирует пути адаптации в ЭК пупочной вены человека (HUVEC). В фокусе нашего внимания находились: интегрированный стрессорный ответ (ISR), выполняющий функцию центрального регулятора клеточной адаптации; сигнальный путь Notch, опосредующий эндотелиальную резистентность и сосудистый гомеостаз; а также аутофагия — эволюционно консервативный механизм выживания, активируемый при дефиците нутриентов.

Мы обнаружили, что сывороточная депривация приводит к выраженной активации ISR, о чем свидетельствуют как усиление фосфорилирования eIF2α, так и изменения в транскрипционном профиле ISR-ассоциированных генов. В частности, при сывороточном голодании наблюдалось повышение экспрессии *ATF3, ATF4, HDAC1, HDAC9* и *NFE2L2* (NRF2). Активация ISR ассоциировалась с повышением транскрипции гена *MAP1LC3B*, накоплением формы LC3-II, перераспределением белка LC3 из ядра в цитоплазму

с формированием многочисленных точечных агрегатов, а также с неизменным уровнем оборота SQSTM1/p62 — все это указывает на запуск адаптивной аутофагии. Сывороточная депривация подавляла активность сигнального пути Notch, что характеризовалось снижением экспрессии таргетных генов *HES1, HES2, HEY1* и *HEY2*. В функциональных экспериментах на Матригеле ЭК, культивируемые без сыворотки, образовывали более плотные капилляроподобные сети с большим количеством петель. На молекулярном уровне это сопровождалось усилением экспрессии *KDR, PLAU, APLN, LOX, CDH5, ICAM1* и *VCAM1* и, напротив, подавлением *ANGPT1, SDC1, ITGA5* и *ITGB3*, что характерно для адаптивной перестройки эндотелия.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что в ответ на трофический стресс в ЭК разворачивается скоординированная адаптивная программа, которая включает ISR и аутофагию и сигнальный путь Notch.

Работа выполнена при поддержке РНФ № 25-15-00126.

ИНГИБИРОВАНИЕ VDAC1 КАК СТРАТЕГИЯ СНИЖЕНИЯ МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ В МОДЕЛЯХ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Белослудцева Н.В.[1]*, Ильзоркина А.И.[1], Хуртин Д.А.[1], Микина Н.В.[1], Карагяур М.Н.[2], Белослудцев К.Н.[1]

[1] Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН
142290, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, д. 3
[2] Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27/1

*e-mail: natalia.v.belosludtseva@yandex.ru

Ключевые слова: VDAC, VBIT-4, CRISPR-Cas9-опосредованный нокаут VDAC1, митохондрии, АФК, СД2

Разработка кардиопротекторов ограничена разрывом между доклиническими моделями на здоровых животных и клинической практикой, в которой сердечно-сосудистые заболевания часто развиваются на фоне метаболических расстройств (ожирение и диабет 2-го типа). Ключевыми патогенетическими звеньями этих патологий выступает митохондриальная дисфункция и окислительный стресс. Потенциал-зависимые анионные каналы (VDAC1-3) митохондрий, контролирующие метаболитный транспорт, рассматриваются как перспективная мишень для генно-клеточной терапии.

Целью работы было определение влияние ингибитора олигомеризации VDAC (VBIT-4) на развитие митохондриальной дисфункции в клетках с использованием моделей диабета *in vivo* и *in vitro*. В экспериментах *in vitro* использовали первичную культуру эндотелия мыши и клетки HEK293T в условиях гиперлипидемии; дополнительно проводили нокдаун экспрессии VDAC1. Мышам C57BL/6J с экспериментальным диабетом, индуцированным высокожировой диетой и стрептозотоцином, вводили VBIT-4 внутрибрюшинно (10 мг/кг каждые 48 ч, 21 день) с последующей оценкой метаболических эффектов. Введение VBIT-4 диабетическим животным сопровождалось снижением уровня глюкозы в крови, частичным восстановлением частоты сердечных сокращений и нормализацией интервала QT на ЭКГ. Анализ ультраструктуры (трансмиссионная электронная микроскопия) и дыхательной активности митохондрий показал, что VBIT-4 восстанавливает уровень синтеза АТФ и снижает накопление продуктов перекисного окисления липидов. В клеточных культурах как фармакологическая блокада VBIT-4, так и снижение уровня экспрессии VDAC1 приводили к выраженному уменьшению флуоресценции DCF и MitoSOX, что свидетельствует о подавлении гиперпродукции АФК. Согласно данным молекулярного моделирования, VBIT-4 связывается с α-спиральным N-концевым доменом VDAC1, стабилизируя его внутри поры, что, вероятно, препятствует олигомеризации канала.

Полученные результаты позволяют предположить, что кардиопротекторный эффект VBIT-4 опосредован ингибированием олигомеризации VDAC1 и снижением продукции митохондриальных АФК, что открывает новые перспективы для таргетной терапии диабетических осложнений.

Работа поддержана РНФ (№ 25-65-00005, культуры клеток) и госзаданием ИТЭБ РАН (№ 075-00224-26-02, животные).

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНЫХ МЕХАНИЗМОВ КАЛЬЦИФИКАЦИИ ПРИ СИНДРОМЕ СИНГЛТОНА — МЕРТЕНА

Беляева А.А.[1*], Кучур П.Д.[1], Смирнова Д.В.[1], Сердюкова Д.А.[1], Васичкина Е.С.[2], Шатрова А.Н.[1], Малашичева А.Б.[1]

[1] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
[2] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
*e-mail: anna.belyaeva97@mail.ru

Ключевые слова: синдром Синглтона — Мертена, патологическая кальцификация, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки

Синдром Синглтона — Мертена (ССМ) 2-го типа — это редкое аутосомно-доминантное заболевание, вызванное патогенными вариантами гена *DDX58*, приводящими к гиперактивации RIG-I-зависимого врождённого иммунного ответа. Ключевым клиническим проявлением ССМ является патологическая кальцификация клапанов сердца и сосудов. Механизмы развития кальцификации при ССМ остаются недостаточно изученными. В ходе исследования получены производные иПСК пациента с ССМ, несущие замену в *DDX58*, и проведён их транскриптомный анализ.

На первом этапе проанализированы производные иПСК с фенотипом мезенхимальных стволовых/стромальных клеток (иМСК) от пациента с ССМ и здорового донора как основные эффекторные клетки при патологической кальцификации. Сравнительный транскриптомный анализ показал, что иМСК ССМ характеризуются усилением процессов ремоделирования внеклеточного матрикса (ВКМ), клеточной адгезии, миграции и механочувствительности.

Эндотелиальная дисфункция сопровождает развитие эктопической кальцификации, внося вклад в изменение межклеточной коммуникации, поэтому на следующем этапе мы получили эндотелиальные клетки из иПСК (иЭК) от пациента и здоровых доноров. Транскриптомный профиль иЭК пациента характеризовался активацией программ врождённого иммунитета, интерферонового ответа, инфламмасомы и MHC II на фоне снижения активности генов ВКМ и клеточной адгезии.

Для оценки влияния иЭК на клетки-мишени мезенхимального происхождения были проанализированы транскриптомные профили кокультур иЭК с интерстициальными клетками аортального клапана (ИКК) и иЭК с гладкомышечными клетками аорты (ГМК). В кокультурах с ИКК и ГМК иЭК пациента с ССМ изменялись программы оссификации и ремоделирования ВКМ; в ИКК дополнительно затрагивались воспалительный ответ, клеточный стресс и ангиогенез, а в ГМК Notch-сигналинг.

Полученные данные позволяют предположить, что патологическая кальцификация при ССМ связана с комплексным нарушением межклеточной коммуникации, включая взаимодействие эндотелиальных и мезенхимальных клеток. Это может отражать системный характер изменений при патологической активации RIG-I, однако требует дальнейшего подтверждения.

Исследование выполнено при поддержке РНФ проект N 26-15-00280.

ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИЖИВЛЕНИЕ АЛЛОГЕННЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИЦ ПОСЛЕ ИХ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ В МЫШИНОЙ МОДЕЛИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННОГО КОСТНОГО МОЗГА

Бигильдеев А.Е.[1,2,3,4,5*], Дейнеко Н.Л.[3], Переносов Д.А.[3], Ковригина А.М.[3], Забелин Н.И.[3], Рыбкина Е.Б.[3], Миронов Р.В.[5], Булыгина Е.С.[4], Цыганкова С.В.[4], Шевелева О.Н.[6], Лядова И.В.[6]

[1] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9
[2] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
[3] Национальный медицинский исследовательский центр гематологии
125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4

[4] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1
[5] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1
[6] Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26, стр. 1
*e-mail: bigildeev.ae@yandex.ru

Ключевые слова: МСК, костный мозг, трансплантация аллогенного костного мозга, облучение

Трансплантация костного мозга (ТКМ) — эффективный метод лечения острых лейкозов, апластической анемии, первичного миелофиброза и других заболеваний крови. Однако применяемые протоколы, независимо от источника трансплантата (нативный КМ или мобилизованные ГСК), обеспечивают приживление лишь гемопоэтического/иммунного компонентов КМ. Данные о возможности трансплантации стромального компонента противоречивы, хотя отдельные исследования демонстрируют стабильный донорский химеризм в стромальных клетках. Ранее на сингенной модели у мышей мы показали, что предварительное повреждение стромы реципиента — ключевой фактор успешной трансплантации стромы КМ. В настоящей работе мы расширяем это утверждение на модель аллогенной (гаплоидентичной) ТКМ у мышей.

Самок-реципиентов линии CBF1 облучали в дозах 13, 6,5 и 0 Гр. Внутривенно вводили аллогенный нативный КМ от самцов B10.GFP. На день +40 химеризм в периферической крови (ПК) оценивали многоцветной проточной цитофлуориметрией (МЦФ). На день +50 выделяли КМ и очищенные бедренные и большеберцовые кости; химеризм в КМ определяли МЦФ, в костях — разработанным генетическим методом (отношение копий Y-сцепленного гена *Prssly* и аутосомного *Gapdh*). Проводили иммуногистохимию бедренных костей на GFP.

Без облучения химеризм в ПК и КМ не детектировался. Полулетальное облучение давало смешанный химеризм, летальное (13 Гр) — высокий/полный. Генетический метод показал высокую корреляцию с МЦФ. Химеризм в костях без облучения был крайне низким (медиана 0,1%, [0; 1,2%]); при 6,5 Гр — ограниченно повышался (2,1%, [0; 22,7%]); при 13 Гр — эффективно возрастал (43%, [23; 54,5%]). На день +50 GFP-позитивные остеобласты достоверно выявлялись только после высокодозного облучения, но не при 6 Гр и не без облучения, что подтверждает приживление и дифференцировку донорных клеток в остеобласты.

Трансплантация стромального компонента КМ целесообразна и осуществима. Предварительное повреждение стромального отдела — необходимое условие стабильного и эффективного приживления аллогенных мезенхимных стромальных клеток, что подтверждено перенесением принципа с сингенной на гаплоидентичную модель. Приживление стромальных клеток-предшественниц крайне низко после внутривенного введения необлучённым реципиентам с интактной стромой.

ТРЕХМЕРНЫЕ МОДЕЛИ ПЕЧЕНИ *IN VITRO:* ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ДЛЯ ФАРМАКОЛОГИИ И РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Бикмулина П.Ю.*, Брумберг В.А., Тимашев П.С.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Институт регенеративной медицины
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8
*e-mail: Polina_bikmulina@mail.ru

Ключевые слова: биопечать, сфероиды, печень, матрикс, гепатотоксичность, фармакология

Разработка усовершенствованных моделей печени *in vitro* является актуальной задачей для повышения эффективности доклинического тестирования лекарственных средств. Технология биопечати часто рассматривается как перспективный инструмент, обеспечивающий стандартизацию, масштабируемость и физиологическую релевантность тканеинженерных конструкций. Цель настоящего исследования состояла в сравнительной оценке гетеросфероидов и напечатанных конструкций на их основе в качестве функциональных моделей печени.

Клеточные сфероиды формировали из трех типов клеток (HepG2, HUVECs и MSCs). Экструзионную 3D-биопечать осуществляли с использованием сфероидов, добавленных в многокомпонентный гидрогель, содержащий 2,5% фибрин, 7,5% желатин, акрилированный ПЭГ и частицы децеллюляризованной печени на биопринтере BioX (CellInk). Полученные *in vitro* модели культивировали 21 сутки, в ходе которых оценивали

жизнеспособность клеток, метаболическую и пролиферативную активность, экспрессию специфических маркеров (альбумин, CYP1A2, CYP3A4), уровень секреции альбумина и альфа-1-антитрипсина. Дополнительно проводили флуоресцентную времяразрешающую микроскопию (FLIM) и анализ цитотоксичности в отношении гепатотоксичных и противоопухолевых препаратов.

Было установлено, что напечатанные образцы демонстрируют более высокую метаболическую активность, интенсивность секреции альбумина и индуцибельность CYP3A4 по сравнению с гетеросфероидами. В присутствии гидрогеля наблюдались миграция клеток, формирование тубул и уменьшение диаметра некротического ядра сфероидов. Через 72 ч после воздействия парацетамола (25 мМ) метаболическая активность в биопечатной модели составляла около 50% от контроля, в сфероидах — 70%, что может свидетельствовать о более высокой чувствительности.

Таким образом, 3D-биопечать создает более сложную и благоприятную микросреду для формирования конструкций с выраженной тканеспецифичностью и функциональной активностью. Следующим этапом работы должно стать изучение ее пригодности для персонализированного подбора терапии и полноценного масштабирования.

Работа выполнена при поддержке программы стратегического академического лидерства «Приоритет-2030».

ГЕНЕТИЧЕСКИ КОДИРУЕМЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЙ МЕХАНИЗМОВ ПАТОЛОГИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Билан Д.С.[1,2,3*]

[1] Институт биоорганической химии имени академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН
117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10
[2] Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10
[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1

*e-mail: d.s.bilan@gmail.com

Ключевые слова: генетические кодируемые биосенсоры, флуоресценция, ишемический инсульт, нейродегенеративные заболевания

Генетически кодируемые биосенсоры на базе флуоресцентных белков приобрели широкую популярность в исследованиях функционирования нервной системы в норме и при различных патологиях. Биосенсор представляет собой белковую молекулу, состоящую из сенсорного домена, взаимодействующего с определенным внутриклеточным параметром, и репортерного домена, представленного флуоресцентным белком. Конформационные изменения сенсорного домена затрагивают структуру флуоресцентного, что отражается на изменении его спектральных характеристик. Таким образом, динамика флуоресцентного сигнала отражает динамику исследуемого параметра. Особенное значение биосенсоры данного типа приобрели в области редокс-биологии. Для низкомолекулярных соединений с высокой реакционной способностью, среди которых представители активных форм кислорода, галогенов, азота, серы, характерны крайне малые времена жизни. Классические подходы биохимии не позволяют регистрировать такие соединения напрямую. К настоящему времени существует обширная коллекция генетически кодируемых редокс-биосенсоров, которые позволяют в режиме реального времени исследовать динамику редокс-процессов как на уровне клеточных культур, так и в тканях животных *in vivo*. Наша команда занимается разработкой и новыми применениями генетически кодируемых инструментов для исследования редокс-процессов в разных моделях. Большинство патологий сопровождается нарушением редокс-баланса, в том числе заболевания мозга. Гены биосенсоров могут быть доставлены в ткани мозга лабораторных животных, при этом конструкции позволяют экспрессировать гены в определенных типах клеток мозга и локализовать в конкретных компартментах. Регистрацию сигнала возможно осуществлять в режиме реального времени с помощью технологии оптоволоконного нейроинтерфейса. Данный подход мы используем для исследования роли отдельных редокс-процессов в разных типах тканей головного мозга грызунов при моделировании острых и хронических заболеваний (ишемический инсульт головного мозга, болезни Паркинсона и Альцгеймера).

При поддержке гранта РНФ № 25-15-00548.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ОМИКСНЫЕ МЕТОДЫ КАК ИНСТРУМЕНТ АНАЛИЗА ГИСТОГЕНЕЗА И ТКАНЕВОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Билялов А.И.[1,2,3*], Филатов Н.С.[1,2], Шагимарданова Е.И.[1,4], Новиков И.А.[5], Гусев О.А.[1,6]

[1] ООО «ЛИФТ Центр»
121205, Москва, Большой бульвар, д. 30, стр. 1
[2] Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3
[3] Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова
111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 1, корп. 1
[4] Центр коллективного пользования в области геномики и биовизуализации, Сколковский институт науки и технологий
121205, Москва, Большой бульвар, д. 30, стр. 1
[5] Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова
119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11а
[6] Медицинский факультет университета Джунтендо
113-8421T, Токио, специальный район Бункё, Хонго, 2-1-1
*e-mail: BilyalovAir@yandex.ru

Ключевые слова: гистогенез, тканевая организация, транскриптомика, одноклеточное секвенирование, лантаноидное контрастирование

Гистогенез представляет собой пространственно организованный процесс, при котором пролиферация, дифференцировка и миграция клеток согласованы с изменением межклеточных взаимодействий и внеклеточного матрикса. Поэтому молекулярные данные о ткани необходимо соотносить с клеточным источником сигнала и его положением в морфологической структуре. Без такой привязки изменения экспрессии генов или содержания белков не позволяют установить, какие клеточные популяции и участки ткани определяют наблюдаемый процесс.

Bulk RNA-seq характеризует суммарный транскрипционный профиль ткани и выявляет различия между стадиями развития, нормой и повреждением, но усредняет сигналы неоднородных клеточных популяций. Одноклеточное и одноядерное RNA-секвенирование устраняют это ограничение, позволяя определять типы и состояния клеток, редкие популяции, предполагаемые траектории дифференцировки и межклеточные взаимодействия. При диссоциации ткани, однако, утрачиваются сведения о взаимном расположении клеток.

Пространственная транскриптомика связывает экспрессию генов с морфологическими зонами, границами повреждения, сосудистыми и стромальными участками. Анализ доступности хроматина методом scATAC-seq уточняет регуляторные механизмы клеточных переходов. Протеомика характеризует белковый состав клеток и внеклеточного матрикса, а метаболомика отражает состояние обмена веществ. Интеграция этих данных позволяет переходить от изменений, выявленных в целой ткани, к клеточным состояниям, механизмам их регуляции и пространственной организации.

Морфологические методы необходимы для проверки того, соответствуют ли выделенные молекулярные состояния реальным клеточным и тканевым структурам. Гистология и иммуногистохимия определяют локализацию клеточных популяций и белковых маркеров. Сканирующая электронная микроскопия с лантаноидным контрастированием дополняет этот анализ сведениями об ультраструктуре клеток, межклеточных контактах и внеклеточном матриксе. Согласование омиксных и морфологических данных является условием обоснованного изучения гистогенеза, повреждения и восстановления тканевой организации.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 26-75-00004, https://rscf.ru/project/26-75-00004/.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ТКАНЕВЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЛЁГКИХ БЕЗ ФИБРОЗА В МОДЕЛИ ВЫСОКОРЕГЕНЕРИРУЮЩИХ ГРЫЗУНОВ *ACOMYS*

Бирюкова В.Н.*, Бутузова Д.А., Шилова А.А., Виговский М.А., Карманова Д.Т., Попов В.С., Ефименко А.Ю., Басалова Н.А.

Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10

*e-mail: victoriia.biryukova@mail.ru

Ключевые слова: стромальные клетки, *Acomys*, регенерация тканей, фиброз легких

Повреждение лёгких может приводить к необратимому ремоделированию ткани и развитию патологического фиброза, терапевтические подходы для борьбы с которым ограничены. Благодаря способности восстанавливать ткани без выраженного фиброзирования, грызуны рода *Acomys* представляют ценную модель для изучения механизмов регенерации млекопитающих, однако, роль их стромальных клеток, ответственных за ремоделирование ткани при повреждении, недостаточно изучена. Целью было охарактеризовать особенности ответа лёгких *Acomys* на повреждение с точки зрения поведения стромальных клеток как потенциальной субпопуляции, обеспечивающей регенерацию без фиброза. Повреждение лёгких моделировали интратрахеальным введением блеомицина (15 ед/кг). Гистохимически и иммуногистохимически оценивали фибротические изменения, состав внеклеточного матрикса (ВКМ) и динамику клеточных популяций, участвующих в развитии фиброза (αSMA, FAPα, CD45, CD206, PCNA, E-кадгерин), в сравнении с данными, полученными на аналогичной модели мышей C57BL/6. Параллельно выделяли стромальные клетки легких *Acomys* и C57BL/6 и оценивали ответ на стимуляцию TGF-β по способности к миофибробластной дифференцировке. Так, повреждение легких *Acomys* сопровождается активацией ключевых процессов фиброгенеза, включая развитие воспаления, формирование участков, морфологически сходных с фибротическими фокусами, и синтез компонентов ВКМ, однако эти процессы в 5 раз быстрее, чем у C57BL/6, завершаются восстановлением структуры ткани. Мы впервые показали, что стромальные клетки легких *Acomys* способны отвечать на TGF-β миофибробластной дифференцировкой, включая выраженную контрактильную активность. Однако синтезируемый ими ВКМ отличается по составу от ВКМ C57BL/6 более высоким содержанием фибронектина и коллагенов I, III и меньшим — коллагена IV и ламинина. Следовательно, отсутствие избыточного фиброза не связано со сниженной чувствительностью стромальных клеток *Acomys* к профибротическим стимулам, а может определяться особенностями регуляции их активации и формируемого микроокружения. Полученные данные подчеркивают перспективность *Acomys* как модели для изучения механизмов регенерации без фиброза и поиска новых антифибротических подходов.

Исследование поддержано грантом РНФ (проект № 25-75-00037).

СТАБИЛИЗАЦИЯ АДГЕЗИВНОГО ПОКРЫТИЯ ДЛЯ ВОЛОКОН ПОЛИ(ε-КАПРОЛАКТОНА) НА ОСНОВЕ ПОЛИДОПАМИНА

Благов И.С.*, Ковалева П.А., Каршиева С.Ш., Сенатов Ф.С.

Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС»
119049, Москва, Ленинский пр-т, д. 4, стр. 1

*e-mail: i.blagov@misis.ru

Ключевые слова: адгезия, нейрональные культуры, полимеры, полидофамин, модификация, тканевая инженерия

Поли(ε-капролактон) (ПКЛ) востребован в тканевой инженерии благодаря биосовместимости, медленной биорезорбции и высоким механическим характеристикам. Однако гидрофобность и слабая клеточная адгезия к материалу ограничивают интеграцию ПКЛ-матриксов в ткани. Эффективным подходом к функционализации поверхности выступает нанесение полидопамина (ПДА), однако подобное покрытие нередко требует дополнительной стабилизации.

Цель работы заключалась в исследовании адгезии нейрональных клеток (линии нейробластомы человека SH-SY5Y и клеток гиппокампа мыши HT-22) на волокнистых скаффолдах на основе с ПДА-покрытием и дополнительной модификацией.

Отсутствие цитотоксического эффекта разрабатываемых скаффолдов предварительно подтверждали на культуре мышиных фибробластов NIH-3T3. После чего образцы засевали нейрональными культурами и инкубировали в стандартных условиях. На 1, 3, 5 и 7-е сутки эксперимента образцы отмывали и окрашивали витальным флуоресцентным ядерным красителем Hoechst. Эффективность адгезии и пролиферации клеток анализировали по интенсивности флуоресценции в синем диапазоне спектра.

Установлено, что стандартное ПДА-покрытие без дополнительной обработки снижает функциональную активность к 5-м суткам инкубации. Модификация покрытых ПДА скафолдов малеиновой кислотой и предварительным травлением стабилизирует поверхностный слой и пролонгирует адгезивный эффект.

РАЗРАБОТКА МИКРОИГОЛЬЧАТОГО ПАТЧА НА БИОПОЛИМЕРНОЙ ОСНОВЕ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ

Богданова Д.Н.*, Ан Д.А., Каршиева С.Ш., Айдемир Т., Захарова В.А.

Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС»
119049, Москва, Ленинский пр-т, д. 4, стр. 1

*e-mail: bogdanovadaria655@gmail.com

Ключевые слова: микроигольчатый патч, гидрогель, внеклеточный матрикс, направленная доставка, глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды (ГК) — гормональные препараты с выраженным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием, реализуемым преимущественно за счёт подавления синтеза провоспалительных медиаторов. Данные препараты могут быть использованы для предотвращения отёчности и замещения ткани на фиброзный рубец при механических повреждениях органов в результате хирургических операций.

Перспективной платформой для локальной терапии повреждённых тканей ГК являются гидрогелевые микроигольчатые патчи на биополимерной основе, обеспечивающие локальный противовоспалительный эффект без метаболической трансформации и адгезию к ткани за счёт набухания микроигл. Введение компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ) в состав патчей может дополнительно повысить их биосовместимость и способствовать восстановлению структурной целостности повреждённой ткани.

В ПО «SOLIDWORKS» были подобраны геометрические параметры микроигл (диаметр основания 400–600 мкм, высота 700–1200 мкм) на основе симуляции деформации при их сжатии (нагрузка ~0,06 Н на иглу). В качестве упругой основы патчей использовали сшитый гидрогель на основе альгината натрия с добавлением ВКМ и пластифицирующего агента.

Для выделенного в ходе работы ВКМ была проведена оценка чистоты его состава. Окрашивание гематоксилином подтвердило отсутствие клеточных ядер. Методами qPCR и гель-электрофореза определено количество остаточной ДНК и оценена длина её фрагментов. Гистохимически подтверждено наличие основных компонентов ВКМ, включая коллаген, эластические волокна, фибронектин, ламинин.

Рабочие растворы и условия их модификации исследовали с использованием методов вискозиметрии, потенциометрии, спектрофотометрии и ИК-Фурье-спектроскопии. Для полученных гидрогелевых изделий и их компонентов оценивали выживаемость фибробластов линии NIH3T3, а также специфическую цитотоксичность в отношении первичных кардиомиоцитов мыши.

Для обеспечения противовоспалительного эффекта гидрогелевые патчи нагружали ГК и исследовали кинетику его высвобождения в модельных условиях.

Таким образом, был разработан прототип биосовместимого микроигольчатого патча, содержащего компоненты ВКМ и обеспечивающего контролируемое высвобождение ГК.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ВАЛИДАЦИЯ ЛЮЦИФЕРАЗНОЙ РЕПОРТЕРНОЙ СИСТЕМЫ НА МОДЕЛИ ИПСК С ПОНИЖЕННОЙ ИММУНОГЕННОСТЬЮ ПРИ СПОНТАННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ

Богомолова А.Ю.[1]*, Емец Е.В.[1], Баринова А.А.[1], Панова А.В.[1], Богомазова А.Н.[1], Загайнова Е.В.[1,2]

[1] Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина
119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а
[2] Приволжский исследовательский медицинский университет
603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1
*e-mail: baleksandra@icloud.com

Ключевые слова: ИПСК, люцифераза, репортерная система, дифференцировка, иммуногенность, трансдукция, селекция

Разработка подходов неинвазивного отслеживания клеток при клеточной терапии — ключевое условие для внедрения технологий на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) в клиническую практику. В контексте терапии сахарного диабета 1-го типа важно оценивать распределение, выживаемость, дифференцировочный потенциал и функциональную активность трансплантированных производных ИПСК. Репортерные системы на основе люциферазы позволяют количественно и качественно отслеживать клетки *in vitro* и потенциально *in vivo*. Отдельной задачей остаётся моделирование иммуногенности трансплантата: нокаут гена *B2M* приводит к снижению экспрессии MHC I, что делает такую линию удобной моделью для изучения поведения клеток с пониженной иммуногенностью. Целью работы является валидация люциферазного репортера в ИПСК с нокаутом *B2M* и оценка сохранения его функциональной активности в процессе дифференцировки, имитирующей ранние этапы формирования панкреатических предшественников. В исследовании использовали две линии ИПСК: нормальную и линию, нокаутную по гену *B2M*. Трансдукцию проводили с помощью лентивирусного вектора pCW-LUC-Ubc, несущего кассету с геном люциферазы, под контролем тетрациклин-индуцируемого промотора. После пуромициновой селекции отбирали клоны и оценивали уровень их люциферазной активности. Клоны с наибольшей люциферазной активностью подвергали спонтанной дифференцировке в течение 3 недель. Такой подход позволял наблюдать утрату плюрипотентности и начальные этапы клеточной специализации без жёсткой директивы. Функциональность репортера после дифференцировки подтверждали повторной индукцией доксициклином и измерением люциферазной активности на многорежимном ридере (Infinite M Plex-Tecan). Трансдукция и селекция проведены успешно для обеих линий ИПСК. Индукция доксициклином обеспечивала выраженный люциферазный сигнал как в плюрипотентных клетках, так и после дифференцировки. Модель ИПСК с нокаутом *B2M* продемонстрировала сопоставимую с нормальной линией эффективность трансдукции, селекции и люциферазной активности, что подтверждает её пригодность для дальнейшего изучения распределения и выживаемости панкреатических производных ИПСК с учётом фактора иммуногенности.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 24-65-00044.

АКТИВАЦИЯ ГЕНОВ *SOX9* И *TGFB3* ПРИ ПОМОЩИ ТРАНСДУКЦИИ — РАЗРАБОТКА ИНСТРУМЕНТА ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ГИАЛИНОВОГО ХРЯЩА

Божокин М.С.[1,2]*, Божкова С.А.[2], Михайлова Е.Р.[1], Петюкевич В.П.[1], Хотин М.Г.[1]

[1] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
[2] Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена
195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8
*e-mail: writeback@mail.ru

Ключевые слова: гиалиновый хрящ, регенерация, хондрогенез, дермальные фибробласты, лентивирусная трансдукция

Гиалиновый хрящ (ГХ) — это специализированная ткань, покрывающая поверхность крупных суставов. Она обладает крайне небольшим регенеративным потенциалом к восстановлению из-за аваскулярности, низкой клеточной плотности и больших постоянных биомеханических нагрузок.

Целью настоящей работы является разработка генетического вектора и способа его доставки, который при попадании в мезенхимную клетку активирует ее дифференцировку в хондрогенном направлении, что стимулирует регенерацию гиалинового хряща.

В настоящей работе в качестве модели клеток мезенхимального происхождения использованы дермальные фибробласты человека (линии DF2), которые получены из ЦКП КККП (ИНЦ РАН). Разработаны рекомбинантные экспрессионные плазмиды pLenti-CMV-TGFB3-GFP и pLenti-CMV-SOX9-GFP, несущие гены *SOX9* и *TGFB3* соответственно. Плазмиды клонированы в лентивирус для их доставки в клетки интереса.

С использованием методов проточной цитофлуориметрии и флуоресцентной микроскопии показана эффективная доставка генов *SOX9* и *TGFB3* в клетки. Показано, что после трансдукции DF2 экспрессия сохраняется в течение 21 суток и составляет 34 и 45% (от всей популяции клеток) для генов *SOX9* и *TGFB3* соответственно.

Оценку эффекта от трансдукции разработанными конструкциями на активацию хондрогенной дифференцировки проводили по окраске клеток альциановым синим и экспрессии генов, кодирующих коллаген II типа и агрекан-специфических белков внеклеточного матрикса гиалинового хряща (ВКМхр). На сроке наблюдения 21 день при окрашивании культуры клеток альциановым синим выявлено заметное увеличение синтезированных белков ВКМ гиалинового хряща. Методом RT-qPCR на аналогичном сроке показано увеличение относительной экспрессии генов *Col2a1* и *Acan* по сравнению с контрольной группой в среднем в 80 и 20 раз соответственно для клеток с гиперэкспрессией *SOX9* и в 50 и 15 раз соответственно для клеток с гиперэкспрессией *SOX9*.

Таким образом, показана возможность использования разработанных генетических векторов, несущих гены *SOX9* и *TGFB3*, для модификации фибробластов в хондрогенном направлении, а лентивирусная трансдукция является эффективным способом их доставки в клетки в культуре.

СОЗДАНИЕ БИОАКТИВНЫХ ПЕНООБРАЗУЮЩИХ БИОПОЛИМЕРНЫХ СОСТАВОВ ДЛЯ АЭРОЗОЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОЖОГОВ

Болгова А.Л.*, Захарова В.А., Каршиева С.С.

Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС»
119049, Москва, Ленинский пр-т. д. 4, стр. 1

*e-mail: anastasia.l.bolgova@mail.ru

Ключевые слова: пены, альбумин человеческий, гиалуронат натрия, липосомы, кверцетин

Основу современного стационарного лечения глубоких поверхностных травм составляют методы локальной фармакотерапии с помощью топических лекарственных препаратов в сочетании с перевязочными средствами. Данные подходы инвазивны и сопряжены с высокими рисками вторичного инфицирования, травматизации краев ожога и замедления процессов регенерации ввиду сниженной саморепарации. Снижению возникающих рисков при применении инвазивных методов терапии способствует создание вспененных лекарственных форм аэрозольного типа на биополимерной основе, формирующих атравматичное раневое покрытие с необходимой воздухо- и влагопроницаемостью, а также высоким регенеративным потенциалом за счет включения липосомальных компонентов с инкорпорированным лекарственным препаратом.

Целью данного исследования является обоснование физико-химических подходов к созданию и подбор условий формирования формоустойчивых вспененных липосомально-наполненных терапевтических композиций для направленной терапии поверхностных эпителиальных дефектов.

В ходе исследования были подобраны и охарактеризованы композиции на основе пенообразующих белковых компонентов и фосфолипидных липосомальных включений, содержащих кверцетин. Установлены оптимальные концентрации веществ для эффективного формирования стабильной структуры в условиях CO_2-среды под давлением. Выявлено, что пены с инкорпорированными липосомальными компонентами образуют более равномерные и стабильные структуры по сравнению с системами, содержащими только водные растворы компонентов. По результатам оценки морфологии лиофилизата биополимерной пены установлен средний размер пор (~251 нм) и их распределение. Изучение цитотоксической и гемолитической активности подтвердило биологическую безопасность систем. Доказано, что варьирование размера и состава мембраны липосомального компонента существенно изменяет эффективность и пролонгированность действия терапевтического агента.

Таким образом, были подобраны оптимальные коллоидно-химические и технологические параметры получения пенообразующих биополимерных форм с липосомальными компонентами, содержащие лекарственный препарат для лечения обширных глубоких травм кожи. Эффективность разработанных составов подтверждена в ходе экспериментов *in vitro*.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

СОЗДАНИЕ РЕПОРТЕРНОЙ ЛИНИИ ИПСК С ГЕНЕТИЧЕСКИ КОДИРУЕМЫМ КАЛЬЦИЕВЫМ СЕНСОРОМ ДЛЯ НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ *IN VITRO*

Болдова А.Е.[1*], Усатова В.С.[1], Иваненко А.В.[1,2], Берестовой М.А.[1,2], Белоусов В.В.[1,2,3]

[1] Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6
[3] Институт биоорганической химии имени академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН
117437, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, корп. 1

*e-mail: boldova.ae14@physics.msu.ru

Ключевые слова: ИПСК, кортикальные органоиды, генетически-кодируемые сенсоры

Одним из ограничений нейробиологии остаётся доступность первичных тканей человека. Технологии на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) позволяют преодолеть этот барьер, давая возможность получать как нейроны и глиальные клетки, так и трёхмерные органоиды. Для оценки функционального состояния таких культур широко используется регистрация внутриклеточной кальциевой динамики. Низкомолекулярные красители обладают рядом недостатков — быстрым вымыванием, цитотоксичностью и ограниченной глубиной проникновения в 3D-структуры. Генетически кодируемые сенсоры лишены этих ограничений, однако вирусная доставка не обеспечивает стабильной и равномерной экспрессии на всех этапах дифференцировки и может приводить к случайной интеграции. Оптимальным решением является создание стабильной клеточной линии ИПСК с конститутивной экспрессией сенсора.

Цель работы — разработка стабильной линии ИПСК, экспрессирующей кальциевый сенсор GCaMP6f, и оценка ее пригодности для дифференцировки в регион-специфичные органоиды головного мозга.

Репортерную линию ИПСК получали методом геномного редактирования CRISPR/Cas9 с целевой интеграцией кассеты CAG-GCaMP6f в локус AAVS1. Доставку компонентов осуществляли липофекцией, селекцию — пуромицином. Линии характеризовали методами иммуноцитохимии, проточной цитометрии и ПЦР. Кортикальные органоиды получали по протоколу Miura с соавт. (2020 г.). Функциональность сенсора оценивали путем регистрации флуоресцентного сигнала методом конфокальной микроскопии.

В результате работы получена линия ИПСК с интеграцией CAG-GCaMP6f. Линия сохраняла плюрипотентный статус, что подтверждено экспрессией OCT4, SOX2, TRA-1-60, SSEA-4, нормальным кариотипом и способностью дифференцироваться в клетки трёх зародышевых листков. Из репортерной линии получены кортикальные органоиды, содержащие нейральные прогениторы ($PAX6^+$) и зрелые нейроны ($MAP2^+$). При добавлении KCl зарегистрирован достоверный рост флуоресцентного сигнала GCaMP6f, отражающий кальциевый ответ клеток в органоидах. Таким образом, показано, что полученная линия позволяет визуализировать функциональную активность в трёхмерных моделях и может быть использована для изучения механизмов нейральной возбудимости и тестирования нейроактивных соединений.

РЕГЕНЕРАЦИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ: ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У *ACOMYS CAHIRINUS*

Болдырева М.А.[1*], Мохаммад Р.[1,2], Агарева М.Ю.[1,3], Мичурина С.С.[1], Ратнер Е.И.[1], Стафеев Ю.С.[1], Парфёнова Е.В.[1,3]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова
121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а
[2] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9
[3] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1

*e-mail: mboldyreva@inbox.ru

Ключевые слова: *Acomys cahirinus*, регенерация, поджелудочная железа, печень, метаболические адаптации

Пустынный грызун *Acomys cahirinus* обладает уникальной способностью к регенерации кожи, скелетных мышц, миокарда и спинного мозга, однако метаболические механизмы, лежащие в основе энергообеспечения этих процессов, до настоящего времени остаются практически не изученными. Ранее нами показано, что у *Acomys* снижена гликемия натощак и повышена толерантность к глюкозе по сравнению с *Mus musculus*. Цель настоящей работы — гистологическая и морфометрическая характеристика поджелудочной железы, печени и жировой ткани, обеспечивающих эти метаболические особенности. Исследование выполнено на самцах *Acomys* (n = 10) и мышей C57BL/6 (n = 10). Проведено иммуногистохимическое окрашивание поджелудочной железы на инсулин и глюкагон, гистохимическое окрашивание печени на гликоген и липиды при свободном доступе к корму и после 24-часового голодания, а также оценён захват и метаболическая судьба глюкозы в жировых депо. В поджелудочной железе *Acomys* выявлена гиперплазия островков: площадь и плотность островков, а также количество инсулин-продуцирующих клеток превышает показатели мышей в 2,5 раза, а глюкагон-продуцирующих — в 1,5 раза. В печени в сытом состоянии содержание гликогена у *Acomys* выше, а липидов — ниже, чем у мышей. После 24-часового голодания картина меняется на противоположную: у *Acomys* накапливаются липиды и снижается гликоген, тогда как у мышей содержание гликогена остаётся выше, а липидная инфильтрация выражена значительно меньше. В жировой ткани *Acomys* преимущественно захватывает глюкозу висцеральным (эпидидимальным) депо и направляет её на липогенез, а не на гликолиз, в отличие от мышей. Таким образом, адаптации включают повышенную секреторную мощность поджелудочной железы, метаболическую гибкость печени с переключением с гликогеногенеза на липогенез при голодании и перераспределение глюкозного потока в висцеральную жировую ткань. Выявленные механизмы создают благоприятный энергетический фон для регенерации и могут служить моделью для разработки метаболической поддержки репаративных процессов, в частности при постинфарктном восстановлении миокарда и заживлении кожных ран, где энергетический дефицит является лимитирующим фактором.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 24-15-00308.

АНАЛИЗ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА ПОКАЗАЛ НАЛИЧИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНО ОБОСОБЛЕННЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ АДИПОЦИТОВ

Бондарев А.Д.*, Чечехин В.И., Антропова Ю.Г., Геворкян В.М., Пивоварова М.А., Тюрин-Кузьмин П.А.

Факультет фундаментальной медицины, Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1

*e-mail: bondarevad@my.msu.ru

Ключевые слова: Жировая ткань, ожирение, адипоциты, snRNA-seq, функциональная гетерогенность

Жировая ткань — метаболически активный орган мезодермального происхождения, состоящий из зрелых адипоцитов и популяций поддерживающих клеток стромально-васкулярной фракции. В литературе достаточно широко известны функциональные, метаболические и сигнальные различия между различными жировыми депо в норме и при развитии ожирения, однако вопрос о том, связано ли это с различием в клеточном составе тканей или же с функциональным статусом составляющих жировую ткань адипоцитов, остается открытым.

Мы провели биоинформатический анализ транскриптомов, произведенных на уровне единичных ядер, всех доступных образцов подкожной жировой ткани человека из открытых источников и выявили 5 подтипов адипоцитов. Все подтипы характеризуются экспрессией мРНК классических адипоцитарных маркеров, таких как адипонектин (ADIPOQ), на фоне которых у ряда подтипов дополнительно выявляется экспрессия функционально обособленных маркеров. Подтип scAd1 (67,93%) представляет собой адипоциты с базальным фенотипом без уникальной специализации. В подтипе scAd2 (9,32%) селективно экспрессируется мРНК генов-маркеров нейрональных клеток, таких как *NEGR1*, а также *PDGFRA*, связанного со стволовыми клетками. Подтип scAd3 (8,46%) экспрессирует мРНК генов сигнальных молекул жировой ткани, таких как *CFD*. В подтипе scAd4 (0,50%) представлены маркеры побурения, в частности *EBF2*. Подтип scAd5 (13,77%) экспрессирует мРНК генов предрасположенности к ожирению и гипертрофии адипоцитов, таких как *CSMD1*. Ожирение характеризуется повышением представленности подтипа адипоцитов scAd5 при понижении представленности подтипа scAd3.

Для верификации биоинформатических результатов мы провели иммуногистохимическое окрашивание срезов подкожной жировой ткани человека на характерные маркеры отдельных подтипов адипоцитов.

Окрашивание на белковые продукты ADIPOQ, NEGR1, PDGFRA, CFD, EBF2 и CSMD1 показало, что в жировой ткани *in vivo* выявляются обособленные группы адипоцитов, селективно экспрессирующих соответствующие маркеры.

Таким образом, в жировой ткани человека выявляются обособленные подтипы адипоцитов с различным транскриптомным профилем, что может свидетельствовать о различиях в выполняемых ими функциях.

Работа поддержана грантом РНФ № 25-75-30005 (https://rscf.ru/project/25-75-30005/).

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ИЗ ЖИРОВЫХ КОМКОВ БИША И КОСТНОГО МОЗГА НА СЕТЧАТЫХ ИМПЛАНТАХ ИЗ НИТИНОЛА

Бондаренко Н.А.[1]*, Байдина В.Д.[1], Суровцева М.А.[1], Ким И.И.[1], Слажнева Н.А.[1], Остапец С.В.[2], Дровосеков М.Н.[2], Наумов А.А.[3], Марченко Е.С.[4], Ковалёва М.А.[4], Повещенко О.В.[1]

[1] Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Института цитологии и генетики СО РАН
630060, Новосибирск, ул. Арбузова, д. 6
[2] Новосибирский государственный медицинский университет
630091, Новосибирск, Красный пр-т, д. 52
[3] Государственная Новосибирская областная клиническая больница
30087, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130
[4] Национальный исследовательский Томский государственный университет
634050, Томск, пр. Ленина, д. 36

*e-mail: bond802888@yandex.ru

Ключевые слова: мезенхимные стволовые клетки, никелид титана, пролиферация, остеогенная дифференцировка

Активно развиваются подходы по использованию мезенхимных стволовых клеток (МСК) для регенерации костной ткани. МСК из буккальных, жировых комков Биша (Б-МСК) используют для восстановления костных дефектов челюсти, в большинстве случаев заселяя клетками металлические импланты.

Целью данного исследования является изучение функциональных свойств Б-МСК и МСК костного мозга (КМ-МСК) на сетчатом импланте из нитинола.

Б-МСК и КМ-МСК культивировали на сетках из тонкой проволоки никелида титана состава Ti-50 ат. % Ni диаметром 40 мкм, полученных методом термомеханической обработки с промежуточным отжигом, в среде DMEM с добавлением 10% ЭТС, 2 мМ L-глютамина, антибиотиком 10×10^4 клеток на образец. Жизнеспособность клеток исследовали с помощью красителей акридиновый оранжевый, пропидий йодида. Далее клетки дифференцировали на импланте в остеогенной среде DMEM с 10% ЭТС, 50 мкг/мл аскорбиновой кислоты, $5*10^{-7}$ М дексаметазона, 10 мМ глицерофосфата натрия в течение 21 дня. Затем оценивали пролиферацию дифференцированных Б-МСК и КМ-МСК на образцах по уровню экспрессии Ki-67. Методом ОТ-ПЦР оценивали экспрессию гена коллагена *COL1A1*, щелочной фосфатазы *ALPL*.

Жизнеспособность Б-МСК через 3 суток культивирования на сетчатом импланте составила 71 ± 5%, а КМ-МСК — 80 ± 7%. К 10-м суткам жизнеспособность возрастала до 81 ± 2% для Б-МСК и 92 ± 8% для КМ-МСК. На 3-и сутки показатели апоптоза в Б-МСК и КМ-МСК были сопоставимы 13 ± 9%. В то время как на 10-е сутки уровень апоптоза снизился до 10 ± 7%, а уровень некроза составил 9 ± 6%. На сетчатом импланте количество пролиферирующих Ki67+ дифференцированных в остеобласты Б-МСК и КМ-МСК составило 83 ± 17% и 86 ± 18%, соответственно. Экспрессия гена *COL1A1* в дифференцированных КМ-МСК увеличилась в 2 раза, а в Б-МСК статистически значимо не изменилась при культивировании на сетчатом импланте по сравнению с контролем (на пластике). Также уровень экспрессии гена *ALPL* увеличился в 3 раза в дифференцированных КМ-МСК, а в Б-МСК — в 1,5 раза по сравнению с контролем.

Таким образом, сетчатый имплант из никелида титана диаметром 40 мкм биосовместим с Б-МСК и КМ-МСК. МСК остаются жизнеспособными на импланте, активно пролиферируют на нем после остеогенной дифференцировки, увеличивают экспрессию гена коллагена, щелочной фосфатазы.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ МЕХАНИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОБРАБОТКИ ЛИПОАСПИРАТА

Брико А.Н.*, Тихомиров А.Н., Яшина Н.И., Петрикина А.П., Еремин И.И.

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2
*e-mail: briko.an@med.ru

Ключевые слова: липоаспират, стромально-васкулярная фракция, механическая обработка, стандартизация, вязкость, импеданс

Механическая обработка липоаспирата — основной способ получения минимально манипулированных продуктов жировой ткани, включая обогащённые стромально-васкулярной фракцией (СВФ). Существующие протоколы стандартизируют инструменты и последовательность действий, но не физические параметры воздействия: давление, напряжение сдвига, скорость и число проходов при ручном выполнении определяются оператором и не регистрируются. Стандартизация требует поэтому аппаратных средств задания, регистрации и ограничения воздействия и объективного контроля свойств продукта.

В работе обоснована структура такой системы стандартизации. Основой служит автоматизированная биотехническая система, в которой скорость, ход и число циклов задаются программно, а усилие и положение регистрируются; контакт с биоматериалом ограничен одноразовыми шприцами и сменным коннектором с сеточным элементом. Регистрация усилия обеспечивает контур ограничения воздействия и инструментальный критерий завершения обработки по выходу пикового усилия на плато.

Для контроля свойств продукта исследованы два аппаратных канала. Кажущаяся вязкость, рассчитываемая по сигналам датчиков усилия, отражает степень дезинтеграции ткани: фракции липоаспирата псевдопластичны и различаются по вязкости. Однако на оценку влияет засорение ячеек сетки внеклеточным матриксом, изменяющее гидродинамическое сопротивление коннектора, что требует учёта в алгоритме расчёта. Дополнительно исследуется электроимпедансная спектроскопия материала как способ различения фракций по состоянию клеточных мембран. Референсным методом остаётся морфологический контроль; задача — аппаратный показатель, согласованный с морфологией, для полуавтоматической оценки выходного продукта.

Экспериментально подтверждена работоспособность отдельных блоков: силового и измерительного контуров, расчётного канала вязкости, электроимпедансного тракта и сеточных коннекторов. Сформирована структура устройства: механический модуль с приводом и датчиками усилия, одноразовый коннектор, контур ограничения воздействия с критерием завершения и канал оценки свойств продукта.

Работа выполнена в рамках темы FURG-2025-0028 национального проекта «Новые технологии сбережения здоровья».

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ АПОПТОТИЧЕСКИХ ТЕЛЕЦ МОНОНУКЛЕАРОВ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Бродовская Е.П.*, Безбородова А.П., Абелова А.П., Нестерова Д.С., Власова Т.И.

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет
им. Н.П. Огарёва
430000, Саранск, ул. Большевистская, д. 68
*e-mail: ekbrodovskaya@gmail.com

Ключевые слова: апоптотические тельца, мононуклеары, пролиферация, регенераторный потенциал, апоптоз, фибробласты

Одним из перспективных направлений для регенеративной медицины и создания новых биопрепаратов является изучение регенеративного потенциала апоптотических телец (АпоТ). Препараты, основанные на регуляции апоптоза и образовании АпоТ, обладают большим потенциалом для лечения труднозаживающих ран и других хронических заболеваний и отличаются простой получения и высокой эффективностью.

Целью исследования была разработка метода получения и изучение *in vitro* влияния АпоТ мононуклеаров периферической крови человека. Апоптотические тельца получали из выделенной мононуклеарной фракции

молодых здоровых доноров 24–38 лет (n = 6) путем этапного центрифугирования. Для этого мононуклеары крови подвергали апоптозу нагреванием на водяной бане 56 °С и УФ-облучением в течение 30 минут в PBS. Получение АпоТ: 400 g 10 мин, 4000 g 20 мин, 16000 g 30 мин при +4 °С. Идентификацию полученных АпоТ проводили с помощью окрашивания Annexin V и PKH26. Влияние на пролиферативную активность изучали на клеточной культуре hTERT-HDFa (d220) иммортализованных фибробластов кожи человека (УНУ «Коллекция клеточных культур» ИБР РАН) с помощью теста с резазурином через 24 часа инкубации в бессывороточной среде в стандартных условиях.

В результате исследования были разработаны две методики индукции апоптоза и получение АпоТ из выделенных мононуклеаров молодых доноров. С помощью проточной цитометрии при окрашивании красителем Annexin V было подтверждено наличие АпоТ. Средний размер полученных АпоТ при Т = 56 °С был 1,5 ± 2,0 мкм и для АпоТ при УФ 1,7 ± 1,8 мкм. Средняя концентрация белка у АпоТ, полученных при 56 °С, 2,17 ± 0,48 мг/мл, у АпоТ, полученных УФ, 1,88 ± 0,1 мг/мл. Добавление АпоТ 20% по объему (40 мкг/мл по белку) статистически значимо повышало метаболизм фибробластов кожи человека через 24 часа инкубации (p < 0,05).

Таким образом, УФ- и гипертермический методы индукции апоптоза продемонстрировали свою сопоставимость; в обоих сериях были получены АпоТ мононуклеаров, сопоставимые по размеру и содержанию белка, положительно влияющие на метаболическую активность фибробластов кожи человека.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКТА ИЗ АМНИОТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ ПРИ МЕСТНОМ ЛУЧЕВОМ ПОРАЖЕНИИ

Брунчуков В.А.*, Астрелина Т.А., Михадаркина О.Г., Сучкова Ю.Б., Агафонова З.В.

Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр
имени А.И. Бурназяна
123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

*e-mail: brunya2008@yandex.ru

Ключевые слова: амниотическая мембрана, МЛП, радиационный ожог

Исследована эффективность применения амниотической мембраны (АМ) в терапии местных лучевых поражений (МЛП). Перспективным методом лечения МЛП может являться использование экстракта из АМ человека, содержащего ростовые факторы и компоненты внеклеточного матрикса.

Целью исследования являлось изучение эффективности применения экстракта из амниотической мембраны для уменьшения неблагоприятных эффектов при МЛП кожи.

В эксперименте было использовано 45 лабораторных животных (крысы линии Wistar, самцы). Животные были облучены на рентген-установке ЛНК268 в дозе 70 Гр и разделены случайным образом на 3 группы (n = 15) в зависимости от вида проводимой терапии:

К — контроль без терапии;

Опыт № 1 — нанесение 75% экстракта из АМ;

Опыт № 2 — нанесение 50% экстракта из АМ.

Экстракт АМ наносили на кожу с 7-х по 21-е сутки после моделирования МЛП. Еженедельно измеряли динамику развития язвенной поверхности кожи. На 112-е сутки эксперимента от животных получали биоптат кожи с МЛП для проведения гистологического исследования. Для статистического анализа использовали U-критерий Манна — Уитни.

На 112-е сутки эксперимента регистрировали наименьшую площадь МЛП в группах № 1 и 2 — 0,00 ± 0,00 см^2 и 0,02 ± 0,02 см^2 соответственно. В группе Контроля площадь раневой поверхности в зоне МЛП составила 0,30 ± 0,14 см^2. Статистически значимые различий при этом между группами не наблюдали. Полное заживление МЛП отмечали у 100% животных в группе Опыт № 1, в группах Контроля и Опыта № 2 — у 75% животных.

В группе Контроля по результатам гистологического исследования по сравнению с группами Опыт № 1 и Опыт № 2 отмечали большую выраженность дистрофических и некротических изменений клеток эпителия, микроциркуляторных нарушений, воспалительной инфильтрации и отека, а также макрофагальной реакции. При этом в группе Опыт № 1 экспрессия данных признаков была самой низкой.

Дифференцировка эпителия, фиброгенез коллагена и зрелость рубцовой ткани также были хорошо выражены в группе Опыт № 1, в то время как в группах Контроля и Опыт № 2 эти признаки были умеренно выражены.

Таким образом, по клинической картине заживления и результатам гистологического исследования группа с использованием 75% экстракта АМ показала наибольшую эффективность в профилактике неблагоприятных эффектов после моделирования МЛП кожи тяжелой степени.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПРЕПАРАТ ОПУХОЛЬ-ИНФИЛЬТРИРУЮЩИХ ЛИМФОЦИТОВ НА ОСНОВЕ ГСК ДЛЯ РЕГУЛЯЦИИ МЕХАНИЗМОВ ПАМЯТИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ГЛИОБЛАСТОМЫ

Брюховецкий И.С.[1]*, Пак О.И.[1], Самушия Я.Г.[1], Брюховецкий А.С.[2]

[1] Дальневосточный федеральный университет
690922, ВладивостокАдрес: о. Русский, п. Аякс, д. 10
[2] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*e-mail: igbryukhovetskiy@gmail.com

Ключевые слова: стволовые клетки глиобластомы, опухолевая память, иммунотерапия, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты

Введение. Глиобластома остаётся одним из наиболее летальных новообразований, что обусловлено агрессивным фенотипом и недостаточной изученностью механизмов резистентности. Мы рассматриваем стволовые клетки глиобластомы (СКГ) как носителей «опухолевой памяти» — эпигенетически закреплённой способности сохранять адаптивные признаки (активация PRDM9, репарация ДНК), обеспечивающие выживание после терапии. Конвергентное сходство СКГ и TSCM по сигнальному пути WNT/β-catenin, репарации и иерархии создаёт основу для ТИЛ-терапии, направленной на элиминацию СКГ — хранителей опухолевой памяти. Микроокружение СКГ бедно лимфоцитами; последние выявляются в зоне инвазивного края, где истощаются (TPE→TEX) и утрачивают пролиферативный потенциал.

Материалы и методы. Крысам Вистар с глиомой С6 проводили химиолучевую терапию темозоломидом с последующей трансплантацией лейкоконцентрата, обогащённого $CD34^+$-ГСК > 1%. Для «разогрева» микроокружения применяли онковакцины на основе лизатов клеток глиомы С6 и глиобластомы человека.

Результаты. Введение обогащённого ГСК лейкоконцентрата сопровождалось селективной миграцией в опухоль с накоплением в зоне инвазивного края; обеднённый ГСК трансплантат такой способности не проявлял. Комбинация с онковакцинами усиливала инфильтрацию лимфоцитами и повышала уровень провоспалительных цитокинов (IFN-γ, TNF-α). Выделенные из этой зоны лимфоциты демонстрируют высокий пролиферативный потенциал в присутствии IL-2 и γc-цитокинов, что обосновывает их использование для персонализированного препарата, модулирующего опухолевую память. Предлагается трёхэтапная стратегия: 1) циторедукция инвазивного края с забором материала; 2) модуляция микроокружения (ингибиторы TGF-β, эпигенетические модуляторы, вакцины); 3) адоптивная трансплантация ТИЛ, обогащённых TSCM-подобными клетками. Ключевые вызовы — преодоление ГЭБ, сокращение времени производства (до 10–14 дней) и снижение токсичности IL-2 — требуют дальнейших исследований.

МИКРОФЛЮИДНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ СИНТЕЗА ТРЕХМЕРНЫХ КЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР В КАПЛЯХ ЭМУЛЬСИИ И ГИДРОГЕЛЕВЫХ МИКРОЧАСТИЦАХ

Букатин А.С.[1,2]*, Плешаков П.С.[1,2], Тюшкевич А.А.[1,2], Белоусова Д.А.[1,2], Шмаков С.В.[1], Филатов Н.А.[1,2]

[1] Санкт-Петербургский национальный исследовательский Академический университет им. Ж.И. Алферова РАН
192021, Санкт-Петербург, ул. Хлопина, д. 8, корп. 3, лит. А
[2] ООО «ФЛИКСБИО»
194021, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 6, стр. 1, помещ. 29-Н, офис 1–6

*e-mail: antbuk.fiztek@gmail.com

Ключевые слова: микрофлюидные технологии, клеточный сфероид, гидрогель, микрочастица, биопечать, орган-на-чипе

Трехмерные клеточные структуры, такие как клеточные сфероиды и органоиды, обладают значительным потенциалом для использования в качестве строительных блоков в тканевой инженерии и клеточной терапии для регенерации поврежденных тканей. Технологии капельной микрофлюидики позволяют автоматизировать процесс синтеза клеточных сфероидов за счет упаковки клеток в капли эмульсии или гидрогелевые микрочастицы (микрогели) заданного размера. В данной работе были предложены новые микрофлюидные устройства и способы высокопроизводительного синтеза трехмерных клеточных структур в каплях двойной эмульсии «вода — масло — вода» и гидрогелевых микрочастицах из альгината, желатина или фибрина размерами 80–150 мкм со скоростью синтеза до 1 мл микрогелей в час. За счет ввода всех жидкостей в микрофлюидное устройство отрицательным давлением в выходном резервуаре достигается простота запуска и настройки процесса синтеза, а также высокая воспроизводимость результатов. Путем комбинации нескольких потоков жидкости были синтезированы не только сферические гомогенные микрочастицы с одним типом клеток, но и двухкомпонентные микрочастицы с двумя типами клеток, обладающими структурой ядро — оболочка и янус. С помощью разработанного микрофлюидного метода синтеза были получены сфероиды из модельных клеточных линий CT26, HepG2, а также из мезенхимальных стволовых клеток FRSN в альгинатных, желатиновых и фибриновых микрочастицах, которые сохраняли более 80% жизнеспособности при длительной инкубации в течение 21 дня. Анализ клеточного цикла методом проточной цитометрии показал незначительные отличия в пролиферативной активности клеток в микрочастицах по сравнению с контролем. Полученные гидрогелевые микрочастицы с клетками использовались для 3D-печати тканеинженерных конструкций, а также для формирования клеточных моделей в устройствах «орган-на-чипе». В обоих случаях клетки демонстрировали высокую жизнеспособность и высокую пролиферативную активность, что открывает новые перспективы для автоматизации и масштабирования производства трехмерных клеточных культур для их применения в тканевой инженерии и регенеративной медицине.

ИНДУКЦИЯ ПРОФИБРОТИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА В СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ РОГОВИЦЫ ЧЕЛОВЕКА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ТЕРАГЕРЦОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Бутикова Е.А.[1,3]*, Суровцева М.А.[1], Сотникова М.А.[1,2,3], Ким И.И.[1], Бондаренко Н.А.[1], Шелестов Ф.Н.[3], Попик В.М.[4], Басов Н.В.[2,5], Трунов А.Н.[6], Черных В.В.[6], Повещенко О.В.[1]

[1] Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Института цитологии и генетики СО РАН
630117, Новосибирск, ул. Арбузова, д. 6
[2] Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
630090, Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, д. 9
[3] Новосибирский государственный университет
630090, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1
[4] Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН
630090, Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, д. 11
[5] Алтайский государственный университет
656049, Барнаул, пр-т Ленина, д. 61
[6] Новосибирский филиал НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова Минздрава России
630071, Новосибирск, ул. Колхидская, д. 10
*e-mail: katabutikova@gmail.com

Ключевые слова: терагерцовое излучение, роговица, стромальные клетки, профибротические маркеры, ТГцИ

Терагерцовое (ТГц) излучение рассматривается как перспективный инструмент неинвазивной диагностики в офтальмологии, однако его биологические эффекты на клетки роговицы изучены недостаточно. Целью работы являлась оценка влияния ТГц-облучения (2,3 ТГц, 0,056 Вт/см^2) на первичные стромальные клетки роговицы человека с акцентом на экспрессию профибротических маркеров.

Первичные стромальные клетки человека, выделенные из лентикул после операции ReLEx SMILE, облучали в течение 10 или 45 мин; в качестве контроля термического компонента использовали инфракрасное

(ИК) излучение эквивалентной тепловой нагрузки. Экспрессию α-SMA, TGF-β и коллагена III оценивали иммуноцитохимически на 7-е сутки после облучения. Дополнительно анализировали жизнеспособность, митохондриальный потенциал, апоптоз, поверхностные маркеры (CD44, CD184) и метаболомный профиль. ТГц-облучение не вызывало острой цитотоксичности, генотоксических повреждений (γH2AX) и теплового шока (HSP70), однако было ассоциировано с длительно-зависимым усилением экспрессии профибротических маркеров.

Экспрессия α-SMA достоверно возрастала только в группах ТГц по сравнению с контролем и ИК, что указывает на нетермическую природу эффекта. Уровень TGF-β повышался как в группах ТГц, так и ИК, но был достоверно выше при ТГц-воздействии, что свидетельствует о сочетании термического и нетермического компонентов индукции. Экспрессия коллагена III демонстрировала выраженную зависимость от длительности облучения, увеличиваясь примерно в 37 раз в группе ТГц 45 мин. Метаболомный анализ выявил снижение фосфатидилинозитолов и 5-метилтетрагидрофолата, что может отражать нарушение мембраносвязанной сигнализации, потенциально сопряжённой с TGF-β/SMAD-зависимой активацией.

Полученные данные свидетельствуют, что пролонгированное ТГц-облучение индуцирует нетермический профибротический ответ стромальных клеток роговицы, включающий повышение α-SMA, TGF-β и коллагена III, что может иметь значение для оценки безопасности клинического применения ТГц-технологий в офтальмологии.

Исследование выполнено при поддержке государственного задания FWNR-2025-0016.

ПОИСК БЕЛКОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С FAPα, В АКТИВИРОВАННЫХ ФИБРОБЛАСТАХ ЧЕЛОВЕКА: ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПАРТНЁРОВ, ОЦЕНКА СУБСТРАТНОГО ПОТЕНЦИАЛА И ПРОВЕРКА ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ С ИНТЕГРИНАМИ

Бутузова Д.А.*, Кулебякина М.А., Басалова Н.А., Ефименко А.Ю.

Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10
*e-mail: da.butuzova@gmail.com

Ключевые слова: фибробласты, TGF-β1, FAPα, протеомный анализ, белки-партнеры, субстраты FAPα

Белок активации фибробластов альфа (FAPα) представляет собой трансмембранную сериновую протеазу с дипептидилпептидазной и эндопептидазной активностью, экспрессия которой значительно повышается при фиброзе. FAPα участвует в ремоделировании внеклеточного матрикса (ВКМ), модуляции клеточной миграции и сигналинга, однако его интерактом в активированных фибробластах мало изучен.

Методом иммунопреципитации (ИП) и масс-спектрометрии проведен протеомный анализ белков, копреципитирующихся с FAPα, в активированных TGF-β1 (10 нг/мл, 24 ч) дермальных фибробластах человека и оценен их субстратный потенциал. Специфичность ИП подтверждена вестерн-блоттингом. Элюаты после трипсинолиза анализировали методом масс-спектрометрии (Q Exactive Plus) с обработкой в ПО MaxQuant и Perseus. Сайты расщепления FAPα искали в первичных последовательностях идентифицированных белков. Взаимодействия FAPα с интегринами β1, αV и TGF-βRII оценивали иммуноблоттингом.

В двух независимых повторах идентифицировано 16 белков, копреципитирующихся с FAPα: 14 из них детектированы только в FAPα-специфическом элюате, 2 были статистически значимо обогащены. Функциональная аннотация выявила обогащение пептидазами (химаза, карбоксипептидаза D), ингибиторами протеаз (аннексин A2, RPL23) и белками адгезии (тенасцин C, ACTG1). При анализе сайтов расщепления мотив GP был обнаружен у 12 белков, PPGP и GPA — у ZC3H4, GPA — у CPD. Было подтверждено образование комплексов FAPα с интегринами β1 и αV, причём больше в активированных клетках. Копреципитация TGF-βRII с FAPα снижалась при активации.

Выявленный интерактом FAPα включает 16 белков, преимущественно связанных с протеолизом и адгезией. Впервые идентифицирован партнёр, содержащий одновременно мотивы PPGP и GPA, что делает его наиболее вероятным субстратом FAPα — ZC3H4. Подтверждено взаимодействие FAPα с интегринами β1 и αV в активированных стромальных клетках, что предполагает их кооперацию в ремоделировании ВКМ. Полученные данные расширяют представление о молекулярных механизмах участия FAPα в патогенезе фиброза.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00198-П, https://rscf.ru/project/23-15-00198-П/.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА В ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ: ОТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МИШЕНИ К КЛИНИЧЕСКОМУ ПРОТОКОЛУ

Бякова Е.Н.[1*], Долгополова Е.С.[2]

[1] Центр пластической и эстетической хирургии «Ольвия», ООО «Ольвия»
344001, Ростов-на-Дону, ул. Еременко, д. 9б/13
[2] Научно-производственная компания ООО «АРТБИОКИН»
Москва
*e-mail: Elena@olvya.ru

Ключевые слова: трансляционная медицина, пластическая хирургия, регенерация тканей, факторы роста

Введение. Восстановление тканей после пластических и реконструктивных операций определяется согласованным взаимодействием клеток, внеклеточного матрикса и сигнальных молекул. В посттравматическом ремоделировании кожи и мягких тканей участвуют несколько взаимосвязанных сигнальных каскадов, включая VEGF-, EGF-, IGF- и FGF-зависимые пути. Их активация регулирует ангиогенез, пролиферацию и миграцию клеток, эпителизацию, синтез компонентов матрикса и формирование функционально полноценной ткани. Нарушение временной и пространственной координации этих процессов может приводить к замедленному заживлению, расхождению краёв раны, длительной воспалительной реакции и формированию неблагоприятных рубцов.

Цель исследования: оценить клиническую применимость протокола периоперационной регенеративной поддержки с использованием биотехнологического продукта на основе рекомбинантных сигнальных белков человека у пациентов после пластических и реконструктивных вмешательств.

Материалы и методы. В исследование включены 20 пациентов в возрасте от 30 до 40 лет, которым выполнены несколько видов оперативных вмешательств: подтяжка лица, маммапластика. В зависимости от применяемого протокола пациенты были распределены на основную группу 10 человек и группу сравнения 10 человек.

В основной группе биотехнологический продукт на основе рекомбинантных сигнальных белков применяли локально в рамках интраоперационного и послеоперационного протоколов. Интраоперационный этап включал обработку тканей и линии хирургического доступа после завершения основного этапа вмешательства. Послеоперационное применение проводили в течение 3–10 суток с учётом типа операции, состояния раны и индивидуального риска осложнений. В основной группе медиана времени эпителизации составила 5 суток против 7–10 суток в группе сравнения, время сохранения выраженной эритемы — 3 и 5 суток соответственно, а срок возвращения к обычной социальной активности — 7 и 10 суток.

Выводы. Трансляционная модель, объединяющая данные о сигнальных путях VEGF, EGF, IGF и FGF с клиническими алгоритмами пластической хирургии, позволяет разрабатывать стандартизированные протоколы регенеративной поддержки. Способствует сокращению времени восстановления, снижению частоты локальных осложнений.

НЕЙРОИНДУКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ AAV-ОПОСРЕДОВАННОЙ ДОСТАВКИ BDNF И NT3 И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕЁ СОЧЕТАНИЯ С ПОДАВЛЕНИЕМ ЭКСПРЕССИИ TRKB-T1

Валентини С.М.[1, 3*], Шведова С.И.[1,3], Астахова О.Г.[1], Кибирский П.Д.[1], Ковалев В.И.[1], Шкап М.О.[1,2], Баклаушев В.П.[1,2]

[1] Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА РФ
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1с10
[2] Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН
119991, Москва, ул. Вавилова, д. 32
[3] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ленинские горы, д. 1
*e-mail: Sofia.Valentini@mail.ru

Ключевые слова: BDNF, NT3, нейротрофины, ТСМ, нейродегенерация, нейроиндукция, РНК-интерференция, нейрорегенерация

При травме спинного мозга (ТСМ) развивается каскад патологических процессов, приводящих к гибели нейронов и ограничению регенерации. Нейротрофические факторы BDNF и NT3 способствуют выживанию, росту и дифференцировке нейронов и нейропластичности преимущественно через активацию рецепторов TrkB и TrkC соответственно. Каскады PI3K/Akt, Ras/MAPK/ERK и PLCγ/PKC регулируют процессы, лежащие в основе регенерации нервной ткани. После ТСМ снижается экспрессия нейротрофинов и их рецепторов, а накопление непроцессированных proBDNF и proNT3 может способствовать активации проапоптотических путей через комплекс p75NTR/сортилин. Поэтому AAV-опосредованная доставка нейротрофинов в область повреждения является перспективной стратегией нейрорегенерации.

Цель работы — оценка нейритогенных и функциональных эффектов AAV-опосредованной доставки BDNF и NT3 и перспектив её сочетания со снижением экспрессии TrkB-T1.

Были получены векторы AAV-DJ-sffv-proBDNF, AAV-DJ-sffv-NT3, кодирующие полноразмерные предшественники нейротрофинов, и их варианты с FLAG. Использование предшественников было направлено на обеспечение физиологического процессинга и секреции зрелых белков. Экспрессию трансгенов после трансдукции первичной культуры астроцитов крысы подтвердили методами ОТ-ПЦР в реальном времени и иммуноблоттинга. В первичной культуре нейронов гиппокампа экспрессия обоих нейротрофинов увеличивала длину нейритов. Конструкции без FLAG обладали более выраженным эффектом и были выбраны для исследования *in vivo*. На модели контузионной ТСМ у крыс введение AAV-векторов в область повреждения сопровождалось улучшением двигательной функции: статистически значимые различия по сравнению с контролем выявлены на 14, 21, 28, 42 и 56-е сутки.

Эффективность BDNF после ТСМ может ограничиваться повышением экспрессии укороченной изоформы TrkB-T1, ослабляющей сигнализацию полноразмерного рецептора TrkB-FL. Для селективного снижения экспрессии TrkB-T1 были получены и валидированы shRNA-конструкции, обеспечившие её подавление на 53%. Таким образом, AAV-доставка BDNF и NT3 стимулирует рост нейритов и восстановление двигательной функции после ТСМ, а её сочетание со снижением экспрессии TrkB-T1 может усилить регенеративный эффект BDNF.

Работа выполнена при поддержке ФМБА РФ.

ТКАНЕПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ГЛУТАТИОНА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ УЛЬТРАФИОЛЕТОМ

Валинурова М.В.*, Ишкаева Р.А., Ефлова Д.С., Низамов И.С., Абдуллин Т.И.

Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1

*e-mail: m.valinurova@bk.ru

Ключевые слова: доноры глутатиона, доноры сероводорода, УФ-излучение, протекторная активность

Избыточное ультрафиолетовое (УФ) излучение является важным фактором в развитии дерматологических заболеваний и преждевременного старения кожи посредством прямого повреждения биологических компонентов, хронического окислительного стресса (ОС) и воспаления. В качестве одного из наиболее перспективных подходов в ингибировании негативных эффектов УФ на клетки и ткани кожи рассматривается местная терапия с использованием инновационных антиоксидантов.

Ранее нами были разработаны полусинтетические производные глутатиона в форме солей с дитиофосфорными кислотами в качестве комбинированных доноров глутатиона и сероводорода с потенциальной антиоксидантной и цитопротекторной активностью. По данным *in vitro* исследования производные глутатиона значительно снижали избыточный уровень АФК в клетках млекопитающих при действии модельного прооксиданта и УФ излучения и ингибировали морфологические изменения в цитоплазме и ядре.

В *in vivo* модели повреждения кожи ультрафиолетом аппликация производных глутатиона приводила к модулированию микроциркуляции и оксигенации по данным лазерной доплеровской флоуметрии, а также к улучшению морфологии тканей кожи по данным гистологического анализа.

Полученные результаты свидетельствуют о цито- и тканепротекторной активности новых производных глутатиона и представляют интерес в создании улучшенных антиоксидантов для лечения заболеваний кожи, ассоциированных с ОС.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (проект FZSM-2025-0002).

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

РОЛЬ Т-КАДГЕРИНА В РЕГУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАТИВНОГО ОТВЕТА КЕРАТИНОЦИТОВ

Варшавер А.М.*, Ромашин Д.Д., Рубина К.А.

Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1

*e-mail: 4varshaver@gmail.com

Ключевые слова: Т-кадгерин, кератиноциты, HaCaT, регенерация кожи, заживление ран, миграция

Восстановление эпидермиса после повреждения обеспечивается координированным изменением пролиферации, миграции и дифференцировки кератиноцитов. Нарушение баланса между данными процессами может приводить к замедленному заживлению, формированию хронических ран и патологическому ремоделированию кожи. Одним из потенциальных регуляторов функционального состояния кератиноцитов является Т-кадгерин. В нормальном эпидермисе Т-кадгерин преимущественно экспрессируется в кератиноцитах базального слоя, однако его функции в регуляции эпидермального гомеостаза и восстановлении кожи остаются недостаточно изученными.

Цель данной работы заключалась в оценке влияния Т-кадгерина на функциональное состояние кератиноцитов человека, включая их пролиферативную и миграционную активность.

Была получена и охарактеризована стабильная клеточная линия HaCaT с гиперэкспрессией Т-кадгерина. Повышение экспрессии CDH13 в полученной линии было подтверждено на уровне мРНК и белка.

В клетках HaCaT с гиперэкспрессией Т-кадгерина было выявлено снижение пролиферативной активности по сравнению с контрольными клетками. Гиперэкспрессия Т-кадгерина снижала способность кератиноцитов к миграционному ответу на повреждение на модели *in vitro*. Кроме того, была выявлена тенденция к повышению экспрессии KRT17 — кератина, характерного для активированных кератиноцитов и связанного с клеточным ответом на повреждение.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение экспрессии Т-кадгерина сопровождается комплексным изменением регенеративного фенотипа кератиноцитов, включая снижение их пролиферативной и миграционной активности, а также изменение экспрессии маркеров, связанных с ремоделированием эпидермиса. Это позволяет предположить, что Т-кадгерин может участвовать в регуляции перехода кератиноцитов между различными функциональными состояниями в процессе восстановления эпидермиса.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 03р-23/110-03.

NANOG В РЕГУЛЯЦИИ МЕЗОЭНТОДЕРМАЛЬНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК МЫШИ

Василин В.В.[1]*, Зиновьева А.С.[1], Гордеев М.Н.[2], Петренко Е.Е.[3], Аксёнов Н.Д.[1], Томилин А.Н.[1], Бахмет Е.И.[1]

[1] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
[2] Университет Хайфы
31905, Хайфа, гора Кармель
[3] Технион — Израильский технологический институт
32000, Хайфа, Технион-Сити

*e-mail: v.vasilin@incras.ru

Ключевые слова: Nanog, эмбриональные стволовые клетки, плюрипотентность, дифференцировка, мезоэнтодерма, dTAG

Nanog — один из ключевых транскрипционных факторов, обеспечивающих поддержание плюрипотентности на ранних этапах эмбрионального развития. Его максимальная экспрессия наблюдается в доимплантационный период, после чего, в момент имплантации, заметно снижается. Реактивация Nanog происходит перед гаструляцией и предшествует росту экспрессии мезоэнтодермальных маркеров, что указывает на возможное участие этого фактора в регуляции дифференцировки. Целью работы являлось изучение влияния деградации Nanog на мезоэнтодермальную дифференцировку эмбриональных стволовых клеток.

Исследование проводили на клеточной линии Ndeg6.6 с dTAG-опосредованной деградацией Nanog при дифференцировке в составе эмбриональных телец. Экспрессию маркеров плюрипотентности и мезоэнтодермы оценивали методом RT-qPCR. Кроме того, был проведён иммуноцитохимический анализ и анализ методом проточной цитометрии на репортерной линии Foxa2-T2A-EGFP/Bra-T2A-tagBFP.

После добавления dTAG уровень Nanog существенно снижался уже через 30 минут в ЭСК и оставался на данном уровне не менее суток. Деградация транскрипционного фактора в дифференцировке сопровождалась уменьшением экспрессии энтодермальных маркеров Foxa2 и Sox17 и тенденцией к снижению экспрессии маркеров первичной полоски T (Brachyury) и Eomes. При этом иммуноцитохимический анализ показал, что мезоэнтодермальная дифференцировка не блокируется полностью. Полученные результаты подтверждают участие Nanog в мезоэнтодермальной спецификации.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-10096-П, https://rscf.ru/project/23-75-10096-П/.

БИОМАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ. ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 5 ЛЕТ

Васильев В.С.*

Институт пластической хирургии и косметологии
105066, Москва, Ольховская ул., д. 27
*e-mail: b_b_c_@mail.ru

Ключевые слова: жировая ткань, липофилинг, стромально-васкулярная фракция

Актуальность. Жировая ткань и биоматериалы на ее основе являются предметом пристального изучения со стороны фундаментальных и клинических дисциплин в последние два десятилетия. Актуальность данного научного направления сохраняется на сегодняшний день.

Материалы и методы: произведен анализ собственных и литературных данных об уже используемых в практике и инновационных продуктах на основе липоаспирата.

Результаты. Представлены данные о возможностях клинического использования инъекционной автотрансплантации биоматериалов на основе жировой ткани в различных областях хирургии. Дана характеристика новым гибридным биоматериалам на основе липоаспирата и плазмы крови, представлены пилотные данные об их клиническом применении.

Заключение. Биоматериалы на основе жировой ткани существенно изменили современную хирургическую практику. Дальнейшие исследования позволят повысить безопасность и эффективность клинического использования продуктов на основе липоаспирата.

ФОТОБИОМОДУЛЯЦИЯ МОДЕЛИ РАНЫ МСК ASC52-TELO

Великанов А.Н.[1]*, Мисюрин В.А.[2], Зотов К.В.[1], Юсупов В.И.[3], Тюрин-Кузьмин П.А.[1]

[1] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1
[2] Каролинский институт
17177 Stockholm, Nobels väg, 6
[3] Отделение «Институт фотонных технологий», Курчатовский комплекс кристаллографии и фотоники, Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
108840, Москва, г. Троицк, ул. Пионерская, д. 2
*e-mail: velikanovan@my.msu.ru

Ключевые слова: фотобиомодуляция, МСК, миграция, регенерация, светодиоды

Фотобиомодуляция (ФБМ) — изначально вариант терапии с применением низкоинтенсивного светового излучения, в настоящее время рассматривается как перспективный неинвазивный метод управления клеточными процессами. В литературе имеются работы по изменению с помощью ФБМ интенсивности

пролиферации, миграции, направлению клеточных дифференцировок. ФБМ по своим параметрам не вызывает нагрев объекта. Поглощение излучения осуществляется несколькими типами молекул, в том числе в митохондриях, что приводит к изменению уровня АФК и синтеза АТФ. Одним из направлений применения ФБМ является заживление различных ран. Актуальность нашей работы связана с оценкой перспектив использования и определения оптимальных спектрально-дозиметрических параметров ФБМ для клеточных и тканеинженерных работ.

Цель работы — оценить влияние излучения 400 и 840 нм на процесс закрытия раневого дефекта на модели в монослое клеток.

Для оценки воздействия использовали линию МСК Asc52 telo, клетки выращивали в 6-луночных планшетах. В модели заживления раны (wound assay) формировали механический зазор в монослое, в экспериментальных лунках для 400 и 840 нм в течение 5 минут производили облучение клеток и покадровую съёмку клеточного слоя с раной в режиме фазово-контрастной микроскопии в течение 24 часов с включённой системой жизнеобеспечения. Фотографии анализировали несколькими способами с использованием компьютерных алгоритмов. В программе ilastik был обучен классификатор типа «случайный лес» (распознающий участки, занятые монослоем клеток и полностью свободные от клеток), который позволил снять маски со всех изображений клеточного слоя с раной. В дальнейшем эти маски были преобразованы в датасеты при помощи библиотеки OpenCV. В другой методике использовали matlab. Ширину зазора автоматически определяли по 946 строкам кадра, рассчитывали начальную скорость закрытия и время 50% закрытия.

При ФБМ 840 нм наблюдалась увеличение скорости миграции клеток и уменьшение времени закрытия раневого повреждения по сравнению с контрольной группой. В случае ФБМ 400 нм напротив замедление заживления раны. Полученные результаты дают предпосылки для дальнейшего исследования механизмов действия ФБМ и потенциальной возможности практического применения излучения 840 нм.

РАЗРАБОТКА ГИДРОГЕЛЕВЫХ БИОЧЕРНИЛ НА ОСНОВЕ АЛЬГИНАТА С РЕГЕНЕРАТИВНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ ДЛЯ 3D-БИОПЕЧАТИ

Величко В.В.*, Сенковенко А.М., Бикмулина П.Ю., Тимашев П.С.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)
119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*e-mail: vera.velichkon@yandex.ru

Ключевые слова: гидрогель, 3D-биопечать, альгинат, внеклеточные везикулы, факторы роста

Терапия генерализованного пародонтита, отягощенного сопутствующим иммунодефицитом, остается сложной клинической задачей из-за неспособности традиционных методов обеспечить полноценное восстановление архитектуры пародонтального комплекса и достичь стойкой ремиссии. Отсутствие эффективных методов терапии обуславливает потребность в разработке инновационных биоматериалов, способных одновременно поддерживать клеточную пролиферацию, модулировать воспаление и индуцировать направленную регенерацию и ангиогенез тканей пародонта.

Целью данной работы стала разработка гидрогелевых биочернил на основе альгината, внеклеточных везикул (ВВ), факторов роста и сфероидов, способных к регенерации тканей пародонтального комплекса и применимых в условиях 3D-биопечати.

Основным компонентом биочернил послужил 1% альгинат с добавлением фактора роста эндотелия сосудов — VEGF, и ВВ, полученных из мезенхимных стромальных клеток (МСК) пупочного канатика. В качестве клеточного компонента были использованы сфероиды из МСК десны и смешанные сфероиды из двух типов клеток (МСК десны и HUVEC — эндотелиальные клетки пупочной вены человека). Реологические свойства гидрогеля были изучены на ротационном реометре на предмет диапазона вязкоупругости, температурной зависимости и вязкости. Печать осуществляли методом FRESH (Freeform Reversible Embedding of Suspended Hydrogels, биопечать в поддерживающую среду (суспензию)) для создания сложных пористых структур, имитирующих архитектуру периодонтальной связки. На 7-е и 14-е сутки культивирования напечатанные конструкты оценивали на жизнеспособность, метаболическую и пролиферативную активность клеток с использованием тестов Alamar Blue, Live/Dead и PicoGreen.

Было установлено, что биочернила на основе 1% альгината обладают подходящими для биопечати реологическими свойствами и высокой печатаемостью, обеспечивая стабильное формирование трехмерных

конструкций. Оба вида сфероидов были успешно интегрированы в гидрогель и сохраняли высокую жизнеспособность после экструзии, в процессе культивирования, однако они демонстрировали пониженный спраутинг. Добавление VEGF и ВВ оказывало положительный эффект на метаболическую активность и жизнеспособность сфероидов и их разрастание в гидрогеле.

ПРОФИБРОТИЧЕСКОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ ИНДУЦИРУЕТ ОБРАТИМОЕ СТАРЕНИЕ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА, СОПРОВОЖДАЮЩЕЕСЯ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИМ ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕМ И ВРЕМЕННОЙ УТРАТОЙ АНТИФИБРОТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА

Виговский М.А.[1*], Басалова Н.А.[1], Дьячкова У.Д.[1], Арбатский М.С.[2], Григорьева О.А.[1], Савченко А.Р.[1], Путляева Л.В.[1], Ефименко А.Ю.[1]

[1] Центр регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10

[2] Лаборатория геропротективных технологий, Лаборатория биоинформатики и искусственного интеллекта, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)
129226, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

*e-mail: vigovskiyma@my.msu.ru

Ключевые слова: мезенхимные стромальные клетки, сенесценция, профибротическое микроокружение, метилирование ДНК

Мезенхимные стромальные клетки (МСК) участвуют в регуляции репарации тканей, в том числе через секрецию молекул в составе внеклеточных везикул (ВВ). Ранее нами было показано, что профибротическое микроокружение вызывает старение МСК жировой ткани человека, сопровождающееся изменением транскрипционного профиля и снижением антифибротического потенциала ВВ. Целью работы было охарактеризовать эпигенетические изменения МСК при развитии этого фенотипа.

Профибротическое микроокружение моделировали культивированием МСК на децеллюляризованном матриксе фибробластов в присутствии TGF-β. Развитие сенесцентного фенотипа сопровождалось увеличением доли p21+ клеток и повышением экспрессии CDKN2A (p16) в 4,3 раза. Одновременно наблюдалась активация стромальных клеток: экспрессия FAPα и ACTA2 возрастала в 2,6 и 2,1 раза соответственно. Транскриптомный анализ также показал изменение экспрессии генов, связанных с клеточным циклом, метаболизмом и регуляцией эпигенома. Анализ пространственного распределения 5mC с использованием зонда LookAtMe и LiveMIEL выявил выраженное изменение паттерна метилирования ДНК в МСК. После прекращения действия профибротического стимула и 14 суток культивирования в стандартных условиях различия с контролем сохранялись: евклидово расстояние между паттернами составляло около 12–13 ед.

ВВ МСК, культивированных в профибротических условиях, в 2–2,5 раза слабее подавляли TGF-β-индуцированную дифференцировку фибробластов в миофибробласты, чем ВВ контрольных МСК. После 14 суток культивирования в стандартных условиях доля p21+ клеток снижалась, а антифибротическая активность ВВ восстанавливалась, несмотря на сохранение отличий паттерна метилирования в аналогичных условиях.

Таким образом, профибротическое микроокружение индуцирует сенесцентный фенотип и активацию МСК, сопровождающиеся транскрипционными и эпигенетическими перестройками и обратимой утратой антифибротических свойств ВВ. Сохранение измененного паттерна метилирования после восстановления функционального фенотипа может указывать на формирование устойчивого эпигенетического следа профибротического воздействия.

Исследование выполнено при поддержке РНФ, гранты № 25-75-30005 (метилирование ДНК) и № 23-15-00198-П (клеточное старение).

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

КОМПЕНСАЦИЯ ПОТРЕБНОСТЕЙ КЛЕТОК В ЭНЕРГИИ ПРИ ЗАЩИТЕ В УСЛОВИЯХ СТРЕССА И ПРИ РЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ

Винокуров А.Ю.[1*], Погонялова М.Ю.[1], Баженов П.А.[1], Серегина Е.С.[1], Есипова Е.А.[1], Абрамов А.Ю.[1,2]

[1] Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева
302026, Орёл, Комсомольская ул., д. 95
[2] UCL Queen Square Institute of Neurology
WC1N 3BG, London, Queen Square
*e-mail: tolmach_88@mail.ru

Ключевые слова: биоэнергетика, митохондрии, субстраты дыхательной цепи, неорганический полифосфат, защита

Регенерация, связанная с восстановлением функций, ростом пролиферации, а также дифференцировкой клеток, требует много энергии. Ввиду высокой эффективности синтеза АТФ митохондрии представляются перспективной мишенью, воздействие на которую может обеспечить возрастающие энергетические потребности.

Нами показано, что применение проникающих в клетки субстратов дыхательной цепи митохондрий или их прекурсоров — никотинами и сукцината дихолина — приводит к увеличению АТФ и энергетической емкости в клетках тканей с высоким уровнем энергопотребления — скелетных мышц и мозга. Это обеспечивает увеличение жизнеспособности и восстановление функции при патологиях — саркопении, а также при гипервозбуждении нейронов и в наследственных формах нейродегенеративных заболеваний. Положительный эффект демонстрирует и проникающий в клетки белок теплового шока HSP70, который в значительной степени колокализуется с митохондриями и стимулирует биоэнергетику, обеспечивая защиту клеток мозга за счет стимулирования митофагии.

Весьма перспективным способом повышения АТФ является использование неорганического полифосфата (ПолиФ) — эндогенного полимера, содержащегося практически во всех животных тканях. Мы выявили, что ПолиФ способствует сохранению жизнеспособности клеток в стрессовых условиях, что связано с его способностью выступать в качестве альтернативного источника АТФ. При этом модуляция ферментов синтеза и расходования АТФ может быть использована для управления ПолиФ-зависимыми процессами биоэнергетики. В экспериментах на фибробластах кожи показана перспектива применения экзогенного ПолиФ в регуляции пролиферации и клеточного цикла через запуск внутриклеточного кальциевого сигнала, а также активизации митохондриальных процессов, что открывает перспективы создания материалов для повышения скорости и эффективности регенерации повреждений кожи, в том числе труднозаживающих.

Таким образом, использование субстратов и активация эндогенных механизмов могут служить элементами комплексной стратегии по стимулированию регенерационных процессов через обеспечение энергетических потребностей клеток.

Результаты получены при финансовой поддержке гранта, реализуемого в рамках Соглашения № 075-15-2025-011 от 27 февраля 2025 г.

РЕДОКС-РЕГУЛЯЦИЯ ФЕРРОПТОЗА МАКРОФАГОВ, ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ИЗ МОНОЦИТОВ, СЫВОРОТКАМИ КРОВИ

Власова И.И.[1*], Юрканова М.Д.[1], Ключерев Т.О.[1], Шевалье Д.А.[1], Кошелева Н.В.[1], Тимашев П.С.[1,2]

[1] Институт регенеративной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8
[2] Кафедра биологической химии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
105043, Москва, ул. 5-я Парковая, д. 21, стр. 1
*e-mail: vlasova_i_i@staff.sechenov.ru

Ключевые слова: макрофаги, ферроптоз, окисление липидов, антиоксиданты, оксид азота, гемоксигеназа

Макрофаги — клетки врожденного иммунитета, которые участвуют во всех стадиях воспаления и координируют процессы регенерации тканей. Ферроптоз макрофагов вовлечен в патогенез многих заболеваний,

включая нейродегенеративные процессы, воспалительные повреждения тканей, сердечно-сосудистые заболевания и другие состояния. Несмотря на активное изучение механизмов ферроптоза макрофагов, подходы к его ингибированию недостаточно разработаны. Мы изучали ферроптоз макрофагов, дифференцированных из моноцитов (MDM) в течение 8 дней в средах, содержащих разные сыворотки. В присутствии фетальной бычьей сыворотки (FBS; MDM-FBS) обработка макрофагов ингибиторами глутатионпероксидазы 4 (RSL3 или ML-162) приводила к дозозависимому накоплению лактатдегидрогеназы в культуральной среде. Гибель клеток была показана с помощью Live/Dead теста, ферроптоз клеток был подтвержден с использованием специфического ингибитора Ferrostatin-1 и флуоресцентного маркера окисления липидов BODIPY-C11. В случае культивирования MDM в среде, содержащей аутологичную сыворотку (AutS; MDM-AutS), ферроптоз в клетках не развивался, в том числе и при замене сыворотки на FBS перед добавлением RSL3. В то же время тип сыворотки не влиял на апоптоз макрофагов, индуцированный актиномицином D. Ингибирование ферроптоза в MDM-AutS нельзя объяснить исключительно антиоксидантами, присутствующими в AutS: лишь α-токоферол вызывал значимое подавление гибели MDM-FBS. Анализ qRT-PCR показал, что MDM-FBS характеризуются NRF2/FOXO3/SOD-ассоциированным профилем стресс-ответа, включая повышение экспрессии белка теплового шока гемоксигеназы-1, тогда как MDM-AutS демонстрируют более выраженную экспрессию PPARγ, PGC-1α и каталазы, что сопровождается уменьшением окислительного стресса. Мы показали, что доноры NO могут быть использованы для ингибирования ферроптоза MDM-FBS, при этом схема обработки клеток донорами NO зависит от их периода полураспада. Наше исследование подчеркивает важность условий культивирования клеток при изучении редокс-зависимых процессов, а также определяет сыворотку крови человека и доноры NO как эффективные ингибиторы ферроптоза MDM.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ, грант № 075-15-2024-640 (Сеченовский Университет).

ОСОБЕННОСТИ СЕКРЕТОРНОГО ФЕНОТИПА ДЕРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ ИХ СТИМУЛЯЦИИ ПЛАЗМОЙ, ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ, ПАЦИЕНТОВ РАЗНОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ПРОЦЕССОМ

Власова Т.И.*, Бродовская Е.П., Абелова А.П., Мадонов К.С., Власов А.П.

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва
430000, Саранск, ул. Большевистская, д. 68
*e-mail: v.t.i@bk.ru

Ключевые слова: PRP, острое воспаление, регенерация, дермальные фибробласты, старение

Введение. Перспективным методом стимуляции регенерации является PRP, однако зависимость её регенеративных свойств от возраста и клинического состояния пациентов, включая острый воспалительный процесс, требует дальнейшего изучения.

Цель работы. Исследовать влияние PRP пациентов разного возраста на динамику секреции ключевых факторов роста и цитокинов фибробластами кожи человека.

Материалы и методы. В исследование включены 40 человек, распределённых на четыре группы: пациенты с острым аппендицитом (ОА) в возрасте 30–40 лет (ОА1, n = 10) и 60–70 лет (ОА2, n = 10), а также условно здоровые (УЗ) лица соответствующих возрастных групп (УЗ1 и УЗ2, n = 10 в каждой группе). Пробы без внесения PRP — отрицательный контроль (0 (К)). PRP получали методом двухэтапного центрифугирования. В исследовании использовали культуру иммортализованных дермальных фибробластов человека hTERT-HDFa (d220). Определяли жизнеспособность и метаболическую активность клеток (МТТ-тест). Секреторную активность клеток оценивали методом ИФА белков IL-6, PAI-1, TGF-β1, VEGF, TNC в культуральной среде и белков IL-6, IL-10, TGF-β1, PAI-1, PDGF, VEGF в плазме. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы StatTech v. 4.8.8 («Статтех», Россия).

Результаты. Внесение плазмы пациентов с ОА в культуру клеток стимулировало их метаболическую активность вне зависимости от возраста донора плазмы, в отличие от плазмы УЗ доноров. Оценка секреторного ответа фибробластов: концентрация IL-6 в сериях ОА была выше, чем в сериях УЗ. Наиболее высокий уровень IL-6 отмечен в группе ОА1 и в 1,49 раза превышал показатель ОА2 (p = 0,005). Концентрация PAI-1 во всех группах существенно превышала отрицательный контроль 0 (К). В ОА2 уровень PAI-1 в 1,16 раза превышал ОА1 (p = 0,009). Концентрация VEGF в группах ОА была ниже, чем в соответствующих УЗ группах (p < 0,001). У ОА1 концентрация TGF-β1 была в 1,5 раза ниже, чем в УЗ1, а в ОА2 — в 1,62 раза выше, чем в УЗ2.

В ОА2 показатель превышал ОА1 в 1,16 раза (p = 0,021). Концентрация TNC в группах ОА была ниже УЗ; в ОА2 она была в 1,3 раза выше, чем в ОА1 (p = 0,001).

Заключение. PRP пациентов с ОА формирует изменённый секреторный ответ ДФЧ с преобладанием провоспалительных влияний вне зависимости от возраста и снижением антипролиферативных и антифибротических компонентов у молодых лиц.

ОСОБЕННОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ В УСЛОВИЯХ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА

Водякова М.А.*, Демина П.Н., Зацарный Н.Н.

Федеральный научно-клинический центр космической медицины и биологии
Федерального медико-биологического агентства
127018, Москва, ул. Сущёвский вал, д. 24

*e-mail: vod-marina@mail.ru

Ключевые слова: клеточные линии, микрогравитация, космический полет, регенеративная медицина, стандартизация

Исследование клеточных линий в условиях космического полета является перспективным направлением регенеративной и космической медицины, позволяющим изучать клеточную адаптацию к микрогравитации, радиационному воздействию, изменению механотрансдукции и стрессорным факторам изолированной среды. Такие модели имеют значение для оценки нарушений клеточного обновления, дифференцировки и регенеративного потенциала тканей. Целью исследования является обобщение особенностей применения клеточных линий в космических экспериментах.

В экспериментах реальной и моделируемой микрогравитации применяются остеобластоподобные, эндотелиальные, мезенхимальные и гемопоэтические стволовые/прогениторные клетки, а также опухолевые линии. Биологические эффекты микрогравитации может сопровождаться перестройкой цитоскелета, изменением адгезии, пролиферации, апоптоза, дифференцировки и секреторной активности. Для моделей костной ткани особое значение имеют нарушения остеогенной дифференцировки и экспрессии генов ремоделирования кости, для эндотелиальных клеток — изменения морфологии, ангиогенных и воспалительных сигналов, для стволовых клеток — сдвиги баланса самообновления, старения и регенеративного потенциала. Для опухолевых линий описано формирование трехмерных сфероидов, что позволяет рассматривать нахождение в условиях микрогравитации как модель тканевой организации и лекарственной чувствительности.

Особое значение имеет корректный выбор клеточной линии и подтверждение ее исходных характеристик. Для получения воспроизводимых результатов необходимо учитывать происхождение клеток, число пассажей, генетическую стабильность, отсутствие микробной и микоплазменной контаминации, условия криоконсервации, транспортировки и восстановления культуры. Эти требования особенно важны из-за ограниченности биоматериала, длительной подготовки и невозможности оперативной коррекции протокола.

Таким образом, исследования клеточных линий в условиях космического полета требуют сочетания современных клеточных и молекулярно-биологических методов со строгой стандартизацией, что повышает воспроизводимость данных и расширяет возможности их применения в регенеративной и космической медицине.

МАТЕРИАЛЫ С ЗАДАННОЙ ИЕРАРХИЧЕСКИ ПОРИСТОЙ СТРУКТУРОЙ НА ОСНОВЕ АЛЬГИНАТА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКТОВ

Волина Е.В.[1,2]*, Белоусова Д.И.[3], Меньшутина Н.В.[3], Акасов Р.А.[1,2], Егорова Т.В.[1,2], Абрамов А.А.[3]

[1] Медицинский университет им. Петровского
119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2
[2] Московский педагогический государственный университет
119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1, стр. 1
[3] Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева
125047, Москва, Миусская пл., д. 9

*e-mail: katherina.volina@gmail.com

Ключевые слова: иерархическая пористость, альгинатные гели, сублимационная сушка, коллаген

Материалы с заданной иерархически пористой структурой — перспективный инструмент тканевой инженерии, в т.ч. для формирования скаффолдов для регенерации сложных по своей структуре тканей, таких как кости и хрящи. Одним из полимеров, часто используемых для создания пористых скаффолдов, выступает биосовместимый и нетоксичный альгинат. Подбор условий сушки позволяет контролируемо создавать поры в структуре альгинатных гелей, однако низкая клеточная адгезия ограничивает применение этого материала в тканевой инженерии. Сорбция биоактивных добавок (коллаген, хитозан) и изменение параметров сушки позволяет управлять адгезией клеток на поверхности материала.

Целью данного исследования стал подбор оптимального состава скаффолдов на основе альгината и условий формирования открытых пор разного размера для повышения адгезии клеток.

Был предложен протокол сублимационной сушки, который позволил значительно повысить адгезионные свойства материала по сравнению со сверхкритической сушкой. С использованием мышиных фибробластов L929 и эпителиально-подобных клеток человека HOS было показано, что первичная адгезия, оцениваемая по прикреплению клеток в первые дни, повысилась на 15%, а дальнейший рост клеток — более чем на 50%, что может объясняться за счет формирования при сушке открытых пор. Был предложен этап инкубации альгинатных гелей в растворах хитозана и коллагена для повышения адгезии, при этом проведение этого этапа до сушки геля облегчало дальнейшую стерилизацию. Была показана цитосовместимость всех исследованных образцов, выживаемость клеток в экстракт-тесте составила более 75%. Наибольшие показатели адгезии клеток были получены при использовании коллагена (1% до сушки), что приводило к повышению адгезии на 15% по сравнению с хитозаном (1% до сушки).

Таким образом, был предложен метод получения альгинатных скаффолдов с высокой клеточной адгезией с помощью комбинирования сублимационной сушки и сорбции коллагена на поверхности скаффолда; наилучшие результаты были получены для альгинатного геля, инкубированного в 1% растворе коллагена до сублимационной сушки. Полученные скаффолды цитосовместимы и являются перспективной моделью для создания тканеинженерных конструктов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 26-12-00514).

ИЗМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА КУЛЬТИВИРУЕМЫХ ТОНКИХ СРЕЗОВ ЛЕГКИХ МЫШИ ПРИ МОДУЛЯЦИИ HIPPO/YAP СИГНАЛИНГА В НОРМЕ И ПРИ ФИБРОЗЕ

Воложинская А.А.[1*], Курносенко Е.С.[2], Говорова И.А.[1], Воротеляк Е.А.[1,2]

[1] Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26, стр. 1

[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, кафедра клеточной биологии и гистологии
119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

*e-mail: volozhinskayaalexsanra@mail.ru

Ключевые слова: фиброз легких, Hippo, Yap, мезенхима, вертепорфин, TRULI

Фиброз легких сопровождается нарушением структуры ткани дыхательных путей, изменением клеточного состава и накоплением внеклеточного матрикса. Важную роль в регуляции этих процессов играет Hippo-сигнальный путь и его транскрипционный кофактор Yap, регулирующий пролиферацию, дифференцировку и регенерацию ткани. Hippo-сигналинг представляет интерес для изучения механизмов клеточных перестроек при фиброзе легких. Целью работы было изучить изменение клеточного состава на модели культивируемых тонких срезов легких мыши при модуляции Hippo/YAP пути в норме и при фиброзе.

Для культивирования тонких срезов легких были использованы половозрелые мыши линии C57BL/6 в норме и при блеомицин-индуцированном фиброзе легких. Легкие заполняли 2% агарозой и нарезали на вибратоме толщиной 300 мкм. Полученные срезы легкого культивировали в течение 72 часов (оптимальное время для сохранения жизнеспособности клеток). Hippo-сигнальный путь модулировали фармакологически с помощью вертепорфина (1 мкМ) и TRULI (10 мкМ). Изменения в соотношениях клеточных популяций оценивали методом иммуногистохимии (ИГХ) и ПЦР в реальном времени.

ИГХ-анализ вывил, что при фиброзе легких снижено соотношение альвеолоцитов (АТ) 1-го типа и увеличена доля миофибробластов. Однако выраженных изменений количества Pdgfrα$^+$ клеток мезенхимы, составляющих основное микроокружение АТ-клеток, выявлено не было. Добавление вертепорфина приводило к снижению доли миофибробластов и экспрессии генов *Acta2* и *Col1a2*, а также к увеличению АТ1-клеток. Активация Yap с помощью TRULI сопровождалась снижением интенсивности флуоресценции *Pdgfrα* и тенденцией к уменьшению

количества Pdgfrα⁺ клеток, а также к снижению экспрессии гена Pdgfrα при ПЦР. Отмечалось снижение количества AT2 и AT1, при этом выраженных изменений количества базальных Krt14⁺ клеток не выявлено.

Полученные результаты показывают, что при фиброзе ингибирование Yap преимущественно затрагивает миофибробласты и не приводит к выраженному изменению количества Pdgfrα⁺ клеток. В здоровой ткани активация Yap сопровождается уменьшением популяции Pdgfrα⁺ клеток. Возможной причиной этого может быть изменение взаимодействия мезенхимы с альвеолярным эпителием, однако для определения механизма необходимы дополнительные исследования.

РНФ (проект № 21-74-30015-П).

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ АДИПОНЕКТИНОВОГО И ЛЕПТИНОВОГО ФЕНОТИПА АДИПОЦИТОВ

Волошин Н.С.*, Калинина Н.И., Волошина Е.Д., Зиновьева А.А., Бахчинян Е., Сысоева В.Ю., Чечехина Е.С., Щербакова Л.Н., Бугеренко А.Е., Кулебякин К.Ю.

Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т, 27, корп. 10

*e-mail: voloshinns@my.msu.ru

Ключевые слова: патологическое ожирение, адипогенез, адипонектин, лептин, МСК

Ожирение является ключевым фактором развития метаболического синдрома. Одним из патогенетических механизмов влияния ожирения на метаболическое здоровье является дисбаланс адипокинов: снижение отношения адипонектин/лептин. Адипонектин снижает инсулинорезистентность периферических тканей, поэтому его недостаток приводит к нарушению гомеостаза глюкозы. Лептин, действуя на головной мозг, понижает аппетит, но длительное повышение его концентрации приводит к лептинорезистентности и нарушению контроля пищевого поведения. Однако молекулярные механизмы, которые приводят к формированию жировой ткани с дисбалансом продукции адипонектина и лептина, не изучены.

Целью работы является изучение молекулярных механизмов влияния ключевых компонентов адипогенной среды (инсулина, дексаметазона, IBMX) на экспрессию и секрецию адипонектина и лептина мезенхимными стромальными клетками (МСК) в процессе адипогенной дифференцировки.

Были использованы МСК, выделенные из подкожной жировой клетчатки здоровых доноров. Оценка экспрессии и секреции адипонектина и лептина производилась методами ПЦР в реальном времени и ИФА на 14-й день адипогенной дифференцировки МСК.

Отсутствие IBMX (активатора cAMP-зависимого сигнального каскада через ингибирование фосфодиэстераз) в дифференцировочной среде меняет профиль экспрессии и секреции адипокинов: клетки экспрессируют и секретируют следовые количества адипонектина, при этом экспрессия и секреция лептина увеличивается в 10–20 раз. При этом добавление IBMX или розиглитазона — агониста PPARγ — приводит к изменению фенотипа полученных клеток: они начинают экспрессировать адипонектин. Данные ингибиторного анализа позволяют предположить, что ключевую роль в положительном эффекте IBMX на адипокиновый баланс играют белки семейства Epac.

Таким образом, определен потенциальный механизм развития дисбаланса адипокинов: для закладки функции экспрессии и секреции адипонектина в дифференцирующихся клетках необходима активация cAMP-зависимого сигнального каскада, и отсутствие его активации приводит к повышению экспрессии и секреции лептина. При этом опосредующую роль в этом эффекте играют белки семейства Epac, что открывает новые возможности для коррекции метаболических расстройств. Работа поддержана грантом РНФ 25-75-30005.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОДУКЦИИ АДИПОНЕКТИНА ЖИРОВОЙ ТКАНЬЮ

Волошина Е.Д.*, Волошин Н.С., Путляева Л.В., Кулебякин К.Ю.

Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ленинские горы, д. 1

*e-mail: Lizaannaar@yandex.ru

Ключевые слова: МСК, адипонектин, адипогенез

В 2025 году, по данным Всемирной организации здравоохранения, более 20,5 миллиона людей в мире умерло от сердечно-сосудистых заболевания (ССЗ). Около 11% всех смертей от ССЗ связаны с сахарным диабетом (СД 2). Было показано, что хроническое воспаление при метаболических расстройствах, таких как СД2 и ССЗ, коррелирует с количеством циркулирующих гормонов жировой ткани, в том числе адипонектина. Адипонектин — гормон плейотропного действия, проявляющий инсулино-сенсибилизирующее, противодиабетическое, кардио- и нейропротекторное свойства.

Большая часть циркулирующего адипонектина продуцируется клетками белой жировой ткани, которые обновляются в организме благодаря адипогенезу из мезенхимных стромальных клеток (МСК). Они способны дифференцироваться в адипогенном направлении под воздействием гормонов. Продукция адипонектина является маркером адипогенеза.

Целью данной работы является визуализация накопления клетками адипонектина в процессе дифференцировки МСК в зрелые адипоциты.

Для создания вирусных частиц была проведена трансфекция клеточной линии HEK 293T оболочечной вирусной плазмидой, упаковочной вирусной плазмидой и плазмидой, содержащей промотор адипонектина, флуоресцирующий белок GFP и ген устойчивости к пуромицину. Далее вирусные частицы были собраны и сконцентрированы на ультрацентрифуге. Из подкожной жировой клетчатки живота человека были выделены МСК, которые культивировались до получения 10% конфлюэнтности. Далее была произведена трансдукция МСК получившимися лентивирусными частицами и селекция трансдуцированных МСК в среде с пуромицином на протяжении 8 дней. После клетки дифференцировались в течении 14 дней в адипогенном направлении. Была проведена флуоресцентная микроскопия полученных адипоцитов и показана экспрессия адипонектина только отдельными клетками. Продемонстрирована корреляция между продукцией адипонектина и накоплением клетками жировых капель. Полученный метод позволит изучать механизмы продукции адипонктина, влияние внешних факторов на его экспрессию.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-75-30005.

РАНЕВОЕ ПОКРЫТИЕ НА ОСНОВЕ УГЛЕРОДНЫХ ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ И СМЕСИ ПОЛИГИДРОКСИБУТИРАТА С КЕРАТИНОМ

Волчек И.А.[1,4*], Ольхов А.А.[2,5], Пехташева Е.Л.[2], Татаринов В.Ф.[6], Аберяхимов Х.М.[3], Теряев А.С.[4]

[1] Медицинский институт непрерывного образования, Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ) 127434, Москва, Волоколамское ш., д. 11
[2] Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова 115054, Москва, Стремянный пер., д. 36
[3] Российская академия естественных наук (РАЕН) 119002, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 29/16
[4] ООО «Научно-исследовательский центр иммунологии и аллергологии». 125183, Москва, ул. Лихоборские Бугры, д. 11
[5] Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН 119991, Москва, ул. Косыгина, д. 4
[6] ООО НПП «Пироуглерод» 440072, Пензенская обл., Пенза, ул. Садовое кольцо, д. 12

*e-mail: igor.volchek@gmail.com

Ключевые слова: регенерация, раневые покрытия, углерод, полигидроксибутират, кератин

Актуальность: выбор материалов и методов конструирования критически важен для создания каркасов в тканевой инженерии.

Цель: создание раневого покрытия на базе углеродных изделий, полигидроксибутирата (ПГБ) и кератина.

Материалы и методы. Материалы: углеродные салфетки «ИнКар», ПГБ (ММ 250 тыс., Biomer®) и кератин (Lindera). Метод изготовления. Приготовлен 8% раствор ПГБ в хлороформе (60 °С) с добавлением 5% кератина. Методом электроформования созданы волокна диаметром 2–5 мкм, нанесенные на углеродную ткань. Методы оценки. Токсичность: модель подвижности сперматозоидов быка (ГОСТ 32075-2013, ГОСТ 57467-2017). Цитотоксичность, адгезия и пролиферация: культуры МСК из жировой ткани человека (МТТ-тест, секреция

ЩФ). Иммунный ответ: влияние экстрактов на мононуклеарные клетки (МНК) человека, анализ продукции интерлейкинов 2, 4, 6 и ФНО-альфа.

Результаты. Материал (как чистая салфетка, так и с ПГБ/кератином) не токсичен, обладает хорошей адгезией и поддерживает жизнеспособность МСК. В отличие от салфеток «ИнКар», новый материал показал тенденцию к стимуляции пролиферативной активности МНК и продукции цитокинов.

Вывод: разработан новый композитный материал для раневых покрытий на основе углеродной ткани, ПГБ и кератина; требуется дальнейшее изучение перспектив его применения.

ОНКОЛОГИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ЛИПОФИЛИНГА

Волченко А.А.*

Российский университет медицины Минздрава России
127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

*e-mail: mam-doctor@mail.ru

Ключевые слова: липофилинг, безопасность

Доклад посвящен онкологической безопасности применения липофилинга больным раком молочной железы.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПОДБОРА ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ РЕФРАКТЕРНЫХ ФОРМ ЛЕЙКОЗА НА ОСНОВЕ ДАННЫХ РНК-СЕКВЕНИРОВАНИЯ ЕДИНИЧНЫХ КЛЕТОК

Волчков Е.В.[1,2,3]*

[1] Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева
117998, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1
[2] Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина
125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5
[3] Научно-исследовательский институт молекулярной и клеточной медицины, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
115093, Москва, Подольское ш., д. 8

*e-mail: volchcov.egor@yandex.ru

Ключевые слова: scRNA-seq, NGS, таргетная терапия, ОМЛ, лейкоз, персонифицированная терапия

Рефрактерный острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) остается одной из наиболее сложных проблем современной гематологии. Несмотря на развитие молекулярно-генетической диагностики и внедрение таргетных препаратов, выбор терапии по-прежнему основывается преимущественно на ограниченном наборе мутационных маркеров. Однако внутриопухолевая гетерогенность и клональная эволюция приводят к формированию лекарственной устойчивости и снижению эффективности стандартных подходов. Технология РНК-секвенирования единичных клеток (scRNA-seq) позволяет исследовать транскриптом опухоли на уровне отдельных клеток и определять потенциально наиболее эффективную терапию.

С ноября 2025 года проводится пилотное исследование пациентов с рефрактерным ОМЛ. В анализ включены первые 10 пациентов из двух клинических центров: ММНКЦ им. С.П. Боткина и НМИЦ гематологии Минздрава России. Подбор терапии осуществлялся при помощи анализа данных scRNA-seq алгоритмом scTherapy. Валидация полученных результатов проводилась на клеточных культурах пациента.

У одного пациента выявлены признаки высокой пролиферативной активности и репликационного стресса, что позволило предложить комбинации препаратов, направленные на нарушение механизмов контроля клеточного цикла. У другого пациента удалось определить активацию сигнальных путей MAPK/ERK, что стало основанием для формирования терапевтической гипотезы с использованием комбинации селуметиниба и селиниксора с возможной эскалацией терапии. У пациентки с FLT3-ITD-положительным ОМЛ

и признаками клональной эволюции после нескольких линий терапии выявлена одновременная активация FLT3-зависимого и MAPK-опосредованного сигнального каскада. На основании полученных данных была предложена комбинация FLT3-ингибитора, MEK-ингибитора и венетоклакса, имевших клинический эффект. Еще у одного пациента были выявлены признаки доминирования MAPK/ERK- и JAK/STAT-сигналинга при низкой зависимости от BCL2, что позволило отказаться от венетоклакса и рекомендовать траметиниб и руксолитиниб.

Полученные результаты демонстрируют принципиальную возможность интеграции данных scRNA-seq в процесс выбора терапии у пациентов с рефрактерным и рецидивирующим ОМЛ.

ГЕНЕТИЧЕСКИ КОДИРУЕМЫЕ БИОМАТЕРИАЛЫ ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОГО ОТСЛЕЖИВАНИЯ КЛЕТОК МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Габашвили А.Н.[1]*, Макаревич П.И.[2], Никитин П.И.[3]

[1] Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3
[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10
[3] ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН»
119991, ГСП-1, Москва, ул. Вавилова, д. 38

*e-mail: gabashvili.anna@gmail.com

Ключевые слова: компартментализация, генетически кодируемые метки, инкапсулины, мультимодальное отслеживание клеток

Объект нашего исследования — бактериальные инкапсулины — высокомолекулярные, капсидоподобные комплексы, состоящие из оболочки и грузового белка внутри. Подобно вирусному капсиду, оболочка надежно защищает грузовой белок, а за счет наличия в оболочке пор создается барьер, селективно ограничивающий поступление высокомолекулярных соединений внутрь. В силу своих необычайной стабильности, отсутствия иммуногенности и токсичности, а также биодеградируемости эти уникальные структуры показали себя достойной альтернативой конвенциональным наноплатформам — инкапсулины могут быть использованы в качестве нанобиореакторов, систем направленной доставки, агентов для тераностики, зондов для микроскопии и др.

Мы сфокусировали свое внимание на применении инкапсулинов в качестве агентов для МРТ визуализации клеток млекопитающих. Наша стратегия заключается в использовании наиболее крупного из описанных инкапсулинов, изначально обнаруженного у бактерии *Quasibacillus thermotolerans* (Qt), с размером оболочки 42 нм. Поры оболочек инкапсулинов Qt образованы отрицательно заряженными аминокислотными остатками, что позволяет транспортировать ионы Fe^{2+} внутрь оболочки, где они окисляются грузовым белком-ферментом с ферроксидазной активностью до Fe^{3+} с образованием магнитных наночастиц оксида железа, имеющих Т2 контрастные свойства. Нами была создана коллекция клеточных линий со стабильной экспрессией генов инкапсулина Qt, представленная как доброкачественными (включая мезенхимные стромальные клетки грызунов и человека), так и различными злокачественными клетками. Мы также дополнили полученные клетки генами, кодирующими флуоресцентные белки/люминесцентные репортеры, что позволило использовать комплементарные метки для проведения мультимодальной визуализации клеток *in vivo* и получения взаимодополняющих данных, отражающих как локализацию клеток, так и их жизнеспособность. Полученные результаты свидетельствуют о безопасности и эффективности применения инкапсулинов в качестве МР-контрастных агентов.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

УСКОРЕНИЕ ЭПИТЕЛИЗАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ПОЛОСТИ РТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭКСТРАКТОВ *LILIUM CANDIDUM* (L.) (ЛИЛИИ БЕЛОЙ) И *HOSTA PLANTAGINEA* (LAM.) *ASCHERS* (ХОСТЫ ПОДОРОЖНИКОВОЙ)

Габбасова И.В.[1]*, Слетов А.А.[2], Идрисова А.М.[3], Рапекта С.И.[2], Слетова В.А.[3]

[1] 39 отдельный гвардейский медицинский отряд воздушно-десантных войск Министерства обороны Российской Федерации
300000, Тула, Советская ул., д. 15
[2] Пермский государственный медицинский университет им. Вагнера
614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26
[3] Научно-исследовательский Белгородский государственный университет

*e-mail: dr.gabbasova-i@yandex.ru

Ключевые слова: бисфосфонат обусловленный пародонтит, челюстные кости, золедроновая кислота, репаративная

Бисфосфонат-ассоциированный пародонтит, возникающий на фоне приема препаратов золедроновой кислоты требует особого внимания со стороны челюстно-лицевых хирургов и хирургов стоматологов. Нагрузка препаратами золедроновой кислоты чревата рядом осложнений, профилактика которых в своевременном порядке способствует отсутствию их инициации. Превентивное использование растительных компонентов, содержащих экстракты апробируемых растений позволяет сохранить целостность слизистой полости рта и свести к минимуму количество секвестрэктомий и (или) блок-резекций челюстных костей. Лилия белая и хоста подорожниковая с давних времен считаются растениями достаточно часто используемыми в народной медицине. Благодаря содержащимся в их листьях и побегах биологически активных веществ исследователи получают ангиопротективные, противовоспалительные, антиоксидантные эффекты в медикаментозных композициях, широко используемых при различных патологиях. Материалы и методы. На базе НИУ БелГУ в лабораторных условиях получали экстракты растений *Lilium Candidum* (L.) (ЛИЛИИ БЕЛОЙ) И *Hosta Plantaginea* (Lam.) *Aschers* (ХОСТЫ ПОДОРОЖНИКОВОЙ). Полученные экстракты вносили в апробируемые гелевые формы для нанесения на слизистую полости рта у 270 пациентов, принимавших препараты золедроновой кислоты. Нанесение выполняли ежедневно 2 раза в день, время экспозиции 2–5 минут, после чего прием пищи и воды ограничивали на 30 минут, для лучшей реабсорбции слизистой и во избежание снятия защитного образуемого слоя. Объективными методами исследования состояния пародонта являлись взятие БАК посева со слизистой, реополярография (определение скорости кровотока в пародонте), оценка индексов состояния кровоточивости десен. Данные исследования выполнялись непосредственно перед началом апробации, далее на 1, 3, 7, 14, 21-е сутки от начала нанесения медикаментозных композиций. Кроме определения локального статуса всем пациентам до начала применения медикаментозных композиций и в сроки соответствующие другим дополнительным методам исследования выполняли забор крови для оценки ее качественного состава, в частности по показателям аминокислотного и биохимического профиля. У всех пациентов к 7 суткам исследования БАК посев показывал отсутствие роста.

АКТИВАЦИЯ SIRT3-ЗАВИСИМОЙ МИТОФАГИИ КАК НОВЫЙ ПОДХОД УСИЛЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ММСК

Гагарина Д.Д.*

Уральский государственный медицинский университет
620000, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

*e-mail: lady.gagarinadaria@yandex.ru

Ключевые слова: митофагия, SIRT-3, ММСК, ионизирующее излучение, гемопоэз

Митофагия представляет собой фундаментальный механизм клеточного гомеостаза, обеспечивающий избирательную элиминацию дисфункциональных митохондрий. Этот процесс имеет решающее значение для предупреждения клеточного старения и развития широкого спектра заболеваний. В условиях

патологических состояний функциональный потенциал ММСК нередко снижается, что делает перспективным поиск методов целенаправленной модуляции их активности через индукцию митофагии. Особую ценность в этом направлении представляет изучение белка SIRT3 — регулятора клеточного метаболизма и стресс-ответа.

Цель — оценить эффективность трансплантации ММСК с активированной SIRT3-зависимой митофагией для восстановления гемопоэза на 21-е сутки после воздействия ионизирующего излучения.

Исследование выполнено на 40 белых мышах-самцах (8 месяцев), разделённых на 4 группы: 1 — интактные; 2 — облучение (ИИ, 5 Гр); 3 — ИИ + ММСК; 4 — ИИ + стимулированные ММСК (с активатором SIRT3 — 2-APQC). Облучение проводили на установке АГАТ-С (Co-60). ММСК выделяли из костного мозга. Для активации SIRT3 клетки инкубировали с 2APQC (10 мкМ, 24 ч). Эффективность стимуляции митофагии подтверждали методом ИФА по повышению уровней PINK1, PARKIN и LC3B. ММСК вводили через 1 час после облучения в дозе 1×10^6/мышь. На 21-е сутки оценивали миелограмму, содержание ретикулоцитов и общий анализ крови. Статистическую обработку проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Облучение снижало число миелокариоцитов в 1,3 раза относительно интактного контроля. Трансплантация ММСК обеспечивала частичное восстановление клеточности, однако наиболее выраженный эффект достигался в группе 4 (ИИ + стимулированные ММСК), где количество миелокариоцитов приближалось к интактному уровню и достоверно превышало показатели групп 2 и 3. В группе 4 отмечено увеличение эритроидных клеток до уровня интактных животных за счёт полихроматофильных нормобластов, нормализация нейтрофильного ростка, повышение лимфоцитов, а также рост ретикулоцитов на 14% относительно группы 2.

Активация SIRT3-зависимой митофагии усиливает терапевтический эффект ММСК, что проявляется восстановлением общей клеточности костного мозга, стимуляцией эритропоэза, нормализацией нейтрофильного ростка и частичной коррекцией лимфопоэза.

МЕЗЕНХИМНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ЖИРОВОГО КОМКА БИША КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ИСТОЧНИК ДЛЯ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ РОГОВИЦЫ

Гайворонская А.А.[1,2]*, Суровцева М.А.[1], Чепелева Е.В.[1], Ким И.И.[1], Бондаренко Н.А.[1], Бутикова Е.А.[1,2], Лыков А.П.[1], Повещенко О.В.[1]

[1] Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Института цитологии и генетики СО РАН
630117, Новосибирск, ул. Арбузова, д. 6

[2] Новосибирский национальный исследовательский государственный университет
630090, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2

*e-mail: an.raven@mail.ru

Ключевые слова: стволовые клетки, жировой комок Биша, клеточный пласт, кератоциты

Многообещающим источником мезенхимных стволовых клеток (МСК) для клеточной терапии роговицы является жировая ткань комка Биша (Б-МСК), которая отличается малой инвазивностью и легкодоступностью получения, общим источником происхождения с глазом (нервный гребень). Однако в литературе отсутствуют данные о их способности дифференцироваться в кератоциты. Клеточная суспензия является менее эффективной по сравнению с введением тканеинженерных конструкций, клетки которых имеют прочные межклеточные контакты и активно секретируют внеклеточный матрикс. Цель исследования — оценка способности Б-МСК в составе клеточного пласта (КП) дифференцироваться в кератоциты и поддерживать прозрачность роговицы *in vitro*.

В исследовании использовались МСК, выделенные из жировой ткани комка Биша. Сборку КП из Б-МСК (80×10^3 клеток/см^2) осуществляли в полной ростовой среде при 37 °C и 5% CO_2, с заменой среды каждые 48 часов. Дифференцировку КП на децеллюляризированной лентикуле в кератоциты проводили в селективной среде KGM в течение 21 дня при 37 °C и 5% CO_2. Экспрессию кератокана и люмикана оценивали с помощью иммуногистохимического окрашивания криосрезов. Прозрачность измеряли спектрофотометрически на длинах волн видимого света: 405, 450, 492 и 630 нм. Данные представлены в виде медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни ($p \leqslant 0{,}05$).

Полученные в течение 6 ± 2 суток КП были видны невооруженным глазом, снимались и переносились без потери целостности. Согласно полученным данным иммунофлюоресцентной окраски поперечных срезов лентикулы с КП на 21-й день дифференцировки в кератоциты была отмечена экспрессия кератокана и люмикана. При исследовании общей прозрачности оптического спектра лентикулы без КП (83 (82; 7)) и лентикулы с КП из Б-МСК (79 (79; 10)) не имели достоверных отличий между собой, что свидетельствует о способности Б-МСК в составе КП дифференцироваться в кератоциты и поддерживать прозрачность роговицы.

ЗНАЧЕНИЕ КОЛЛАГЕНА I И II ТИПОВ В РЕГЕНЕРАЦИИ СУБХОНДРАЛЬНОЙ КОСТИ ПРИ НАЧАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЯХ ГОНАРТРОЗА

Галашина Е.А.*, Белова С.В., Афанасьева Г.А.

Саратовский государственный университет им. В.И. Разумовского
410012, Саратов, ул.Большая Казачья, 112

*e-mail: koniuchienko1983@mail.ru

Ключевые слова: ранние стадии гонартроза, коллаген I и II типов

Остеоартрит (ОА) является распространенным прогрессирующим заболеванием опорно-двигательного аппарата воспалительно-дегенеративной природы, которым страдает от 150 до 250 млн человек в мире. Увеличение доли остеоартроза в общем количестве заболеваний опорно-двигательной системы связано с накоплением таких факторов риска, как рост доли лиц пожилого и старческого возраста.

В течение длительного периода наблюдений существовало представление об ОА как о заболевании, связанном с дегенеративными изменениями суставного хряща и последующим вовлечением в патологические процессы субхондральной кости.

Цель исследования — изучить процессы регенерации субхондральной кости на основании определения в сыворотке крови фрагментов коллагена I типа — С-концевых телопептидов Serum CrossLaps и уровней суточной экскреции с мочой фрагментов коллагена II типа — Urine CartiLaps CTX II.

Материалы и методы. В исследовании «случай-контроль» приняли добровольное информированное участие 60 пациентов основной группы (37 женщины и 23 мужчина) в возрасте 37–45 лет с начальными стадиями первичного гонартроза. 26 здоровых женщин и 24 мужчины той же возрастной группы составили группу контроля. Определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), концентрации С-концевых телопептидов Serum CrossLaps в сыворотке крови и уровней фрагментов коллагена II типа в моче на микропланшетном фотометре «Anthos 2020».

Результаты и их обсуждение. При проведении измерений биохимических маркеров, отражающих метаболические процессы, отмечали статистически значимые превышения: суточной экскреции Urine CartiLaps у пациентов с начальными признаками гонартроза ($p < 0,05$), уровня Serum CrossLaps в сыворотке крови ($p < 0,05$) относительно контрольных значений.

Заключение. Ранние проявления первичного гонартроза характеризуются усилением деструкции молекул коллагена как I, так и II типа, ассоциированных с интенсификацией синтеза пропептидов коллагена I типа.

ГЕНЕРАЦИЯ НЕЙРОНОВ ИЗ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ САМОКОМПЛЕМЕНТАРНЫХ АДЕНОАССОЦИИРОВАННЫХ ВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ

Галиакберова А.А.[1, 2]*, Абдельнаби М.А.К.[1,3], Дашинимаев Э.Б.[1,2,3]

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1

[2] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

[3] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9
*e-mail: adgaliakberova@gmail.com

Ключевые слова: ИПСК, дифференцировка, нейроны, AAV

Получение нейронов из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) человека *in vitro* открывает широкие возможности для моделирования нейродегенеративных заболеваний, изучения нейрогенеза и развития подходов к персонализированной терапии. Несмотря на то что современные протоколы дифференцировки успешно применяются в научных исследованиях, они часто имеют с ряд ограничений, включая продолжительность процесса дифференцировки, гетерогенность получаемых клеточных популяций и высокую стоимость. В связи с этим поиск новых стратегий генерации нейронов остается актуальной задачей.

В настоящей работе мы предложили подход к эффективному получению нейронов из ИПСК человека, основанный на использовании самокомплементарных аденоассоциированных вирусных (scAAV) векторов для доставки генов пронейральных факторов транскрипции.

Разработанный протокол состоит из трех последовательных стадий. На первом этапе одновременная трансдукция ИПСК scAAV-вектором, несущим ген фактора ASCL1, и scAAV-вектором с геном антиапоптотического белка BCL-XL приводит к образованию пролиферирующих промежуточных клеток, обладающих признаками нейральных стволовых/прогениторных клеток. На второй стадии полученные промежуточные клетки трансдуцируют scAAV-вектором с геном пронейрального фактора *NGN2* совместно с scAAV-BCL-XL, что обеспечивает их конверсию в нейрональные культуры. Третий этап включает функциональное созревание нейронов в культуре.

Нейрональный фенотип дифференцированных клеток верифицирован методами иммуноцитохимии и ОТ-ПЦР в реальном времени. Электрофизиологические исследования с использованием техники patch-clamp подтвердили функциональную зрелость полученных нейронов.

Таким образом, применение scAAV-векторов для доставки пронейральных факторов транскрипции представляет собой эффективную стратегию дифференцировки ИПСК человека в нейроны. В перспективе планируется оптимизация протокола для направленной генерации специфических подтипов нейронов, в том числе дофаминергических и ГАМКергических популяций.

Данная работа финансировалось грантом РНФ № 26-75-10029.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕГЕНЕРИРУЮЩЕЙ ПЕЧЕНИ АКОМИСА (*ACOMYS CAHIRINUS*) И МЫШИ (*MUS MUSCULUS*) С ПОМОЩЬЮ ТРАНСКРИПТОМИКИ ЕДИНИЧНЫХ КЛЕТОК

Ганцова Е.А.[1,2]*, Пузанов Г.А.[1], Соболева А.Г.[1,2], Вишнякова П.А.[1], Ельчанинов А.В.[1,2]

[1] НИИ молекулярной и клеточной медицины, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва
[2] Национальный исследовательский центр хирургии имени академика П.Г. Петровского, Москва
*e-mail: gantsova@mail.ru

Ключевые слова: регенерация, печень, иглистая мышь, акомис, макрофаги, клетки Купфера

Acomys cahirinus — перспективная модель в регенеративной биологии: в отличие от классических лабораторных мышей, они способны восстанавливать разные ткани без фиброза и выраженного воспаления. У иглистой мыши подтверждена регенерация кожи, ушных тканей, скелетных и сердечных мышц, почек, спинного мозга и других структур с сохранением исходной функции органов. Регенеративные процессы у *A. cahirinus* связаны с активацией специфических сигнальных путей (Wnt, MAPK, Bmp и др.) и особым профилем экспрессии генов и белков, в том числе снижающих воспаление и препятствующих рубцеванию. При этом печень акомиса изучена слабо, несмотря на высокий регенеративный потенциал органа у млекопитающих. Поэтому раскрытие молекулярных механизмов регенерации у акомиса, в том числе в печени, остаётся важной исследовательской задачей. На модели восстановления печени после резекции была проведен сравнительный анализ транскриптома единичных клеток двух видов. После резекции 40% печени, у животных

забирали печень через сроки 1, 3 и 7 суток выделяли суспензию клеток и анализировали ее с помощью РНК-секвенирования единичных клеток по протоколу 10x Genomics. По результатам биоинформатической обработки данных анализ транскриптомов единичных клеток показал, что, в отличие от мыши, у акомиса сохраняется большее количество гепатоцитов и холангиоцитов после операции. Пропорция иммунных клеток у акомиса непрерывно растет к 7-му дню после резекции, в отличие от мыши, количество нейтрофилов, базофилов и моноцитов (мигрирующих и воспалительных) у акомиса растет к 7-му дню. Количество пролиферирующих клеток Купфера растёт к 3-м суткам у акомиса. Среди клеток Купфера выделяются несколько подтипов — гемостатические, которые связаны с активацией тромбоцитов; мигрирующие с активацией тирозинкиназ и ионных каналов; метаболические и фагоцитирующие, в них активируются гены антиген-презентации. Несмотря на общий рост лимфоидного компартмента, абсолютная доля B- и T-клеток у акомиса на протяжении всей регенерации остается более низкой, чем у мыши. Дополнительно обнаружили, что восстановление относительной массы печени к 7-м суткам после резекции происходит у обоих видов, достигая показателей интактного органа, что показывает регенеративную способность печени *A. cahirinus*.

Работа поддержана грантом РНФ № 25-24-00040.

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ *NOTCH3*, *CCN2* И *ACTA2* В МОНОКУЛЬТУРАХ И ПРИ СОКУЛЬТИВИРОВАНИИ ЛЕГОЧНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПУПОЧНОЙ ВЕНЫ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ СТИМУЛЯЦИИ TGF-β

Гашимова Д.Р.[1*], Басович Л.С.[1,2], Моисеева О.М.[1], Малашичева А.Б.[2], Докшин П.М.[1,2]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
[2] Институт цитологии РАН
194064, Санкт- Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
*e-mail: gashimova.diana17@yandex.ru

Ключевые слова: фиброз, TGF-β, миофибробластическая дифференцировка, сокультивирование, *ACTA2, CCN2, NOTCH3*

Ключевым эффектором фиброза является TGF-β, индуцирующий дифференцировку фибробластов и экспрессию профибротических генов. Эндотелий чаще рассматривается как регулятор активации фибробластов, но его влияние при прямом контакте охарактеризовано недостаточно.

Целью работы стало сравнение экспрессии профибротических генов *ACTA2, CCN2* и *NOTCH3* в культурах легочных фибробластов (ЛФ) и эндотелиальных клеток пупочной вены человека (ЭКПВ), а также в условиях их совместного культивирования при стимуляции TGF-β.

ЛФ и ЭКПВ высевали по 150 000 клеток. Через 24 ч ЛФ переводили на среду с 0,5% FBS, ЭКПВ — на стандартную. Через 48 ч ЭКПВ добавляли к ЛФ (1:1). Культуры делили на контроль и группы с TGF-β (10 и 30 нг/мл). Через 96 ч после внесения TGF-β оценили уровень мРНК методом ОТ-кПЦР. Относительную экспрессию рассчитали методом 2–ΔΔCt, нормируя на GAPDH.

В ЛФ при индукции TGF-β экспрессия *ACTA2* возросла почти в 12 раз, *CCN2* — в 4,5–5 раз, *NOTCH3* — в 1,5–1,8 раза. В совместной культуре ЛФ/ЭКПВ уровень *ACTA2* был в 9–26 раз ниже, чем в стимулированных ЛФ, а экспрессия *NOTCH3* не превышала уровня нестимулированных ЛФ. Индукция CCN2 в ЛФ/ЭКПВ сохранялась: при 30 нг/мл превышала 10 нг/мл примерно вдвое. В ЭКПВ *ACTA2* и *NOTCH3* находились на низком уровне и не возрастали при стимуляции, тогда как экспрессия *CCN2* превышала в ЛФ почти в 2 раза.

Таким образом, влияние эндотелия на миофибробластическую дифференцировку ЛФ носит избирательный характер: при прямом контакте с ЭКПВ подавляются не все компоненты профибротической программы, что обусловливает необходимость дальнейшего изучения лежащих в основе механизмов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 26-15-00311, https://rscf.ru/project/26-15-00311/.

ВЛИЯНИЕ РЕЗОЛВИНА Д1 В УСЛОВИЯХ ИНДУЦИРОВАННОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА ГЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ, ПОЛУЧЕННЫЕ ИЗ ИПСК ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Герасимова Т.П.[1]*, Степаненко Е.А.[1], Побережный Д.Ю.[1], Новосадова Л.В.[2], Еремеев А.В.[1,3], Ненашева В.В.[1], Новосадова Е.В.[1]

[1] Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина
119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а
[2] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1
[3] Центр «Генетическое репрограммирование и генная терапия», Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина
119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а

*e-mail: ger.tp@mail.ru

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нейровоспаление, липидные медиаторы разрешения воспаления, резолвин Д1

При болезни Паркинсона (БП) формируется дисбаланс между воспалением и процессом его разрешения. В связи с этим специализированные липидные медиаторы разрешения воспаления, в том числе резолвины (Rv), представляют значительный интерес как потенциальные терапевтические средства для коррекции нейровоспаления при БП. Показано, что глиальные клетки с мутациями в гене *PARK2* имеют более воспалительный статус, а также экспрессируют рецепторы к RvD1 как на транскрипционном, так и на белковом уровнях. Мы провели исследование влияния RvD1 на глиальные клетки, полученные из иПСК пациента с БП с мутацией в гене *PARK2* (БП_глия) в сравнении с глией, полученной от здорового донора (ЗД_глия), в условиях воспаления.

Анализ с помощью ПЦР в реальном времени и ИФА показал, что при стимуляции TNF-α (10 нг/мл) в БП_глии, так же как и в клетках ЗД, активировалась экспрессия воспалительных генов *IL6*, *IL1B* и *NFKB1* и многократно возрастал синтез белка IL6. При этом, в отличие от ЗД_глии, в глиальной культуре с мутацией снижался уровень экспрессии генов, кодирующих нейротрофические факторы BDNF и GDNF.

В БП_глии одновременное с TNF-α добавление RvD1 (20 нг/мл) через 48 часов снижало уровень экспрессии как провоспалительных генов *IL1B*, *NFKB1* и *RELA*, так и нейротрофического фактора BDNF. При условии преинкубации клеточной культуры с RvD1 за 24 ч перед внесением TNF-α, действие тестируемого вещества было другим: активировались все исследуемые гены (*IL6*, *NFKB1*, *RELA*, *GDNF*, *BDNF*), однако продукция белка IL6 статистически не изменялась с тенденцией к снижению. Кроме того, по результатам MTT-теста RvD1 значимо повышал метаболическую активность клеток.

Таким образом, влияние RvD1 на глиальные клетки с мутацией в гене *PARK2* в условиях воспаления может быть благоприятным в режиме преинкубации (при его профилактическом использовании). В этом случае RvD1 поддерживает экспрессию генов *IL6* и *IL1B* через канонический путь NFκB, то есть не блокирует иммунный ответ в глиальных клетках, но при этом тормозит трансляцию воспалительного белка IL6, повышает метаболическую активность клеток и усиливает в них экспрессию генов нейротрофических факторов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2030 годы, соглашение № 075-15-2025-518).

ВЛИЯНИЕ БЕССЫВОРОТОЧНОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ НА ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ АКТИВНОСТЬ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРОИЗВОДНЫХ НЕРВНОГО ГРЕБНЯ

Гетманова Т.Е.[1]*, Диденко Н.Н.[1], Адешелидзе С.Р.[1,2]

[1] Ставропольский государственный медицинский университет
355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310
[2] ООО “Секретом АСК”
355004, Ставрополь, пер. Крупской, д. 29, кв. 884

*e-mail: tgetmanova734@gmail.com

Ключевые слова: стволовые клетки, нервный гребень, бессывороточное культивирование, пролиферация

Стволовые клетки производные нервного гребня (NCSCs) взрослого организма являются перспективным клеточным источником для регенеративной медицины благодаря высокой пластичности и способности к дифференцировке в клетки эктодермального и мезодермального происхождения. Однако стандартные протоколы культивирования предполагают использование сыворотки животного происхождения, что создает риски иммуногенности и передачи патогенов. Переход на бессывороточные среды — необходимое условие для создания клинически релевантных продуктов. Цель — сравнительная оценка пролиферативной активности и морфологии первичных культур NCSCs мыши в среде с сывороткой и в бессывороточной среде с FGF-2 и B27.

NCSCs выделены из тканей челюстно-лицевой области эмбрионов мышей C57BL/6 механической диссоциацией без ферментов. Культивировали в двух условиях: DMEM с 10% FBS и антибиотиками; бессывороточная DMEM — с низкой концентрацией глюкозы, FGF-2 (20 нг/мл) и B27 — без антибиотиков. Пролиферацию оценивали на 3, 5 и 7-е сутки MTT-тестом и подсчётом клеток на автоматическом счетчике Luna-FL с окраской трипановым синим. Морфологию анализировали фазово-контрастной микроскопией. Статистический анализ — *t*-критерий Стьюдента.

В бессывороточной среде NCSCs сохраняют веретеновидную морфологию и формируют монослой, сопоставимый с контролем. На 3-и сутки различий в пролиферации нет ($p > 0,05$). На 7-е сутки отмечено снижение прироста клеточной массы на 18% ($p < 0,05$) при жизнеспособности 92%. Отсутствие антибиотиков не приводило к контаминации. Добавление FGF-2 и B27 обеспечивало пролиферацию, достаточную для получения клеточной массы для кондиционирования.

Бессывороточное культивирование NCSCs с FGF-2 и B27 — жизнеспособная альтернатива стандартным протоколам. Несмотря на умеренное снижение темпа пролиферации, подход обеспечивает получение минимально манипулированных клеток. Оптимизация концентраций ростовых факторов может повысить пролиферацию до уровня контроля. Данные служат основой для разработки протоколов получения секретома NCSCs.

Работа выполнена при поддержке ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» в рамках программы «Студенческий стартап» ФП «Платформа университетского технологического предпринимательства» (Заявка № СтС-413871).

РАЗРАБОТКА БМКП ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ КОЖНЫХ РАН

Гилевич И.В.[1,2]*, Ираклионова Н.С.[1], Чернованова В.Р.[1], Коломийцева Е.А.[1], Богданов С.Б.[1, 2]

[1] Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского
350086, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167
[2] Кубанский государственный медицинский университет
350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4
*e-mail: giliv@list.ru

Ключевые слова: биомедицинский клеточный продукт, дермальные фибробласты, стабильность, хранение

Разработка биомедицинского клеточного продукта (БМКП) для лечения ожоговых повреждений и хронических ран кожного покрова является перспективным подходом. Ключевым фактором эффективности клеточной терапии выступает жизнеспособность и функциональная активность клеток в составе готового препарата. Поэтому важным этапом при разработке является определение стабильности клеточного продукта при хранении как критического параметра, определяющего его клиническую применимость и безопасность.

Целью работы стало оценить влияние различных условий хранения (температура, ресуспендирующий раствор, время) на морфофункциональные характеристики БМКП на основе дермальных фибробластов человека.

Для этого исследование было проведено на лицензированной площадке по производству БМКП на трёх линиях дермальных фибробластов. Клетки хранили в виде суспензии в четырёх растворах: полная питательная среда (ДМЕМ + 10% FBS), 0,9% NaCl, 0,9% NaCl с 10% альбумином, 0,9% NaCl с 10% гидроэтилкрахмалом (ГЭК). Образцы инкубировали при +4 и +22 °C в течение 6, 12, 24 и 36 часов. Функциональную активность оценивали методами подсчёта клеток, XTT-теста, ИФА (секреция медиаторов), проточной цитометрии и иммуноцитохимии. Безопасность контролировали LAL-тестом.

Все линии имели характерный фенотип: $CD90^+$ (99,4%), $CD73^+$ (99,2%), $CD105^+$ (99,1%), $CD34^-$ (0,09%). Все клетки были позитивно окрашены виментином, что в дополнение к фенотипированию подтверждало природу

происхождения фибробластов. Хранение при +4 °C в 0,9% NaCl в течение 24 ч обеспечивало сохранность > 75% клеток с высокой метаболической и секреторной активностью. Другие растворы поддерживали жизнеспособность лишь 12–24 ч с выраженным снижением функций. При +22 °C только раствор ГЭК позволял сохранить клетки в течение 12 ч; более длительное хранение приводило к трёхкратному снижению их числа. Эндотоксины отсутствовали во всех образцах.

Таким образом, оптимальными условиями хранения готового БМКП являются +4 °C и 0,9% NaCl, обеспечивающие сохранность клеток до 24 ч. Эти данные могут быть использованы для разработки регламента хранения клеточного продукта перед клиническим применением.

ТРАНСЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛЕТОЧНОГО ПРЕПАРАТА НА МОДЕЛИ ПРИМАТОВ

Гилевич И.В.[1,2*], Поляков И.С.[1,2], Порханов В.А.[1,2], Орлов С.В.[3]

[1] Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского
350086, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167
[2] Кубанский государственный медицинский университет
350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4
[3] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Курчатовский комплекс медицинской приматологии
354376, Сочи, с. Весёлое, ул. Академика Лапина, д. 177
*e-mail: giliv@list.ru

Ключевые слова: клеточный препарат, дермальные фибробласты, лизат тромбоцитов, бронхиальный свищ

Бронхиальные свищи — редкое жизнеугрожающее осложнение после пневмонэктомии, характеризующееся высокой летальностью, развитием эмпиемы плевры и пневмонии единственного легкого. Клеточная терапия, стимулирующая неоангиогенез и регенеративные процессы, представляет перспективный подход к улучшению заживления культи бронха.

Нами был разработан клеточный препарат на основе дермальных фибробластов человека и лизата тромбоцитов. Для оценки влияния клеточного препарата на ткань верхних дыхательных путей были проведены экспериментальные работы на нечеловекообразных приматах, 22 самца *Papio anubis* (средний возраст 11,6 ± 5,0 года). У животных была выполнена пневмонэктомия с формированием культи главного бронха. Были сформированы 2 группы животных: опытная (введение клеточного препарата) и контрольная (0,9% NaCl). Клеточный препарат состоял из ксеногенных дермальных фибробластов человека (6 млн клеток в 2 мл) и аутологичного лизата тромбоцитов (2 мл). Препараты вводили в края бронха после формирования культи. Животных выводили из эксперимента на 7, 14, 21-е сутки и 6-м месяце. Проводили ИФА-анализ периферической крови и гистологическое исследование бронхиальной ткани.

В опытной группе на 7-е сутки в подслизистом слое были обнаружены участки пролиферирующих клеток (Ki-67+, позитивные по виментину, $CD68^-$, $CD15^-$, $CD31^-$) и ускоренный синтез коллагена с формированием незрелой рубцовой ткани, краевая эпителизация. В контрольной группе лимфо-макрофагальная инфильтрация и нарушение микроциркуляции сохранялись до 14-х суток. К 14-м суткам в опытной группе сформировалась рубцовая ткань с дифференцированным эпителием, в контроле — только к 21-м суткам. Через 6 месяцев в обеих группах был восстановленный эпителий, без признаков нарушений. ИФА-анализ показал раннее снижение провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-6, IL-10, MMP-2) и повышение VEGF и PDGF в опытной группе. Не зафиксировано инфекционных осложнений, летальности, аллергических и токсических реакций.

Таким образом, клеточный препарат безопасен, не вызывает воспалительной реакции и ускоряет регенерацию культи бронха у приматов. Полученные данные могут быть использованы для дальнейшей оценки эффективности клеточного препарата для лечения трофических нарушений бронхиального дерева, таких как бронхиальные свищи.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

РАЗРАБОТКА И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОЗРАЧНЫХ КОЛЛАГЕНОВЫХ МЕМБРАН ДЛЯ ИНТРАСТРОМАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ КЕРАТОКОНУСА

Гилязова А.Н.*, Истранова Е.В., Тимашев П.С., Антошин А.А.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)
119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*e-mail: gilyazova_a_n@staff.sechenov.ru

Ключевые слова: коллаген, искусственная роговица, регенеративная медицина, электрофоретическое осаждение

Кератоконус – прогрессирующее дегенеративное заболевание роговицы, обусловленное её истончением и изменением формы. При тяжёлых стадиях заболевания единственным решением является пересадка роговицы. Однако из-за дефицита донорской роговицы лишь 1 из 70 пациентов получает трансплантацию.

В связи с этим актуальным направлением тканевой инженерии является разработка биоматериалов, позволяющих сохранить собственную роговицу пациента.

Целью исследования являлось создание прозрачной мембраны на основе коллагена I типа, сопоставимой по физико-химическим и оптическим свойствам с нативной роговицей.

Раствор коллагена I типа получали методом ферментативного гидролиза пепсином, после чего мембраны формировали методом электрофоретического осаждения. Оптические свойства оценивали методом спектрофотометрии на анализаторе Multiskan SkyHigh (Thermo Fisher Scientific, США) при длине волны 530 нм (n = 3). Механические свойства определяли после 30-минутной инкубации в фосфатно-солевом буфере с помощью системы Mach-1 v500csst (Biomomentum Inc., Канада). Биосовместимость *in vitro* оценивали методом экстракционной цитотоксичности на культуре фибробластов человека 977hTert. Исследование *in vivo* проводили при подкожной имплантации мембран крысам Wistar (n = 12) с забором ткани на 7, 14, 28 и 90-е сутки.

Светопропускание мембран превышало 85%, модуль упругости составлял не менее 1,5 МПа. В экспериментах *in vitro* мембраны не оказывали цитотоксического действия. На 7–14-е сутки отмечалась клеточная инфильтрация, интенсивность которой снижалась к 28 суткам. Разрыхление структуры и резорбция полученных коллагеновых мембран имели преимущественно зональный характер. Через 90 суток наблюдалась полная резорбция имплантатов с их замещением волокнистой соединительной тканью. Структура окружающих тканей соответствовала норме, дистрофические изменения отсутствовали, лимфомакрофагальная инфильтрация была слабой.

Таким образом, полученные прозрачные коллагеновые мембраны сочетали высокое светопропускание, механическую прочность, отсутствие цитотоксичности и признаков выраженной воспалительной реакции при подкожной имплантации. Результаты указывают на высокую биосовместимость имплантата и перспективность его применения для лечения кератоконуса.

M-CSF СТИМУЛИРУЕТ ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ ПРОАНГИОГЕННЫХ VEGFR2$^+$CD34$^-$CD14$^-$ КЛЕТОК ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Гладковская М.В.[1,2]*, Чумакова С.П.[1], Уразова О.И.[2], Шипулин В.М.[3], Андреев С.Л.[3]

[1] Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта
236041, Калининград, ул. Александра Невского, д. 14
[2] Сибирский государственный медицинский университет
634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2
[3] НИИ кардиологии — филиал ФГБНУ «Томский национальный
исследовательский медицинский центр РАН»
634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а

*e-mail: gladkovskay0@gmail.com

Ключевые слова: ишемическая кардиомиопатия, ангиогенез, моноциты, макрофагальный колониестимулирующий фактор

При ишемии VEGF-A стимулирует эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК), предшественниками которых являются клетки $VEGFR2^+CD34^-CD14^-$, а маркер CD34 экспрессируется позже [Шевелева О.Н. и соавт., 2024]. В тканях дифференцировка ЭПК идет в присутствии стромальных клеток, секретирующих M-CSF. Цель: оценить влияние M-CSF на численность $VEGFR2^+CD34^-CD14^-$ клеток в культуре мононуклеаров крови при ишемической болезни сердца (ИБС), осложненной кардиомиопатией (ИКМП) и без таковой.

В исследование вошло 22 больных ИБС (11 с ИКМП и 11 без таковой), а также 10 здоровых доноров. Выделенные путем иммуномагнитной сепарации по CD14 и CD34 («RWD Life Scince Co., Ltd», Германия), мононуклеары крови культивировали 6 сут в условиях 5% CO_2 в полной питательной среде с M-CSF (50 нг/мл) и без него. Затем определяли долю (в %) $VEGFR2^+CD34^-CD14^-$ и $VEGFR2^+$моноцитов ($VEGFR2^+CD34\text{-}CD14^+$) методом проточной цитофлуориметрии (антитела CD14-FITC, CD34-PE, VEGFR2-APC «Wester Technology Co., LTD», Китай), принимая за 100% все клетки, положительные по VEGFR2. Для сравнительного анализа использовали критерии Манна — Уитни и Вилкоксона. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Доля всех $VEGFR2^+$ и $VEGFR2^+CD34^-CD14^-$ клеток после культивирования мононуклеаров с M-CSF у больных ИБС без кардиомиопатии не изменялась относительной контроля, как и у здоровых лиц (1,63 [0,92; 3,28] % и 27,96 [23,67; 89,11]×10^{-2}% соответственно), и была сопоставимой между группами в обеих пробах. При ИКМП, напротив, доля всех $VEGFR2^+$ и $VEGFR2^+CD34^-CD14^-$ клеток под действием M-CSF возрастала соответственно: в 2,3 раза (до 4,66 [2,34; 5,13] %, $p = 0,033$) и в 1,9 раза (до 220,64 [163,22; 320,50]×10^{-2}%, $p = 0,041$); еще в нативной культуре численность $VEGFR2^+CD34^-CD14^-$ клеток была выше уровня здоровых лиц (114,16 [163,22; 320,50]×10^{-2}%, $p = 0,048$). Количество $VEGFR2^+$ моноцитов под влиянием M-CSF не изменялось у всех обследуемых и было сопоставимым между группами в обеих пробах (26,56 [23,17; 31,86]×10^{-2}%).

ИКМП связано с избыточной спонтанной дифференцировкой $VEGFR2^+CD34^-CD14^-$ клеток в культуре мононуклеаров, которая под действием M-CSF еще более нарастает при накоплении всех $VEGFR2^+$ клеток, что при ИБС без кардиомиопатии отсутствует. Дифференцировка $VEGFR2^+$ моноцитов не изменяется в присутствии M-CSF как в норме, так и при ИБС.

РОЛЬ TGF-β В САМООРГАНИЗАЦИИ И КОНТРАКЦИИ КЛЕТОЧНЫХ ПЛАСТОВ ИЗ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Глазьева В.С.[1*], Водопетова М.А.[1], Макаревич П.И.[1,2], Александрушкина Н.А.[1,2]

[1] Лаборатория медицинской биоинженерии, Центр регенеративной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова 119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10

[2] Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова 121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

*e-mail: glazievavalentina@mail.ru

Ключевые слова: клеточные пласты, альфа-гладкомышечный актин, трансформирующий фактор роста-бета

Мезенхимные стромальные клетки (МСК) способны спонтанно формировать клеточные пласты (КП) — многослойные конструкции, содержащие собственный внеклеточный матрикс (ВКМ) и сохраняющие межклеточные взаимодействия. Формирование КП включает клеточную конденсацию, перестройку цитоскелета и накопление ВКМ — процессы, участвующие и в формировании стромального компартмента регенерирующей ткани. Поэтому КП могут рассматриваться как редуцированная экспериментальная система для изучения отдельных механизмов стромальной самоорганизации.

Целью работы было определить роль TGF-β1-сигналинга в ранней самоорганизации и поздней контракции КП. Пласты формировали из нескольких культур МСК, различающихся по исходной экспрессии α-гладкомышечного актина (α-ГМА) и способности к спонтанной контракции. TGF-β1 добавляли с 1, 4 и 9 суток после формирования пласта; в параллельных экспериментах использовали ингибитор рецептора TGF-β. Динамику формирования КП и сроки контракции оценивали при длительном прижизненном наблюдении.

Воздействие TGF-β1 с первых суток изменяло характер сборки пласта и приводило к увеличению числа очагов повышенной клеточной плотности. Ингибирование рецептора TGF-β вызывало противоположный эффект, что указывает на участие этого пути в ранней пространственной организации КП. При этом позднее добавление TGF-β1 не ускоряло контракцию уже сформированных пластов. Способность культур к контракции также однозначно не определялась экспрессией α-ГМА.

Полученные результаты позволяют разделить формирование КП на функционально различимые этапы: раннюю TGF-β1-зависимую пространственную самоорганизацию клеток и позднюю контракцию сформированной конструкции. Последняя, вероятно, определяется дополнительными клеточными или матрикс-зависимыми

механизмами. КП могут служить экспериментальной системой для исследования механизмов пространственной организации стромальных клеток и формирования тканеподобных структур *in vitro*.

Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова.

ВЛИЯНИЕ МОДУЛЯЦИИ HIPPO-СИГНАЛИНГА НА ЭПИТЕЛИО-МЕЗЕНХИМНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ОРГАНОИДАХ ЛЕГКИХ МЫШИ В НОРМЕ И ПРИ ФИБРОЗЕ

Говорова И.А.[1*], Новикова Ю.А.[1], Степанова А.В.[1], Сабиров М.С.[1], Намаканова О.А.[2], Воротеляк Е.А.[1,3]

[1] Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26
[2] Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта
119991, Москва, ул. Вавилова, д. 32
[3] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
кафедра клеточной биологии и гистологии
119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12
*e-mail: ischenko.i.a@gmail.com

Ключевые слова: органоиды легких, Hippo, Yap, эпителио-мезенхимные взаимодействия, TRULI, вертепорфин

Hippo/Yap-сигналинг играет важную роль в регенерации и поддержании клеточного гомеостаза легких. Yap-опосредованная дифференцировка фибробластов в миофибробласты характерна для фиброза, тогда как в альвеолярном эпителии Yap инициирует восстановление. В контексте исследования регуляторных механизмов регенерации ткани легких при фиброзе актуальным представляется исследование клеточно-специфической роли Hippo/Yap-сигналинга в различных типах клеток легких. Механизмы взаимной регуляции мезенхимы и эпителия легких в норме и при фиброзе, включая роль Hippo/Yap, изучены недостаточно. В работе исследовали влияние фармакологической модуляции Yap на клеточный состав бронхоальвеолярных органоидов мыши в норме и при фиброзе.

Клеточную суспензию, полученную из легких мышей линии C57Bl/6 (норма и ЛПС-индуцированный фиброз) смешивали с матригелем (1:1) и культивировали 14 сут во вставках 0,4 мкм в среде DMEM/F-12 с добавками. Модуляторы Hippo: вертепорфин (1 мкМ) и TRULI (10 мкМ). Проведены ИЦХ, ПЦР и scRNA-seq.

На основе экспрессии маркерных генов выявлены кластеры альвеолярного (АЭ) и бронхиолярного эпителия (БЭ), мезенхимы (МК), макрофагов. Доля БЭ, кроме реснитчатых клеток, снижается, а МК и АЭ возрастает. Воздействие TRULI на здоровые легкие приводит к уменьшению доли АЭ, МК и возрастанию доли БЭ. При фиброзе TRULI не изменяет клеточное соотношение. В БЭ были определены субпопуляции реснитчатых, бокаловидных, Клара, базальных клеток и клетки бронхоальвеолярного стволового эпителия. В АЭ выделены альвеолоциты (АТ) 1-го и 2-го типа. В МК Pdgfra+ альвеолярные фибробласты (фб), гладкомышечные, перициты, липофб, адвентициальные фб, гипоксические фб, Wt1+ клетки и провоспалительные миофб. В АЭ активация Yap вызывала сокращение АТ2 и их дифференцировку в АТ1. В МК активация Yap снижала долю Pdgfrα+ клеток. При фиброзе доля МК росла в контроле и при TRULI за счет миофб. Анализ межклеточных взаимодействий выявил повышение числа значимых лиганд-рецепторных пар при добавлении TRULI между эпителием и мезенхимой в норме и снижение межклеточных взаимодействий при фиброзе.

Показана клеточная специфичность Hippo-пути при фиброзе легких, его модуляция меняет клеточный профиль органоидов в норме и патологии, что важно для разработки терапии.

Финансовая поддержка РНФ (проект № 21-74-30015-П).

РЕГУЛЯЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕГЕНЕРАЦИИ НЕРВА С ПОМОЩЬЮ L-АРГИНИНА

Головачева У.Е.*, Маковская А.М., Пильщикова К.А.

Ярославский государственный медицинский университет
150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5
*e-mail: tsiganovauliana@mail.ru

Ключевые слова: ацетилхолинэстераза, основной белок миелина, g-отношение, L-аргинин, нейлон, nNOS

Актуальность. Доказана положительная роль оксида азота (NO) в восстановлении нерва. В данной работе донором NO являлся L-аргинин.

Научная новизна: были созданы нити (нейлон 8/0) с адгезией L-аргинина (Патент RU 2 862 759 C1).

Цель: исследовать влияние L-аргинина на восстановление нерва после повреждения.

Материалы и методы. Крысам-самцам линии Вистар выполнялся микрохирургический шов седалищного нерва. Животные были разделены на 2 группы: контрольную (шов обычной нитью) и экспериментальную (модифицированной нитью) — по 15 крыс в каждой. Дистальный участок нерва исследовался на 7, 14 и 28-е сутки после операции на поперечных срезах с помощью метода Карновского — Рутс на ацетилхолинэстеразу (АХЭ), а также иммуногистохимическим методом на основной белок миелина (MBP), нейрональную NO-синтазу (nNOS). Зону шва использовали для оценки площади инфильтрата/рубца вокруг нити. Позитивные волокна на АХЭ оценивали в программе ImageJ в шт/мм^2. Для оценки состояния миелиновых оболочек использовали программу MyelTracer (v1.3.1). Замерялись g-отношение (g-ratio) и процент ремиелинизированных волокон на единицу площади.

Результаты и обсуждение. На 7-е сутки в контроле выше АХЭ+ аксоны (0,0278 против 0,0253), ниже g-отношение (0,39 против 0,46, на 15%), меньше миелинизация (33,53% против 44,59%, $p < 0,05$), вдвое больше инфильтрат, меньше nNOS+ (8,04% против 6,30%).

К 14 суткам АХЭ+ снизились в контроле на 50%, в опыте на 17%; g-отношение в контроле выросло на 22%, в опыте снизилось на 24%; миелинизация в контроле выросла, в опыте снизилась (54,38% против 29,71%, $p < 0,05$); инфильтрат в опыте вырос вдвое; nNOS+ в контроле снизился на 17%.

К 28 суткам АХЭ+ не изменились, в опыте выше на 31%; миелинизация — 53,10% (контроль) и 72,19% (опыт); g-отношение выросло в обеих группах (0,54 и 0,52); рубец уменьшился на 21% и 52%, минимален в опыте; nNOS+ преобладал в опыте.

Корреляции: АХЭ+ прямо связаны с миелинизацией; под влиянием L-аргинина регенерация аксонов обратна g-отношению, прямо связана с экспрессией nNOS; ремиелинизация обратна рубцу, АХЭ+ и nNOS; g-отношение обратно АХЭ+ и рубцу.

Вывод: L-аргинин оказывает положительное влияние на восстановление аксонов и миелинизацию нервных волокон при повреждении, уменьшая рубец вокруг нити, активируя nNO-синтазу, изменяя качество миелинизации уже с 7-х суток наблюдения.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ШОВНЫХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НЕРВА

Головачева У.Е.*, Маковская А.М., Пильщикова К.А.

Ярославский государственный медицинский университет
150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

*e-mail: tsiganovauliana@mail.ru

Ключевые слова: шов нерва, полипропилен, диклофенак натрия, L-аргинин, бета-тубулин-3

Актуальность. Основной проблемой при восстановлении нерва после травмы является формирование рубцовой ткани, приводящее к развитию невром и блокированию прорастания волокон. Арахидоновая кислота и оксид азота (NO) играют ключевую роль в процессе регенерации нервной ткани.

Цель: оценить влияние полипропиленовой нити 8/0 и ее модификаций с адгезией диклофенака и L-аргинина на восстановление нерва после повреждения.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 48 крысах-самцах. Животные были разделены на контрольную, группу с НПВС и группу с аргинином. После операции микрохирургического шва седалищного нерва выполнялся забор зоны шва и дистального участка нерва на 7, 14 и 28-е сутки. Проводилась окраска срезов на выявление зон инфильтрата/рубца вокруг нити с помощью гематоксилин-эозина, аксоны (реакция на бета-тубулин-3 — Tub) и миелиновые оболочки (реакция на основной белок миелина — MBP). В программе ImageJ оценивали позитивные волокна на Tub и MBP (ед/мм^2), зону инфильтрата/рубца вокруг нити (мкм^2).

Результаты и обсуждение: На 7-е сутки в группе с аргинином сохранялись аксоны как в зоне шва, так и в дистальном участке; в группе с НПВС — только в зоне шва; в контрольной группе они отсутствовали. Во всех группах наблюдались продукты распада миелина. Площадь инфильтрата вокруг нити в обеих экспериментальных группах была достоверно меньше, чем в контрольной группе (до 1,5 раза).

На 14-е сутки в зоне шва нерва всех групп отмечалось увеличение численной плотности позитивных аксонов, в дистальном участке наибольший показатель отмечен в группе с НПВС (критерий Манна — Уитни, $p < 0,05$). Миелинизация началась во всех группах, но в контрольной группе имелось наибольшее количество волокон.

Особенности экспрессии маркеров сочетались с максимальной площадью инфильтрата в контрольной группе и с минимальной — в группе с аргинином.

На 28-е сутки наблюдались выраженная регенерация аксонов и миелиновых оболочек в группе с НПВС; в группе с аргинином восстановление происходило медленнее; в контрольной группе показатели регенерации были самыми низкими. Площадь рубца вокруг нитей с адгезией была ниже по сравнению с контролем в 2 раза.

Вывод: модифицированные шовные материалы с адгезией диклофенака и L-аргинина способствуют восстановлению нервных волокон, улучшая как прорастание аксонов, так и их миелинизацию.

ПРОЕКТИРОВАНИЕ И РАСЧЕТНО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТОТИПА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО БИОПОДОБНОГО ПРОТЕЗА МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА

Головкин Н.А.[1*], Крупнин А.Е.[1,2], Побежимов В.В.[1], Антипова К.Г.[1,3]

[1] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1
[2] Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана
105005, Москва, ул. 2-я Бауманская, д. 5
[3] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9

*e-mail: golovkinnikita012@gmail.com

Ключевые слова: межпозвонковый диск, пульпозное ядро, фиброзное кольцо, 3D-печать, термополиуретан

Тотальная артропластика позвоночника на сегодняшний день является наиболее эффективной стратегией лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний межпозвонкового диска (МПД). Однако коммерческие протезы обладают рядом ограничений, связанных с избыточной жесткостью, отсутствием персонализации и морфологического подобия компонентам МПД и неспособностью воспроизвести кривую деформирования нативной ткани. Многообещающей альтернативой выступают аддитивные технологии, поскольку позволяют имитировать слоистую морфологию фиброзного кольца. В сочетании с функциональным замещением пульпозного ядра с помощью синтетических гидрогелей, такой подход позволяет одновременно удовлетворить критерию персонализации и обеспечить анатомическое и биомеханическое соответствие человеческому МПД.

В данной работе предложен и реализован подход к проектированию и изготовлению прототипа биоподобного прототипа протеза МПД, представленного фиброзным кольцом из термополиуретана (ТПУ) и фантомом пульпозного ядра из полиакриламидного геля. Прототип фиброзного кольца изготовлен с помощью 3D-печати в цилиндрической системе координат и представляет собой набор слоистых концентрических колец с укладкой волокон, соответствующей структуре нативной ткани поясничного диска. Проведены механические испытания образцов из гидрогеля и гибридных имплантатов на статическое и циклическое сжатие в физиологическом диапазоне нагрузок, показано соответствие их упруго-гистерезисные свойств интактному диску. Выполнена валидация кривых нагружения прототипов и нативной ткани по известным литературным данным, продемонстрирована принципиальная способность прототипа с биоподобной укладкой волокон воспроизвести интактную кривую человеческого МПД на всем диапазоне деформирования. Разработана и верифицирована конечно-элементная модель фиброзного кольца и биоподобного прототипа, учитывающая слоистую композиционную структуру и контактное взаимодействие каркаса из ТПУ и гидрогелевого фантома. Работа проведена в рамках выполнения государственного задания НИЦ «Курчатовский институт».

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ СЕКРЕТОМА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ НА РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ КОЖНОЙ РАНЫ

Головнева Е.С.[1*], Тахавиев Р.В.[2], Тахавиева Т.С.[2]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
[2] Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России
454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

*e-mail: micron30@mail.ru

Ключевые слова: секретом, мезенхимальные стволовые клетки, кожная рана, регенерация

Комплексная и быстрая регенерация кожной раны возможна лишь в условиях слаженной работы всех клеток — участников данного процесса, начиная от клеток иммунной системы, сосудистых клеток и заканчивая фибробластами и кератиноцитами. Секретом стволовых клеток является источником целого ряда биологически активных соединений — регуляторов репаративных процессов, в том числе факторов роста, ферментов, аминокислот, гормонов и гормоноподобных пептидных веществ. В представленной работе исследованы ответные реакции клеточных популяций кожной раны в ответ на введение биорепаранта «ReQ50» (Южная Корея), содержащего секретом мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани.

Моделировали травму кожи у крыс методом панч-биопсии. Затем, на 7, 10, 15, 20, 25-е сутки после моделирования инъекционно вводили препарат «ReQ50». Морфологические и иммуногистохимические показатели оценивали на 14, 21, 28, 45-е сутки после моделирования повреждения, данные анализировались с использованием методов непараметрической статистики. Обработка результатов эксперимента показала, что у животных с травмой кожи после применения ReQ50 по сравнению крысами без применения препарата выявлено увеличение количества Ki-67$^+$ клеток эпидермиса и дермы, увеличение плотности расположения COL1A1$^+$ клеток дермы, отражающее активацию процессов образования и перестройки коллагенового матрикса, наблюдался рост количества VEGF-позитивных клеток дермы, при этом также росла площадь ядер и плотность расположения макрофагов (CD68$^+$). Плотность расположения p53-позитивных клеток на фоне введения препарата не менялась. Наблюдаемые эффекты зависели от срока наблюдения и кратности применения препарата.

Полученные данные свидетельствуют о наличии комплексного влияния ReQ50 на пролиферативный, синтетический, иммунный и ангиогенный потенциал клеточных популяций при репаративных процессах в коже.

ВАСКУЛЯРИЗОВАННЫЙ НАДКОСТНИЧНЫЙ ЛОСКУТ КАК ЕДИНСТВЕННОЕ ВВЕДЕННОЕ БИОЛОГИЧЕСКОЕ СОДЕРЖИМОЕ КАМЕРЫ ИНДУЦИРОВАННОЙ МЕМБРАНЫ: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА МОДЕЛИ КРИТИЧЕСКОГО ДЕФЕКТА ЛУЧЕВОЙ КОСТИ КРОЛИКА

Голубев И.О.*, Ковалев А.В.

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова
127299, Москва, ул. Приорова, д. 10

*e-mail: kovalyov1@mail.ru

Ключевые слова: регенерация кости, надкостница, техника Masquelet, васкуляризованный лоскут, кролик

Успех техники Masquelet зависит от свойств индуцированной мембраны и губчатого костного аутотрансплантата — основного остеогенного субстрата, забор которого травматичен. Васкуляризованный надкостничный лоскут несет остеогенные клетки камбиального слоя и собственное кровоснабжение, но его самостоятельный остеогенный потенциал не изучен. Цель — оценить, формируется ли костный регенерат в камере индуцированной мембраны, заполненной только несвободным надкостничным лоскутом на сосудистой ножке.

На 12 кроликах формировали сегментарный дефект лучевой кости длиной 1,5 см. Фрагменты стабилизировали пластиной, в дефект помещали цементный спейсер. Через 4 недели спейсер удаляли, в образованную камеру заводили лоскут надкостницы на сосудистой ножке, перемещенный с локтевой кости; губчатый костный аутотрансплантат не применяли. Через 12 недель животных выводили из эксперимента. Регенерат оценивали методами микроКТ и гистологии.

По данным микроКТ у всех 12 животных в полости камеры выявлено развитие минерализованной ткани, гистологически соответствовавшей костному регенерату разной степени зрелости. Ее объем составил 50–120 мм^3 (медиана 90). Регенерат располагался в пределах камеры и частично замещал объем дефекта, частично сращивая отломки кости.

Костный регенерат в камере индуцированной мембраны сформировался при единственном введенном биологическом компоненте — васкуляризованном надкостничном лоскуте, без губчатого костного аутотрансплантата. Камера мембраны выступает регенеративной нишей, потенцирующей остеогенез. Без групп сравнения нельзя судить о равноценности лоскута аутотрансплантату и разделить вклад лоскута и мембраны; необходимы контролируемые исследования.

Исследование выполнено в рамках государственного задания Минздрава России № 124040100044-6.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

РАЗРАБОТКА ПРОТОТИПА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО МНОГОКОМПОНЕНТНОГО КЛЕТОЧНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ТЕРАПИИ ПАТОЛОГИЙ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

Голубинская П.А.[1]*, Ручко Е.С.[1], Печерицына С.А.[1], Цыганова А.С.[1], Сергунова В.А.[2], Кандрашина С.С.[2], Сидоров В.С.[1], Рагозин А.О.[1], Еремеев А.В.[1]

[1] Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина
119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а
[2] Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского
107031, Москва, Петровка, д. 25, стр. 2
*e-mail: polinapigeon@gmail.com

Ключевые слова: хондроциты, МСК, макрофаги, воспаление, остеоартрит

Из-за снижения пролиферативной активности и изменения фенотипа аутологичные хондроциты пациента часто невозможно использовать для получения препаратов для лечения заболеваний суставов. Альтернативой могут быть производные индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) (Wu C.L., 2021). Добавление в клеточный имплантат компонентов с противовоспалительными свойствами способно снизить провоспалительный фон в ткани. В работе использовали хондроциты (из хряща или ИПСК), мезенхимальные стромальные клетки (МСК) из жировой ткани и макрофагоподобные клетки (из линии THP-1). Получали сфероиды разного состава, оценивали стабильность фенотипа и механические свойства.

Хондроциты выделяли из биоптата хряща пациентов с гонартрозом или коксартрозом, часть линий подвергали де- и редифференцировке (Kutaish H., 2022). ИПСК дифференцировали в хондрогенном направлении (Еремеев А.В., 2022). Качество клеточных линий оценивали с помощью ИЦХ, ПЦР и проточной цитометрии. Механические свойства сфероидов из различных комбинаций: хондроцитов (в т.ч. де/редифференцированных), производных ИПСК, смеси ХЦ + МСК, МСК + макрофаги, а также всех трёх типов клеток изучали с помощью атомно-силовой микроскопии. ИГХ окрашивание использовали для оценки качества сфероидов, ИФА — для измерения IL-10 и IL-1β в кондиционированной среде.

Подобранное нами оптимальное соотношение клеток в сфероиде (ХЦ + МСК, ХЦ + МСК+макрофаги) обеспечивает стабильность структур при культивировании в динамических условиях без потери фенотипа клеток. В среде от сфероидов с ХЦ + МСК + макрофаги отмечено повышение IL-10, указывающее на противовоспалительное действие. По механическим параметрам наиболее прочными (после нативного хряща и хондроцитарных сфероидов) оказались сфероиды из нативных ХЦ, дедифференцированных ХЦ, дифференцированных из ИПСК в комбинации с МСК, а также МСК + макрофаги. Кроме того, модуль упругости сфероидов повышался с течением времени культивирования.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 26-15-00127.

РОЛЬ PGC-1α В МОДУЛЯЦИИ ГИСТОГЕНЕЗА И РЕГЕНЕРАЦИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА

Голубцова Н.Н.*, Субботкин А.С., Петрова А.С., Федоров И.М., Гунин А.Г.

Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова
428015, Чебоксары, Московский пр-т, д. 45
*e-mail: golubnata@list.ru

Ключевые слова: PGC-1α, TIGER, кожа, дерма, соединительная ткань, гистогенез, регенерация

В процессе антенатального гистогенеза соединительной ткани кожи человека PGC-1α является критическим модулятором клеточной дифференцировки, процесса, тесно связанного с функцией митохондрий и энергетическим гомеостазом. Клеточная дифференцировка позволяет мезенхимальным стволовым клеткам развиваться в специализированные фибробласты дермы со специфическими функциями и способствует новообразованию внеклеточного матрикса соединительной ткани. В постнатальный период функция митохондрий оказывает глубокое влияние на процесс физиологического старения, а PGC-1 коактивируют факторы транскрипции, такие как PPAR, NRF и др., которые регулируют экспрессию генов, участвующих

в митохондриальном биогенезе, окислительном стрессе и энергетическом метаболизме. Мы допустили, что PGC-1α-сигналинг вовлечен в регуляцию синтетической активности фибробластов дермы при старении, а значит может быть частью регуляторных механизмов возраст-ассоциированных изменений регенерации соединительной ткани. Цель исследования состояла в определении стратегической роли регуляторного пути PGC-1α в формировании и восстановлении соединительной ткани дермы в онтогенезе человека. Аутоптаты кожи плодов от 20 недель до рождения, мужчин и женщин от рождения до 100 лет, полученные при патолого-анатомическом исследовании из нижней части передней поверхности шеи, были разделены на шесть возрастных групп и подвергнуты иммуногистохимическому определению целевых белков: PGC-1α и TIGER. Также определяли общую численность и долю пролиферирующих фибробластов от 20-недельного плодного до столетнего возраста. В результате проделанной работы можно утверждать, что численность фибробластов и их пролиферация максимально снижаются до 40-летнего возраста. Уменьшение экспрессии PGC-1α с возрастом приводит к митохондриальной дисфункции и накоплению АФК. Определены возрастные интервалы и корреляционные зависимости экспрессии PGC-1α, TIGER, численности и пролиферации фибробластов дермы, которые дают основание предполагать, что метаболический путь в фибробластах соединительной ткани кожи с возрастом, по всей видимости, переключается на альтернативный пентозофосфатный. Это изменяет функциональность фибробластов, что в итоге влияет на состав внеклеточного матрикса дермы.

КОМПОЗИТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ МЕТАКРИЛИРОВАННОГО ПОЛИКАПРОЛАКТОНА ДЛЯ СТЕРЕОЛИТОГРАФИЧЕСКОЙ ПЕЧАТИ СКАФФОЛДОВ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Голубчиков Д.О.[1,2]*, Самофалов П.С.[1], Шуленков А.А.[1], Леонтьев Н.В.[1,2], Евдокимов П.В.[1,2], Путляев В.И.[1,2]

[1] Химический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

[2] Факультет наук о материалах, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 73

*e-mail: golubchikovdo@my.msu.ru

Ключевые слова: аддитивные технологии, стереолитография, поликапролактон, инженерия костной ткани, композиты

Рост числа травм костной ткани, требующих хирургического вмешательства, определяет интерес к разработке материалов нового поколения для регенеративной медицины. Ключевым требованием к ним является не только заполнение дефекта, но и вовлечение имплантата в естественный процесс ремоделирования кости — контролируемая биорезорбция, а также остеокондуктивность и персонализированная архитектура скаффолда. Аддитивные технологии реализуют эту задачу за счет высокого разрешения и контроля архитектуры, воспроизводящей форму дефекта. В разрезе данной задачи особый интерес представляют композитные материалы на основе полиэфиров. Для изделий на основе немодифицированного поликапролактона (ПКЛ) также рассматривается альтернативный подход — 3D-печать форм из водорастворимой сульфатной керамики с низкотемпературным литьём под давлением, без химической модификации полимера. Для задач стереолитографии исходный ПКЛ не подходит, так как не обладает фотоотверждаемостью, что требует введения метакрилатных концевых групп с получением метакрилированного ПКЛ (ПКЛМА). Немаловажным фактором является также и то, что для повышения остеогенного потенциала скаффолдов также вводился наполнитель — аморфный фосфат кальция (АФК), который обладает высокой растворимостью.

Целью работы являлась разработка фотоотверждаемого композита на основе ПКЛМА и АФК для изготовления персонализированных костных скаффолдов.

Был осуществлен синтез ПКЛМА, направленный синтез и модификация частиц АФК как наполнителя, получены фотополимеризуемые композиции с различным содержанием минеральной фазы. Изучены реологические и фотополимеризационные свойства фотосуспензий, структура и свойства напечатанных скаффолдов и механические характеристики композитов, а также оценена их биосовместимость.

Разработанный подход открывает возможность создания нового класса фотоотверждаемых композитов на основе поликапролактона для персонализированных скаффолдов регенерации костной ткани.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 23-79-10103-П.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ФОРМИРОВАНИЕ ПОКРЫТИЙ С АНТИРЕЗОРБТИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ НА ТИТАНОВЫХ ИМПЛАНТАТАХ

Голышева А.А.[1,2]*, Белов Е.А.[1], Манжуло И.В.[3], Пономаренко А.И.[3], Надараиа К.В.[1]

[1] Институт химии Дальневосточного отделения РАН
690022, Владивосток, пр-т 100-летия Владивостока, д. 159
[2] Дальневосточный федеральный университет
690922, Владивосток, остров Русский, п. Аякс, д. 10
[3] Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского Дальневосточного отделения РАН
690041, Владивосток, ул. Пальчевского, д. 17

*e-mail: anastasiagolysheva2003@gmail.com

Ключевые слова: титановые импланты, ПЭО, кальций-фосфатные покрытия, бисфосфонаты, остеопороз

Остеопороз является наиболее распространенным метаболическим заболеванием костной системы. Ведущими причинами его развития являются возрастные изменения и длительный прием глюкокортикостероидов. Прогрессирующее течение заболевания сопровождается нарушением костного ремоделирования со снижением минеральной плотности костной ткани, что приводит к повышению её хрупкости и развитию остеопоротических переломов. Установка фиксирующих имплантационных конструкций при этом не влияет на первопричину их возникновения, что обусловливает необходимость разработки имплантационных материалов, обладающих остеоиндуктивными и антирезорбтивными свойствами.

Перспективным подходом к решению данной задачи является создание имплантатов с кальций-фосфатным покрытием, сформированным методом ПЭО, с включенными биоактивными веществами. В качестве биоактивных компонентов рассматривались бисфосфонаты, это препараты с доказанной антирезорбтивной активностью, применяемые в современной медицинской практике при лечении остеопороза.

В данной работе нами была осуществлена поверхностная модификация образцов из технически чистого титана ВТ1-00 методом ПЭО с последующим введением бисфосфонатов в составе гибридного слоя, полученного полимеризацией дофамина. Методами РФА, СЭМ, ЭДС и РФЭС установлено, что базовое покрытие содержит гидроксиапатит, а его развитая пористая морфология сохраняется после нанесения гибридного слоя; присутствие азота и углерода на поверхности подтверждает иммобилизацию органических компонентов. Кроме того, исследовано цитотоксическое действие веществ, высвобождающихся из образцов в культуральную среду, на культуру макрофагов мыши RAW264.7. По результатам MTS-теста экстракты не проявили цитотоксического действия, метаболическая активность клеток не уступала контрольному уровню, а для образцов с покрытиями превышала его.

Таким образом, на поверхности образцов титана ВТ1-00 успешно сформированы кальций-фосфатные покрытия с гибридным полимерсодержащим слоем. Их биосовместимость и антирезорбтивный потенциал бисфосфонатов делают перспективным применение таких покрытий в имплантатах при остеопорозе.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-13-00329-П, https://rscf.ru/project/23-13-00329-П/.

КОСТНЫЕ ЦЕМЕНТЫ В СИСТЕМЕ ФОСФАТЫ КАЛЬЦИЯ — ФОСФАТЫ МАГНИЯ С ВОЗМОЖНОСТЬЮ БИОВИЗУАЛИЗАЦИИ

Гольдберг М.А.[1]*, Крохичева П.А.[1], Хайрутдинова Д.Р.[1], Фомин А.С.[1], Ахмедова С.А.[2], Кирсанова В.А.[2], Свиридова И.К.[2], Сергеева Н.С.[2], Комлев В.С.[1]

[1] Институт металлургии и материаловедения им. А. А. Байкова РАН
119991, Москва, Ленинский пр-т, д. 49
[2] Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена,
филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России
125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3

*e-mail: naiv.syper@gmail.com

Ключевые слова: цементы, фосфаты кальция — магния, гадолиний, европий, биовизуализация, тераностика

Разработка новых стратегий в технологиях замещения костной ткани представляет собой в настоящее время значительную проблему. Создание материалов с возможностью биовизуализации — это относительно новая задача, которая способна обеспечить мониторинг в послеоперационном периоде с точки зрения стабильности имплантированного биоматериала, его интеграции с костными клетками, а также формирования и ремоделирования новой костной ткани для повышения эффективности материалов для замещения костной ткани. Такой подход может обеспечить наблюдение за резорбцией имплантированного материала с точки зрения неоваскуляризации и образования новой кости и может служить перспективным методом для улучшения нашего понимания основных процессов восстановления паци-ента. Для придания возможности биовизуализации в резорбируемые кальций-магний-фосфатные цементы можно вводить редкоземельные элементы, которые способны придать материалам уникальные свойства. В работе рассмотрена возможность биовизуализации по средством введения в состав костного цемента ионов гадолиния для контроля их магнитных свойств, а также разработки цементов, содержащих в своем составе ионы европия для обеспечения люминесценции. Продемонстрировано, что гадолиний-содержащие цементы способны визуализироваться методами магниторезонансной томографии, также они обеспечивают повышение контрастности при изучении методом компьютерной микротомографии. Введение европия в цементную систему позволило обеспечить яркое излучение при воздействии света с длиной волны 395 нм. Разработанные цементные системы продемонстрировали высокие механические свойства, оптимальное время схватывания, достаточно высокую кинетику растворимости, наличие антибактериальной активности в отношении грамотрицтельных бактерий штамма *E. coli*. Составы характеризовались отсутствием острой цитотоксичности в отношении клеточной линии MG-63. Разработанные костные цементы в системе фосфаты кальция — фосфаты магния способны стать эффективной платформой для разработки материалов для инженерии костной ткани с возможностью использования подходов тераностики.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 23-63-10056.

ДЕФИЦИТ УРОКИНАЗНОГО РЕЦЕПТОРА (uPAR) ПРИВОДИТ К ИЗМЕНЕНИЮ СЕКРЕТОМА КЛЕТОК КАРДИОСФЕР, СНИЖЕНИЮ АНГИОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК И ИНДУКЦИИ ИХ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ В НАПРАВЛЕНИИ МИОФИБРОБЛАСТОВ

Гольцева Ю.Д.*, Белоглазова И.Б., Парфенова Е.В., Дергилев К.В.

Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.И. Чазова
121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

*e-mail: ydgoltseva@cardio.ru

Ключевые слова: uPAR, кардиосферы, фиброз, эндотелиальные клетки, секретом

Несмотря на успехи в лечении сердечной недостаточности, фиброз и микрососудистая дисфункция остаются нерешенными проблемами, во многом из-за непонимания паракринных взаимодействий между стромой и эндотелием. Мы предположили, что в регуляцию паракринной коммуникации вовлечен урокиназный рецептор (uPAR), дефицит которого связан с развитием фиброза миокарда и микрососудистой дисфункции у мышей.

Цель работы — охарактеризовать изменения секретома клеток кардиосфер (ККС) при дефиците uPAR и оценить его влияние на ангиогенные свойства эндотелиальных клеток (ЭК) и их дифференцировку в миофибробласты.

В качестве стромальных клеток сердца нами были использованы ККС. ККС получали методом эксплантной культуры из сердец мышей Wt и uPAR-/- с последующей сборкой/разборкой сфероидов и культивировали в среде IMDM с 20% ФСТ и 1% пенициллина-стрептомицина. Иммунофенотип анализировали проточной цитометрией. Секретом собирали через 48 часов в бессывороточной среде, профиль факторов оценивали набором ProteomeProfiler antibody array (R&D). Функциональное влияние секретома изучали на ЭК, выделенных из легких Wt мышей иммуномагнитной селекцией по CD31 (Miltenyi). Ангиогенный потенциал ЭК оценивали по образованию трубочек на Матригеле. Дифференцировку ЭК оценивали после 48 ч обработки секретомом по окрашиванию фаллоидином (Invitrogen) и антителами к α-SMA (Abcam).

Установлено, что иммунофенотип (CD105, CD90 и Sca-1) ККС не различался между Wt и uPAR-/-. При дефиците uPAR выявлено разнонаправленное изменение секретома: повышение VEGF и IGFBP-2, снижение MCP-1, ангиогенина, пролиферина и PIGF, увеличение антиангиогенных тромбоспондина-2 и Serpin F1, а также рост

индукторов эндотелиально-мезенхимального перехода — IGFBP-2 и PDGF. Секретом uPAR-/- ККС вызывал снижение суммарной длины трубочек и числа узлов ветвления ЭК по сравнению Wt, а также приводил к появлению F-актин+/SMA+ миофибробластов в культуре ЭК.

Таким образом, дефицит uPAR приводит к дисбалансу секретома СКС, запуская антиангиогенный ответ ЭК и их дифференцировку в миофибробласты. Полученные данные позволяют рассматривать uPAR как важный паракринный регулятор, а его дефицит — как фактор, способствующий изменению фенотипа ЭК.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 23-15-00540-П).

МОДУЛЯЦИЯ АДИПОГЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КАК ПОДХОД К ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Горбатовская Е.Е.[1,2]*, Слесарева Т.А.[1,2], Груздева О.В.[1,2]

[1] Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, Кемерово, бульвар имени Академика Л.С. Барбараша, д. 6
[2] Кемеровский государственный медицинский университет
650056, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
*e-mail: eugenia.tarasowa@yandex.ru

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, эпикардиальная жировая ткань, адипогенез, метформин

Дисфункция эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ), ассоциированная с изменением адипогенного потенциала мезенхимальных стволовых клеток (МСК), играет ключевую роль в патогенезе ССЗ. Метформин потенциально модулирует дифференцировку МСК, однако его влияние на адипогенез МСК ЭЖТ остаётся малоизученным. В связи с этим целью настоящей работы явилась оценка эффектов метформина в концентрациях 10, 50 и 100 мкмоль/л на адипогенный потенциал МСК ЭЖТ у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и аортальным стенозом (АС).

Материалы и методы. В исследование включено 20 пациентов с ИБС и 20 пациентов с АС. ЭЖТ получали в ходе открытых хирургических вмешательств — аортокоронарного шунтирования или коррекции клапанного порока. Выделение МСК из ЭЖТ осуществляли в асептических условиях по стандартизированным протоколам. Для индукции адипогенной дифференцировки МСК ЭЖТ использовали коммерческую среду. Клетки культивировали в нативных условиях и с добавлением метформина. На 3, 15 и 21-е сутки дифференцировки оценивали уровень мРНК ADIPOQ, LEP, LEPR1 методом полимеразной цепной реакции, концентрацию адипонектина, лептина и его рецептора методом иммуноферментного анализа. Накопление липидных капель подтверждали окрашиванием Oil Red O. Статистическая обработка данных проведена «Statistica 12».

Результаты. Установлено, что уже на этапе адипогенеза у пациентов с ИБС формировалась дисфункция ЭЖТ, проявляющаяся гиперэкспрессией и гиперсекрецией лептина на фоне достоверного снижения продукции адипонектина и рецептора лептина. Указанные изменения достигали максимума к 21-м суткам и статистически значимо отличались от показателей пациентов с АС. Метформин в концентрациях 10 и 50 мкмоль/л дозозависимо уменьшал аккумуляцию липидных капель в обеих группах. В то же время воздействие метформина в концентрации 100 мкмоль/л сопровождался индукцией апоптоза. На 15-е и 21-е сутки адипогенеза добавление метформина в концентрациях 10 и 50 мкмоль/л оказывало модулирующее влияние на клетки пациентов с ИБС, которое характеризовалось дозозависимым снижением продукции лептина и повышением экспрессии и секреции адипонектина и рецептора лептина.

Заключение. Таким образом, модуляция адипогенеза МСК ЭЖТ метформином обосновывает его как перспективное патогенетическое средство при ИБС.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПРАЙМИРОВАНИИ

Горностаева А.Н.*, Матвеева Д.К., Андреева Е.Р.

Институт медико-биологических проблем РАН
123007, Москва, Хорошевское ш., д. 76а
*e-mail: HindIII@yandex.ru

Ключевые слова: внеклеточный матрикс, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, иммуномодуляция, прекондиционирование

Внеклеточный матрикс (ВКМ) является перспективным инструментом для биоинженерии и регенеративной медицины. ВКМ, полученный от культивируемых клеток, обладает рядом преимуществ, например, более низкой иммуногенностью и возможностью кастомизации. Основными продуцентами ВКМ выступают мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (МСК). Широко применяется прекондиционирование МСК, в частности, праймирование провоспалительными цитокинами, при котором повышается продукция МСК факторов роста, иммунорегуляторных молекул, что приводит к улучшению их репаративных свойств.

Целью исследования было получить ВКМ от провоспалительно праймированных МСК и изучить его иммуномодуляторный потенциал.

МСК праймировали провоспалительными ИФН-γ, ФНО-α, ИЛ1-β в течение 3, 7, 10 суток, культивировали до 14 суток и получали образцы децеллюляризированного ВКМ. Для проверки иммуногенности к образцам добавляли интактные мононуклеары периферической крови (МНК), а для оценки его иммуносупрессивных свойств — МНК, активированные фитогемагглютинином (ФГА), и сокультивировали 72 часа.

ВКМ не влиял на жизнеспособность ФГА-МНК и поддерживал интактные МНК. ВКМ не вызывал спонтанной активации нестимулированных МНК. Более того, поздняя активация Т-клеток и уровень активационного рецептора ЕК NKG2D уменьшались. Эффект усиливался прямо пропорционально времени праймирования МСК.

При культивировании ФГА-МНК на ВКМ активация ЕК и Т-клеток снижалась. Фенотип моноцитов сдвигался в сторону противовоспалительного. Эффекты возрастали прямопропорционально времени праймирования. В кондиционированной среде увеличивалась концентрация противовоспалительного ИЛ-10 и снижалась — провоспалительных ИЛ-1α и ИФН-γ.

ВКМ не вызывал спонтанной пролиферации интактных МНК. Пролиферативная активность ФГА-МНК снижалась.

Таким образом, ВКМ от МСК не вызывает иммунного ответа со стороны интактных иммуноцитов и обладает выраженными иммуносупрессивными свойствами, которые могут усиливаться при праймировании МСК. Эти данные вносят существенный вклад в протоколы получения ВКМ с модифицированными свойствами для нужд регенеративной медицины и биотехнологии. Исследование репаративного потенциала такого ВКМ является целью дальнейших исследований.

Работа выполнена при поддержке РНФ № 26-75-10122.

ХЕЛИДОНОВАЯ КИСЛОТА КАК ВОЗМОЖНЫЙ ИНГИБИТОР CSNK2A2

Горохова А.В.*, Насибов Т.Ф., Бразовский К.С., Хлусов И.А.

Сибирский государственный медицинский университет
634050, Томск, Московский тракт, д. 2
*e-mail: a.gorokhova3062@gmail.com

Ключевые слова: молекулярный докинг, молекулярная динамика, биоинформатический анализ

Хелидоновая кислота (ХК) — малая молекула, демонстрирующая остеогенные свойства (Miroshnichenko et al., 2022). Целью работы стал поиск и прогнозирование *in silico* таргетных молекул, активность которых модулируется ХК. Влияние ХК на транскриптом оценивали в DIGEP-Pred 2.0, после чего проводили восходящий анализ алгоритмом VIPER с базой CollecTRI; значимость обогащения транскрипционных факторов (ТФ) принимали

при $p < 0,05$. Методом norm_FGSEA (PROGENy) оценивали изменение активности 14 основных сигнальных путей (СП): Hypoxia, Androgen, Estrogen, EGFR, JAK-STAT, MAPK, NFκB, p53, PI3K, TGF-β, TNF-α, VEGF, WNT, Trail при $p < 0,05$. Регуляторные сети, лежащие в основе наблюдаемых изменений, реконструировали с помощью алгоритма CARNIVAL. Хемоинформатический блок включал загрузку ХК из PubChem и белков из PDB, визуализацию и редактирование в PyMOL, молекулярный докинг в AMDock и моделирование динамики (100 нс) в GROMACS 2025 с расчетом свободной энергии связывания методом MM/PBSA. Обработку данных проводили на языке программирования R. Прогноз DIGEP-Pred выявил 6309 гипер- и 7023 гипоэкспрессированных гена. Восходящий анализ выявил обогащение для 24 ТФ из 734, причем среди них преобладали активируемые (14 против 10). Из 14 СП достоверное изменение активности зафиксировано для 8. Построенная CARNIVAL регуляторная сеть включила 15 ТФ и 24 дополнительных белка; для 13 из них и 1 ТФ был рассчитан прямой эффект ХК. Для дальнейшего анализа выбрали белок CSNK2A2. Результаты докинга указали на возможный участок связывания, соответствующий АТФ-связывающему карману. В качестве референса использовали аденилил-имидодифосфат (АИФ), кристаллизованный в комплексе с CSNK2A2. Оба лиганда сохраняли низкую подвижность в кармане, однако энергия связывания ХК (-8,84 ккал/моль) оказалась меньше, чем у АИФ (-6.68 ккал/моль), что говорит о термодинамической предпочтительности ХК. Полученные результаты дают основание рассматривать ХК в качестве ингибитора CSNK2A2. При этом ингибирование CSNK2A2 способствует остеогенезу (Bragdon et al, 2011), что согласуется с ранее наблюдаемым эффектом ХК (Nasibov et al., 2024).
Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке ООО «БиоГлобус» (Москва).

ВЛИЯНИЕ ШЕРОХОВАТОСТИ НА БИОСОВМЕСТИМОСТЬ ПЛЕНОК СЕГНЕТОЭЛЕКТРИЧЕСКИХ СОПОЛИМЕРОВ ВИНИЛИДЕНФТОРИДА

Градова М.А.[1*], Градов О.В.[1], Бурьянская Е.Л.[2,3], Яббаров Н.Г.[4], Моллаева М.Р.[4], Никольская Е.Д.[4]

[1] Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН
119991, Москва, ул. Косыгина, д. 4
[2] Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана
105005, Москва, ул. 2-я Бауманская, д. 5, стр. 1
[3] Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС»
119049, Москва, Ленинский пр-т, д. 4, стр. 1
[4] Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН
119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4

*e-mail: o.v.gradov@gmail.com

Ключевые слова: сегнетоэлектрические полимеры, микрошероховатость, биосовместимость, выживаемость клеток, сополимеры винилиденфторида

Морфологические особенности имплантируемых материалов, в частности шероховатость поверхности, оказывают существенное влияние на параметры их биосовместимости. Целью данной работы было исследование влияния шероховатости пленок электроактивных сополимеров винилиденфторида (ВДФ) на выживаемость клеток фибробластов человека. Пленки были получены методом полива из летучего органического растворителя (для сополимера ВДФ с гексафторпропиленом — из ацетона, с трифторэтиленом — из метилэтилкетона). Морфологию поверхности пленок с обеих сторон исследовали методом атомно-силовой микроскопии (АСМ). Биологический эксперимент проводили на культуре иммортализованных фибробластов человека линии BJ-5ta, выживаемость клеток определяли с помощью МТТ-теста через 72 часа инкубации. Состояние клеток фиксировали с помощью фазово-контрастного микроскопа.

По данным АСМ, нижняя поверхность пленок, контактировавшая в процессе их получения с поверхностью чашки Петри, обладала значительно меньшей шероховатостью по сравнению с верхней, контактировавшей с атмосферным воздухом, поверхностью. Данные различия объясняются разными условиями кристаллизации сополимеров: на поверхности раствора, где происходит интенсивное испарение растворителя, и масса сополимера контактирует с влагой воздуха, протекает более быстрый и менее упорядоченный процесс кристаллизации, приводящий к формированию микронеоднородностей.

В результате экспериментов *in vitro* было установлено, что более гладкая сторона обеих пленок характеризуется меньшей адгезией клеток и более низкой выживаемостью, в то время как для шероховатой стороны обеих пленок наблюдалась практически 100% выживаемость клеток. Обнаруженные различия в параметрах шероховатости поверхности пленок необходимо учитывать при получении пленок сегнетоэлектрических полимеров для регенеративно-биомедицинского назначения.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ОТ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ К ПРОГРАММИРУЕМЫМ ЭКЗОСОМАМ: ЭВОЛЮЦИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Гребнев Д.Ю.*

Уральский государственный медицинский университет
620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
*e-mail: usma@usma.ru

Ключевые слова: фиброз печени, мезенхимальные стромальные клетки, экзосомы, аутофагия

Фиброз печени — процесс, развивающийся в ответ на хроническое повреждение и характеризующийся качественными и количественными изменениями внеклеточного матрикса, что приводит к нарушению архитектоники и функции органа. Отсутствие эффективных нехирургических методов лечения определяет актуальность поиска новых патогенетических подходов. В настоящем исследовании на модели CCl_4-индуцированного фиброза у мышей проанализированы три взаимодополняющих подхода: применение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК), выделенных из хориона плаценты, их комбинация с морским каротиноидом фукоксантином, а также использование ММСК с модулированной аутофагией и их экзосом. Эффективность оценивали гистологически, биохимически и методом иммуноферментного анализа. Комбинированное применение ММСК и фукоксантина обеспечило синергичный антифибротический эффект, значительно превосходящий монотерапию: снижение активности трансаминаз на 46,5%, уменьшение площади коллагеновых отложений на 50,5% и воспалительной инфильтрации на 47,7%. Механизм действия ММСК реализуется через повышение содержания HGF и матриксных металлопротеиназ (MMP-9, MMP-13), тогда как фукоксантин подавляет провоспалительные цитокины через ингибирование канонического TGF-β/SMAD-сигнального пути в клетках Ито. Модуляция аутофагии показала, что mTOR-независимая активация (трегалоза) эффективнее усиливает пролиферативную активность, жизнеспособность и паракринную функцию ММСК по сравнению с mTOR-зависимой активацией (рапамицин) или ингибированием аутофагии. Перспективной является стратегия программируемых экзосом: активация аутофагии в ММСК обогащает экзосомальный секретом белком MFG-E8, обладающим мощным антифиброгенным действием за счет прямого ингибирования активации звездчатых клеток Ито. Дополнительным направлением является ингибирование лизилоксидазы-2, предотвращающее необратимое сшивание коллагеновых волокон. Представленные направления не конкурируют, а дополняют друг друга. Выбор метода для реализации персонализированной терапии будет определяться ведущим механизмом развития фиброза печени.

КРИОСТРУКТУРАТЫ НА ОСНОВЕ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗОВАННЫХ ТКАНЕЙ КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ

Григорьев А.М.[1]*, Белова А.Д.[1], Кузнецова Е.Г.[1], Гусева Е.А.[1], Пономарева А.С.[1], Баранова Н.В.[1], Кулакова В.К.[2], Новиков И.А.[3], Суббот А.М.[3], Лозинский В.И.[2], Басок Ю.Б.[1]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова
123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1
[2] Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН
119334, Москва ул. Вавилова, д. 28
[3] Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова
119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11а
*e-mail: Bear-38@yandex.ru

Ключевые слова: криогенно-структурированный гидрогель, децеллюляризованные ткани, тканевая инженерия

Одной из актуальных задач тканевой инженерии является разработка клеточно-инженерных конструкций (КИК), включающих матриксы-носители (скаффолды), заселенные стволовыми и/или специализированными клетками. КИК рассматриваются как перспективный подход к созданию биоэквивалентов нативных тканей

для трансплантации с целью замещения функций и/или стимуляции восстановления поврежденного органа или ткани, а также к разработке контролируемых биологических систем для моделирования патологических состояний и фармакологических исследований.

Целью работы было исследование биологических свойств матриксов из криогенно-структурированных продуктов ферментативного гидролиза децеллюляризированных тканей в форме макропористых губок, а также возможности создания на их основе КИК.

Макропористые носители получали методом криоструктурирования прегелей, полученных путем ферментативного гидролиза децеллюляризованных тканей печени свиньи, суставного хряща свиньи, селезенки крысы с использованием пепсина. Для формирования сшитой водонерастворимой структуры использовали N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид. Исследовали микроморфологию поверхности криоструктуратов с использованием оптической микроскопии, сканирующей электронной микроскопии с лантаноидным контрастированием, цитотоксичность и биосовместимость матриксов при контакте с клетками фибробластов мыши линии NIH 3T3 и мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека (МСК ЖТч). Оценивали развитие клеточной популяции МСК ЖТч, хондроцитов человека, клеток гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 при культивировании на матриксах из ткани селезенки, хряща и печени соответственно.

Было показано у всех исследованных матриксов наличие высокоразвитой пористой структуры. Матриксы не проявляли цитотоксических свойств, поддерживали адгезию и пролиферацию клеток. На основе матриксов из ткани хряща и хондроцитов, ткани печени и клеток HepG2 были созданы КИК, в которых клетки демонстрировали высокий уровень пролиферации и колонизации, как поверхности матрикса, так и его внутреннего объема при долговременном культивировании (до 60 суток для хондроцитов).

Важно, что клетки HepG2 при культивировании на тканеспецифическом матриксе сохраняли способность секретировать альбумин.

ГИДРОГЕЛИ, НАПОЛНЕННЫЕ ПОРИСТЫМИ ПОЛИМЕРНЫМИ МИКРОЧАСТИЦАМИ, КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НОСИТЕЛИ ДЛЯ БИОМАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Григорьев Т.Е.[1,2*], Загоскин Ю.Д.[1], Антипова К.Г.[1,2], Ужакова Э.А.[1], Бедник Д.Ю.[2], Храмцова Е.А.[3], Токаев Т.К.[4], Синицын М.В.[4]

[1] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1
[2] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9
[3] Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН
119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4
[4] Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2

*e-mail: timgrigo@yandex.ru

Ключевые слова: биоразлагаемые полимеры, нетканые матриксы, высокопористые микрочастицы, трехмерная биопечать

Реконструкция мягких тканей, будь то обширные поверхностные дефекты или дефекты органов, например молочной железы, представляет собой актуальное направление. Трансплантация жировой ткани и применение биомедицинских на ее основе в настоящее время является одним из вариантов восстановления объема, например для коррекции деформаций после онкологических резекций, травматических повреждений и т.д. Малоинвазивность метода и аутологичный материал снижают риск иммуногенных реакций и отторжения. Однако есть и ограничения, связанные с непредсказуемой резорбцией жирового трансплантата.

Комбинируя клетки, искусственные матриксы и биоактивные элементы, возможно воссоздать естественную микросреду жировой ткани и направить регенерацию тканей в нужное русло. В связи с этим перспективными являются инъекционные матриксы из-за их способности равномерно заполнять дефекты неправильной формы и поддерживать адипогенез и неоваскуляризацию в трехмерном каркасе. Инъекционные матриксы могут служить как самостоятельными матрицами для врастания тканей организма, так и носителями

для адипоцитов и факторов роста. В качестве вызовов можно отметить сложность воспроизведения вязкоупругих свойств нативной жировой ткани (2–10 кПа). Большинство синтетических материалов либо слишком жесткие, чтобы способствовать адипогенезу, либо слишком хрупкие, чтобы сохранять структурную целостность в течение длительного времени после инъекции.

В рамках цикла работ была показана возможность направленно регулировать вязкоупругие свойства *in situ* формируемых полимерных гидрогелей, наполненных высокопористыми (с пористостью около 95%) микрочастицами из природных и синтетических биоразлагаемых полимеров. Достигнут рекордный для гидрогелей диапазон модулей упругости — от 2 до 600 кПа при отсутствии контактного травмирования прилегающих мягких тканей. Показана эффективная загрузка микрочастиц биоактивными соединениями, в том числе факторами роста. Продемонстрирована способность пористых микрочастиц поддерживать адгезию и пролиферацию мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани человека. Гидрогели показали биосовместимость при интраплевральной имплантации.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2025-461 от 30.05.2025).

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВАРИАНТА C.1087G>T (P.GLY363CYS) ГЕНА *LGR4* НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПАЦИЕНТ-СПЕЦИФИЧНЫХ ИПСК

Григорьева Е.В.[1*], Подвысоцкая В.С.[1,2], Павлова С.В.[1], Ахмерова В.И.[1,2], Сафонова А.А.[1,2], Никитин Е.Р.[1,2], Зинченко А.Д.[1,2], Медведев С.П.[1], Закиян С.М.[1]

[1] Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск
630090, Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, д. 10
[2] Новосибирский национальный исследовательский государственный университет
630090, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2

*e-mail: evlena@bionet.nsc.ru

Ключевые слова: ИПСК, ген LGR4, болезнь Паркинсона, Wnt/β-катенин, прайм-редактирование

Изучение патогенеза наследственных форм нейродегенеративных заболеваний является актуальной задачей современной биологии и медицины. Болезнь Паркинсона (БП) является вторым по распространённости нейродегенеративным заболеванием, при котором поражаются дофаминергические нейроны компактной части чёрной субстанции среднего мозга. На сегодняшний день механизмы развития БП остаются недостаточно изученными, что обусловливает актуальность поиска новых подходов к исследованию природы данного заболевания. Известно более 20 генов, связанных с БП, среди которых наиболее изученными являются *PRKN*, *PINK1, LRRK2* и *GBA1*. Несмотря на это, гетерогенность клинических проявлений и сложность патогенеза предполагают существование других, менее очевидных генетических факторов. Одним из возможных кандидатов на роль гена, вызывающего БП, является ген *LGR4*. Белок LGR4 известен как компонент Wnt/β-катенин сигнального пути, который играет важную роль в развитии и поддержании ДА-нейронов, их устойчивости к стрессу и способности к восстановлению. Учитывая вовлечённость Wnt-сигнального пути в регуляцию митохондрий, антиоксидантного ответа и нейрональной пластичности, можно предположить, что *LGR4* может выступать потенциальным модификатором риска или тяжести течения БП.

Для подтверждения данного предположения нами были созданы на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) от здорового индивидуума с использованием прайм-редактирования, три линии ИПСК, несущие генетический вариант LGR4:c.1087G>T. Все полученные линии были детально охарактеризованы (имеют нормальный кариотип, экспрессируют маркёры плюрипотентности, способны давать производные трёх зародышевых листков). Проведена направленная дифференцировка в дофаминергические нейроны полученных линий и изучена экспрессия специфичных маркёров дофаминергических нейронов (TH, NURR1, SOX6), а также маркёров, специфичных для Wnt/β-катенин сигнального пути (β-catenin, c-myc).

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 25-25-00990, https://rscf.ru/project/25-25-00990.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

РОЛЬ ТКАНЕСПЕЦИФИЧНЫХ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В РАЗВИТИИ ФИБРОЗА ЛЕГКИХ

Григорьева О.А.*, Басалова Н.А., Дьячкова У.Д., Смирнова А.С., Толстолужинская А.Е., Виговский М.А., Рогачев П.Н., Еремичев Р.Ю., Ефименко А.Ю.

Центр регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10

*e-mail: go.grigorievaolga@gmail.com

Ключевые слова: фиброз, макрофаги, внеклеточный матрикс

Разработка моделей *in vitro* и *in vivo*, учитывающих тканеспецифичность развития фиброза легких, дает возможность уточнить механизмы процесса в конкретном органе, испытать возможные новые подходы к терапии заболевания и разработать новые модели специфической активности для оценки контроля качества потенциальных препаратов. Так, культивирование легочных фибробластов с добавлением TGF-β используется для оценки дифференцировки миофибробластов, однако не отражает картину *in vivo*. В разработанном нами подходе, при котором клетки культивировали на децеллюляризованных матриксах, полученных от стромальных клеток, культивированных в виде клеточных пластов (2,5D) и сфероидов (3D), была воссоздана модель фибротического фокуса в легких. Подобные условия отражают отложение избыточного матрикса сложного химического состава, что позволило оценить вклад ВКМ в клеточную дифференцировку.

Классической моделью фиброза *in vivo* является блеомицин-индуцированный фиброз легких у мышей. Индукция фиброза у мышей линии PTHrP-CreERT с индуцибельной экспрессией tdTomato позволила выявить, что клетки, экспрессирующие parathormone-related protein (PTHrP) находились преимущественно в эпителии бронхиол. При индукции фиброза PTHrP+ клетки частично мигрировали в строму, что может свидетельствовать о вкладе данной субпопуляции бронхиолярного эпителия в эпителио-мезенхимный переход.

Данные модели позволяют оценить действие потенциальных препаратов на развитие фиброза. Так, было показано, что внеклеточные везикулы мезенхимных стромальных клеток переносят микроРНК-21, -29c, -129, стимулирующие дедифференцировку миофибробластов в моделях *in vitro* и снижение степени выраженности легочного фиброза у мышей при блеомицин-индуцированном фиброзе легких. Анализ биораспределения флуоресцентно меченных PKH26/DiR BB в модели *in vitro* позволил сделать вывод о захвате большой части альвеолярными макрофагами, а результаты трехмерного бесконтактного сокультивирования макрофагов и фибробластов легкого позволили предположить, что эффект ВВ опосредован действием на М2с-подтип макрофагов.

Исследование выполнено при поддержке гранта № 075-15-2025-487 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ PRP-ТЕРАПИИ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Губарева Е.А.[1]*, Кощаев А.Г.[1], Захарчук Ф.О.[1], Куевда Е.В.[2], Штебе В.В.[1]

[1] Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина
350044, Краснодар, ул. Калинина, д. 13

[2] Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского, АПО
350086, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167

*e-mail: g_lena82@list.ru

Ключевые слова: плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP), факторы роста, эндометрий, имплантация

Интенсификация производства в промышленном скотоводстве приводит к тому, что заложенный в животных генетический потенциал продуктивности не реализуется в полной мере. Основная причина кроется в снижении фертильности из-за высоких технологических нагрузок — восстановление репродуктивных органов после отела требует больше времени, чем отведено производственным циклом.

Решением проблемы выступает применение методов регенеративной медицины, повышающих воспроизводительную способность без гормональной нагрузки. Одним из таких методов является внутривлагалищное

введение аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), которая является источником факторов роста, имеющих ангиогенные и митогенные свойства, включая PDGF, TGF-β, EGF, FGF, VEGF. Эти факторы играют ведущую роль в пролиферации и дифференцировке эндометрия и позволяют активировать процессы регенерации и увеличить толщину поврежденного эндометрия, тем самым повышая эффективность репродуктивных технологий, так как имплантация эмбриона — сложный многоступенчатый процесс с вовлечением большого числа клеточных и гуморальных механизмов. Цель исследования — оценка эффективности внутривлагалищного введения PRP для повышения оплодотворяемости коров с 2–3 повторными безрезультативными осеменениями. Работа выполнена на поголовье коров голштинской породы. Группы сформированы (по 50 голов в каждой) с учетом возраста, числа лактаций и клинического статуса репродуктивной системы. PRP получали методом двухэтапного центрифугирования венозной крови с последующей активацией тромбоцитов по авторской методике. Препарат вводили за 24 часа до осеменения. В контрольной группе введение PRP не проводили. Диагностику стельности осуществляли ультразвуковым методом на 35-й день после осеменения. Применение PRP обеспечило значимое повышение оплодотворяемости: из 50 голов стельность установлена у 38 (76%). В контрольной группе показатель не превышал 54%. Таким образом, использование PRP увеличило эффективность осеменения при отсутствии побочных реакций. Результаты подтверждают перспективность включения аутологичной PRP в схемы работы с проблемным поголовьем. Метод эффективен, минимально инвазивен и биосовместим, что важно в условиях промышленных комплексов.

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ Т-КАДГЕРИНА В АДИПОГЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ НА МОДЕЛИ ОРГАНОИДОВ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА

Гуреенков А.Д.[1*], Сысоева В.Ю.[2], Рубина К.А.[2]

[1] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Факультет биоинженерии и биоинформатики
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 73
[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Факультет фундаментальной медицины
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1
*e-mail: alexandre.gureenkov@yandex.ru

Ключевые слова: МСК жировой ткани, адипогенез, Т-кадгерин, 3D-культивирование

Жировая ткань участвует в эндокринной регуляции организма за счёт секреции адипокинов. Несмотря на значительный прогресс в изучении адипогенеза, малоизученным остаётся процесс превращения МСК в преадипоциты, поскольку *in vivo* исследования ограничены. При 2D-культивировании клетки теряют способность к дифференцировке. Культивирование в составе органоидов может снимать подобные ограничения *in vitro* систем. В нашей лаборатории было показано, что Т-кадгерин (T-cad) — рецептор адипонектина — влияет на дифференцировку МСК в 2D, что делает «ось» Т-кадгерин — адипонектин перспективной мишенью при разработке стратегий лечения метаболических нарушений.

Цель работы — изучить влияние Т-кадгерина на процессы адипогенной дифференцировки МСК жировой ткани человека в условиях 3D-культивирования.

В работе мы использовали МСК жировой ткани человека. Для гиперэкспрессии Т-кадгерина клетки трансдуцировали лентивирусной конструкцией LV-LeGO-hTcad-IRES-eGFP, контрольные клетки — LV-LeGO-eGFP. После сортировки по GFP при помощи проточной цитофлуориметрии клетки культивировали до монослоя и использовали для сборки органоидов методом висячей капли. Адипогенную дифференцировку индуцировали при помощи инсулина, IBMX и дексаметазона. Через 2 недели оценивали клеточный состав и экспрессию маркеров адипогенеза методами ИЦХ и ПЦР-РВ.

МСК с гиперэкспрессией T-cad (T+), экспрессией GFP и клетки того же донора без трансдукции (WT) сохраняли жизнеспособность в составе органоидов по мере адипогенной дифференцировки. По данным ПЦР-РВ органоиды всех групп имели повышенную по сравнению с монослоем экспрессию раннего маркера адипогенеза PPARG даже без индукторов. У WT органоидов отсутствовала экспрессия поздних генов адипогенеза, адипонектина и лептина, что свидетельствует о том, что 3D-культивирование стабилизирует МСК жировой ткани в состоянии преадипоцитов. По данным ИЦХ и ПЦР-РВ T+ органоиды накапливали адипонектин, что можно объяснить наличием петли положительной обратной связи в сигнальном каскаде Т-кадгерин/адипонектин.

Таким образом, моделирование адипогенеза в 3D-культурах открывает новые возможности для исследования механизмов участия Т-кадгерина в адипогенной дифференцировке МСК в норме и при патологии.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 03р-23/110-03.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

УЧАСТИЕ Т-КАДГЕРИНА В РЕГУЛЯЦИИ МОРФОГЕНЕЗА И ЭНТЕРОЦИТАРНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ Caco-2

Гуриелидзе Л.М.*, Сысоева В.Ю., Рубина К.А.

Факультет фундаментальной медицины, Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1
*e-mail: dr.liagurieli@gmail.com

Ключевые слова: Т-кадгерин, Caco-2, аденокарцинома толстой кишки, морфогенез, дифференцировка

Нарушение процессов дифференцировки кишечного эпителия и целостности эпителиального барьера играет важную роль в развитии заболеваний кишечника, включая колоректальный рак (КРР). Т-кадгерин (CDH13) — GPI-заякоренный представитель суперсемейства кадгеринов, способный взаимодействовать с адипонектином и участвовать в регуляции клеточной организации. Несмотря на снижение экспрессии Т-кадгерина при опухолевой прогрессии КРР, механизмы его участия в морфогенезе и дифференцировке кишечного эпителия остаются недостаточно изученными. Целью работы было исследовать влияние гиперэкспрессии Т-кадгерина на морфогенез и энтероцитарную дифференцировку клеток аденокарциномы толстой кишки человека Caco-2.

Клетки Caco-2 с низким базальным уровнем Т-кадгерина подвергали лентивирусной трансдукции с последующей селекцией. Дифференцировку оценивали при стандартном культивировании и при ускоренной индукции бутиратом натрия по активности щелочной фосфатазы (ЩФ) щеточной каемки. Уровень Т-кадгерина исследовали методом ОТ-ПЦР, вестерн-блоттинга и субклеточного фракционирования. В трансдуцированных клетках выявлено 600-кратное увеличение уровня мРНК Т-кадгерина, а также присутствие незрелой и зрелой форм белка. Обе формы эффективно транслоцировались в плазматическую мембрану.

Гиперэкспрессия Т-кадгерина сопровождалась изменением морфологии клеток: культуры с гиперэкспрессией Т-кадгерина характеризовались более выраженным распластыванием и сниженной склонностью к островковой агрегации по сравнению с контролями. В ходе спонтанной и ускоренной дифференцировки, сопровождавшейся повышением активности ЩФ, отмечалось увеличение уровня Т-кадгерина преимущественно в мембранной фракции. Полученные результаты свидетельствуют о связи экспрессии Т-кадгерина с процессом дифференцировки клеток Caco-2. Таким образом, Т-кадгерин модулирует пространственную организацию кишечных эпителиальных клеток, не препятствуя их энтероцитарной дифференцировке, что расширяет представления о его роли в регуляции эпителиального морфогенеза.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания № 03р-23/110-03.

ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА РАЗНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Гурьев Н.А.*, Иванова Ю.С., Пуговкина Н.А., Люблинская О.Г.

Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
*e-mail: guriev.nik.and@gmail.com

Ключевые слова: перекись водорода, редокс-гомеостаз, антиоксидантная защита, HyPer, окислительный стресс

Повышение внеклеточной концентрации H_2O_2, наблюдаемое при воспалительных, метаболических и опухолевых патологиях, дестабилизирует редокс-гомеостаз и индуцирует в клетках окислительный стресс, способствуя нарушению регенеративного потенциала тканей организма. Элиминация H_2O_2 в клетке обеспечивается пероксидазной активностью Trx- и GSH-зависимых путей, однако их вклад при разной интенсивности стресса и молекулярные детерминанты распределения антиоксидантной нагрузки остаются недостаточно изученными. В данной работе с использованием биосенсора перекиси HyPer проведена количественная оценка совокупной пероксидазной активности клеток K-562 при внешней окислительной нагрузке. Измерения, выполненные с помощью ранее разработанной в нашей лаборатории проточно-цитометрической методики, позволили выявить два режима ответа на окислительный стресс. При низких внеклеточных концентрациях

H_2O_2 пероксидазная активность была максимальной, но снижалась по мере увеличения нагрузки; при интенсивном стрессе она истощалась и почти не изменялась при дальнейшем повышении H_2O_2. Ингибиторный анализ и последующий нокдаун дисульфидредуктаз, участвующих в рассматриваемых путях выявили ведущую роль Trx-зависимого пути в элиминации перекиси при слабом стрессе и увеличение вклада GSH-зависимого пути при усилении нагрузки. Для выявления ключевых компонентов Trx-зависимой системы, поддерживающих пероксидазную и дисульфидредуктазную активность клеток, мы исследовали эффекты нокдауна Prx1/2 и Trx1. Нокдаун Trx-зависимых пероксидаз, Prx1/2, не снижал пероксидазную активность, но усиливал Trx-зависимую дисульфидредуктазную активность. Напротив, нокдаун Trx1 существенно снижал обе активности. Математическое моделирование внутриклеточной элиминации H_2O_2 выявило существенный вклад Trx-зависимого тиол-содержащего протеома в совокупную пероксидазную активность клеток. Таким образом, в настоящей работе мы показали, что Trx-зависимый путь является ключевым элементом ответа клеток K-562 на слабый окислительный стресс и что защитная роль Trx не сводится к поддержанию активности Prx1/2, но в большей степени определяется Trx-зависимым восстановлением более широкого пула редокс-чувствительных белковых мишеней.

Работа поддержана грантом РНФ 21-74-20178-П.

МЕТОД ЭЛЕКТРОСПИННИНГА ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПОРИСТЫХ КАРКАСОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

Гусева Е.А.[1*], Мосолова А.А.[1,2], Пономарева А.С.[1], Немец Е.А.[1], Басок Ю.Б.[1]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова
123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1

[2] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119048, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

*e-mail: ekaterinaa.guseva.2001@mail.ru

Ключевые слова: электроспиннинг, биодеградация, цитотоксичность, тканевая инженерия

Введение. Метод электроспиннинга позволяет получать высокопористые волокнистые материалы с большой площадью поверхности для адгезии и пролиферации клеток. Ограничениями поликапролактона (ПКЛ) являются гидрофобность и низкая скорость биорезорбции. Для их коррекции ПКЛ комбинировали с желатином. Цель работы: получение методом электроспиннинга композитных матриксов из ПКЛ с добавлением желатина и комплексная оценка их свойств.

Материалы и методы. Волокнистые матриксы толщиной 200–220 мкм получали методом электроспиннинга из раствора ПКЛ в гексафторизопропаноле с добавлением 0–50% желатина от массы полимера. Структуру волокон исследовали методом СЭМ. Оценку деструкции проводили в реактиве Фентона при 37 °C с заменой среды каждые 3 суток. Цитотоксичность образцов определяли на культуре фибробластов мыши линии NIH 3T3 (в концентрации (1-2)×10^4 клеток на лунку) методом прямого контакта, также определяли сохранение метаболической активности клеток на образцах с использованием красителя PrestoBlue™.

Результаты. Анализ микрофотографий выявил высокопористую волокнистую структуру всех образцов без дефектов. Для чистого ПКЛ и композита с 10% желатина диаметр волокон составил 1,4 ± 0,3 мкм и 1,2 ± 0,3 мкм соответственно. Увеличение доли желатина до 30 и 50% приводит к утолщению волокон почти в два раза и расширению пор с 14,0 ± 4,2 до 17,5 ± 5,3. Моделирование деструкции *in vitro* в реактиве Фентона выявило, что введение желатина ускоряет биорезорбцию каркасов: чистый ПКЛ и 10% желатина выходят на плато к 7-м суткам (0,6 ± 0,4% и 1,9 ± 0,6%), тогда как для 30 и 50% желатина наблюдается быстрое начальное вымывание белка на 7-е сутки (7,8 ± 0,2% и 10,5 ± 0,2%) с последующим замедлением резорбции, достигающей к 90-м суткам 15,3 ± 0,3% и 25,2 ± 0,2%. Образцы характеризуются полным отсутствием цитотоксичности, клетки сохраняли высокую метаболическую активность (более 80%) на протяжении двух суток культивирования.

Заключение. Введение желатина позволяет регулировать микроархитектонику, гидрофильность, механические свойства и скорость биорезорбции каркасов из ПКЛ. Полученные композитные матриксы перспективны для применения в тканевой инженерии.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-01027, https://rscf.ru/project/25-25-01027/.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЯДРА МИНДАЛЕВИДНОГО ТЕЛА У КРЫС С ЧАСТИЧНЫМ НОКАУТОМ ГЕНА ДОФАМИНОВОГО ТРАНСПОРТЕРА (DAT+/-)

Давлетбаева А.Р.*, Хисматуллина З.Р.

Уфимский университет науки и технологий
450076, Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32
*e-mail: khabudinva@rambler.ru

Ключевые слова: крысы линии DAT-HET, миндалевидный комплекс, центральное ядро, дофамин

Центральное ядро (Ce) миндалевидного тела (МТ) мозга является ключевым интегративным центром и служит главным выходным каналом для передачи сигналов в другие структуры мозга, как гипоталамус и ствола мозга.

Целью исследования явилось изучение цитологических особенностей нейронов Ce МТ мозга крыс линии DAT-HET. Работа выполнена на лабораторных половозрелых самцах крыс линии DAT-HET (n = 10), характеризующиеся частичным нокаутом гена дофаминового транспортера (DAT), с массой тела 240–255 г. Крысы содержались в виварии Института природы и человека УУНиТ в стандартных условиях, на сбалансированном рационе. Проведенное исследование согласовано с локальным этическим комитетом УУНиТ. Животных анестезировали внутрибрюшинно хлоралгидратом в дозе 400 мг/кг, после декапитации извлекали головной мозг, фиксировали в нейтральном формалине и заливали в парафин. Изготавливали фронтальные срезы толщиной 10 мкм, окрашивали крезиловым фиолетовым по методу Ниссля.

При исследовании морфофункционального состояния нейронов Ce МТ мозга на большом увеличении хорошо определяются клетки с крупным, светлым ядром округлой формы окруженным темной цитоплазмой с пылевидной зернистостью глыбок Ниссля — гиперхромные нейроны. Нормохромные нейроны встречаются реже, так как их меньше. Среди гиперхромных нейронов выделяются умеренные гиперхромные и резко-гиперхромные (пикноморфные) нейроны. Гиперхромные нейроны отражают активный белковый синтез, а также является проявлением адаптационной изменчивости под влиянием различных повреждающих факторов. В ряде случаев гиперхромные нейроны рассматриваются как морфологическое проявление процесса сохранительного торможения, при котором снижение функций нейрона может препятствовать его гибели. Часть нейронов, нами определены как пикноморфные, они имели сморщенное темное ядро и темную цитоплазму, размеры таких нейронов были небольшие за счет сморщивания, что отражает процессы глубокой деструкции и являются необратимым состоянием, которое приводит к тотальному хроматолизу.

Данные результаты свидетельствуют о нейродегенеративных процессах в мозге у крыс линии DAT-HET, возможно, связанных с нарушением в дофаминергической передаче, и требуют комплексного анализа с дополнительными ультраструктурными и цитохимическими исследованиями.

РАЗРАБОТКА КОНДУИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО НЕРВА НА ОСНОВЕ ГИДРОГЕЛЕВОГО МАТЕРИАЛА, ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННОГО ПЕПТИДАМИ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

Даиоб К*, Зухайб М, Камалов М.И., Абдуллин Т.И.

Институт фундаментальной медицины и биологии,
Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Казань, ул. Кремлёвская, д. 18, корп. 1
*e-mail: kidaiob@kpfu.ru

Ключевые слова: регенерация периферических нервов, биоматериалы, гидрогели, олиго(полиэтиленгликоль) фумарат), пептиды, внеклеточный

Повреждения периферических нервов представляют собой серьезную медицинскую проблему во всем мире с частотой встречаемости по разным данным до 100 случаев на 100 тыс. человек населения; при этом они характеризуются длительностью лечения и высоким риском инвалидизации пациентов. Востребованным

подходом в лечении подобных травм является использование имплантируемых материалов для замещения дефекта нерва и стимуляции регенерации. Для повышения терапевтической эффективности материалы, как правило, необходимо модифицировать природными нейроактивными компонентами или их синтетическими аналогами.

Нами разработан гидрогелевый материал на основе биодеградируемого производного ПЭГ — олиго(полиэтиленгликоль)фумарата) (ОПФ) в форме макропористого криогеля. Охарактеризованы биомеханические и гидратационные свойства ОПФ-криогеля в зависимости от состава и структуры; криогелевый материал обладал хорошими упругими свойствами по данным реологического и динамико-механического анализа. Методом твердофазного синтеза получена серия олигопептидов — производных активных последовательностей белков внеклеточного матрикса. Пептиды ВКМ были иммобилизованы в составе композиционного криогеля, что позволило существенно улучшить адгезию и пролиферацию нейрогенных клеток (PC-12, SHSY-5Y и др.).

Полученный материал, функционализированный пептидами, был сконструирован в виде кондуита с продольным каналом с варьируемыми геометрическими размерами. При введении в канал нейрогенные клетки распределялись как в канале, так и во всем матриксе при культивировании в модельных условиях. Результаты свидетельствуют о перспективности применения разработанного кондуита в качестве имплантируемого материала для регенерации периферических нервов.

Данное исследование было поддержано субсидией, выделенной Казанскому федеральному университету (КФУ) в рамках государственного задания в сфере научной деятельности (проект FZSM-2025-0002).

БИОЧЕРНИЛА НА ОСНОВЕ ЖЕЛАТИНА НИЗКОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ: ПОДБОР УСЛОВИЙ ПЕЧАТИ И ФИКСАЦИИ ГОТОВОЙ КОНСТРУКЦИИ

Дарвиш Д.М.*, Колпина Е.П.

Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
*e-mail: darvishdi@mail.ru

Ключевые слова: 3D-биопечать, желатин, альгинат, постпечатная обработка

Технология трёхмерной биопечати применяется в тканевой инженерии для создания объёмных конструкций заданной архитектуры. Биосовместимость и термочувствительность делают желатин одним из ключевых материалов для биопечати. Однако высококонцентрированные растворы чрезмерно реагируют на малейшие перепады температуры. Снижение концентрации и охлаждение чернил перед печатью могут стабилизировать процесс, но требуют оценки воздействия низких температур на клетки, находящиеся в составе чернил. Для сохранения целостности напечатанных структур в состав вводят сшивающие агенты, которые активируются при постпечатной обработке. Влияние такой обработки также требует оценки цитотоксичности. Целью работы являлось создание биочернил на основе желатина низкой концентрации, определение состава и параметров постпечатной фиксации.

Для обеспечения стабильных реологических свойств было предложено использовать желатин в концентрации менее 5%, а перед печатью охлаждать чернила в ледяной воде. Были апробированы композиции, содержащие 2,5, 3,5 и 5% желатина. Наилучшие результаты продемонстрировали композиций с 3,5% желатина. В качестве сшивающего агента наилучшие результаты показал альгинат натрия. Постпечатная фиксация проводилась за счет обработки растворами хлорида кальция. Было выявлено, что увеличение концентрации $CaCl_2$ и времени обработки ведёт к росту механической прочности и устойчивости конструкции к биодеградации. Оптимальными признаны параметры: 10% раствор $CaCl_2$ и экспозиция в течение 1 часа. Однако данный режим обработки снижает адгезию клеток к поверхности материала, что затрудняет постпечатное заселение конструкций. При введении клеток в состав биочернил их жизнеспособность сохраняется не менее 14 суток. Внутри матрицы клетки имеют округлую морфологию и не пролиферируют. По мере деградации конструкции, клетки мигрируют на подложку и возобновляют деление.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания FMFU-2026-0012.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ХИМЕРНЫЕ ОРГАНОИДЫ ЛЁГКОГО И ПОЛУАВТОМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИЗОБРАЖЕНИЙ КАК ИНСТРУМЕНТЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ МУКОВИСЦИДОЗА

Демченко А.Г.[1]*, Лопатина М.В.[1], Балясин М.В.[2], Амелина Е.Л.[3], Смирнихина С.А.[1]

[1] Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова
115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1
[2] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
[3] Научно-исследовательский институт пульмонологии
Федерального медико-биологического агентства
115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28, стр. 10

*e-mail: demchenkoann@yandex.ru

Ключевые слова: муковисцидоз, CFTR, ИПСК, химерные органоиды лёгкого

Муковисцидоз (МВ) — тяжёлое моногенное заболевание, обусловленное патогенными вариантами гена *CFTR*, нарушающими транспорт хлора в эпителиальных клетках. Геномное редактирование представляет перспективный подходы к лечению МВ, однако оно неизбежно создает гетерогенные клеточные популяции, в которых лишь часть клеток несёт исправленный аллель. Одним из нерешённых вопросов является определение минимальной доли CFTR-компетентных клеток, достаточной для детектируемого функционального восстановления.

Химерные легочные органоиды (ЛО) получены путём совместного культивирования базальных клеток легкого (БКЛ) линии Mak-f (CFTR WT/WT, меченных лентивирусным GFP) и БКЛ двух линий от пациентов с МВ P1L5/P7L2 (CFTR F508del/F508del) в различных соотношениях. Фактическая доля GFP-положительных клеток верифицировалась проточной цитометрией после проведения анализа форсколин-индуцированного набухания (ФИН) ЛО. Для анализа изображений разработан полуавтоматический алгоритм на основе архитектуры U-Net, применяемый к изображениям, полученным в режиме светлого поля. Модель обучалась на наборе из 827 аннотированных изображений респираторных органоидов.

Полуавтоматический алгоритм продемонстрировал высокую точность сегментации органоидов: IoU = 0,8856, Accuracy = 0,9953, F_1 = 0,9373. Коэффициент корреляции предсказанных и истинных площадей составил R = 0,9872 (p < 0,0001). В химерных ЛО установлена дозозависимая связь между долей CFTR-компетентных клеток и выраженностью ответа при проведении ФИН-анализа. Статистически значимое функциональное восстановление впервые регистрировалось при фактической доле клеток дикого типа ~10–27%. ROC-анализ выявил два диагностически значимых порога: коэффициент набухания ⩾1,16 соответствует минимальной доле ~14% CFTR-компетентных клеток; более строгий порог ⩾1,21 требует не менее ~34% клеток дикого типа.

Разработанный полуавтоматический алгоритм анализа изображений позволяет значительно повысить производительность ФИН-анализа, устраняя необходимость флуоресцентного окрашивания и обеспечивая объективную морфометрию органоидов. Совокупность полученных данных формирует практическую основу для планирования и интерпретации исследований по геномному редактированию МВ.

РОЛЬ ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫХ МОДИФИКАЦИЙ ФАКТОРОВ ТРАНСКРИПЦИИ c-Myc И FOXO В РЕАЛИЗАЦИИ ИМИ ПРОГРАММ РЕГЕНЕРАЦИИ И ДЕГЕНЕРАЦИИ НЕРВНЫХ КЛЕТОК

Демьяненко С.В.*

Лаборатория молекулярной нейробиологии Научно-исследовательского института
физической и органической химии Южного федерального университета
344090, Ростов-на-Дону, пр. Стачки, д. 194/2

*e-mail: svdemyanenko@sfedu.ru

Ключевые слова: внутренне неупорядоченные белки, FOXO, c-Myc, посттрансляционные модификации, регенерация

Как острые, так и хронические повреждения центральной (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС) связаны с повышенной активностью c-Myc и его белков антагонистов FOXO1/3a. Это факторы транскрипции

с обширными неупорядоченными участками, белки у которых посттрансляционные модификации являются основным механизмом быстрого и обратимого контроля их локализации и функций. С помощью методов *in silico*, *in vitro* и *in vivo* было показано, что снижение уровня FOXO1Ser256 и FOXO1Ser319 является ранним маркером потери трофической поддержки нейроцитов, активации апоптоза и дегенерации. Ацетилирование с-Мус по лизину 148, защищающее нейроны как от ишемического, так и от амилоидогенного повреждения, также призвано защитить их и от увеличения экспрессии с-Мус, вызванное ингибированием его антагониста FOXO1. Это важно, поскольку ингибирование самого с-Мус — плохая стратегия для повышения выживаемости клеток мозга и активации регенерации. В экспериментах на моделях повреждения зрительного и седалищного нервов было установлено, что ингибирование с-Мус, хотя и приводит к снижению уровня апоптоза в клетках ЦНС в отличие от ПНС, одновременно сопровождается значительным уменьшением содержания фосфорилированных форм FOXO1. Это приводит к активации транскрипционно активных нефосфорилированных форм FOXO, что является причиной снижения способности нейронов к регенерации, замедляет отрастание аксонов и способствует дегенерации нейронов.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда № 24-15-00268.

АКТИВАЦИЯ АУТОФАГИИ КАК ИНСТРУМЕНТ УПРАВЛЕНИЯ ЭКСПРЕССИЕЙ КОЛЛАГЕНА-1 В 3D КАРДИАЛЬНОМ МИКРООКРУЖЕНИИ *EX VIVO*

Дергилев К.В.[1]*, Гольцева Ю.Д.[1], Цоколаева З.И.[2], Белоглазова И.Б.[1], Долгодворова А.А.[1], Парфенова Е.В.[1]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова, НИИ экспериментальной кардиологии имени академика В.Н. Смирнова
121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

[2] Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитации
107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

*e-mail: kvdergilev@cardio.ru

Ключевые слова: сфероиды, кардиосферы, аутофагия

Фиброз сердца остается одной из ключевых нерешенных проблем современной медицины, что диктует необходимость поиска новых мишеней для фармакологической коррекции. Перспективным направлением является исследование аутофагии — эволюционно-консервативного механизма, играющего ключевую роль в поддержании клеточного гомеостаза через лизосомальный путь деградации.

Цель: создание *ex vivo* клеточной модели профиброзного сердечного микроокружения и исследование влияния активатора аутофагии (рапамицина) на содержание коллагена-1 в ее составе.

Комбинированные сфероиды получали путем культивирования клеток (кардиомиоцитов (КМ), фибробластов (ФБ), эндотелия (ЭК)) на низкоадгезионных U-образных культуральных чашках. Для индукции профиброзных изменений в сфероидах использовали комбинированное воздействие: $CoCl_2$ 100 мкМ на 48 часов, далее TGF-β1 10 нг/мл в течение 5 дней. Характеристики сфероидов исследовали с помощью голотомографии, микроскопических подходов и программного комплекса NISia («Nikon»).

Мы обнаружили, что соотношение клеточных элементов 50:40:10 (%КМ:%ФБ:%ККМ) обеспечивало сборку полноценного сфероида, который подвергался компактизации, созреванию и приобретал способность к спонтанному сокращению. Сформированный сфероид представлял собой высокоорганизованную микроткань сердца *ex vivo*, в которой поддерживалась жизнеспособность клеток, происходила наработка специализированного внеклеточного матрикса, реорганизация клеток и образование межклеточных контактов. Комбинированное профиброзное воздействие способствовало ремоделированию клеточного микроокружения и накоплению белков внеклеточного матрикса в составе сфероидов. Добавление активатора аутофагии — рапамицина (10мкМ) способствовало уменьшению (в 1,9 раза) содержания коллагена-1 в составе 3D-микроокружения.

Таким образом, в условиях моделирования профиброзного кардиального микроокружения *ex vivo* (в составе сфероидов), рапамицин, оказывающий активирующее воздействие на процесс аутофагии, способен уменьшать ремоделирование и накопление коллагена-1 в 3D-условиях. Детальные механизмы участия рапамицин-опосредованной аутофагии в фиброгенезе требуют дополнительных исследований.

Работа выполнена при финансировании гранта РНФ № 23-15-00540П.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ИЗУЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА АНТИТЕЛА В СОСТАВЕ AAV-ВЕКТОРА НА МОДЕЛИ CALLITHRIX JACCHUS

Деркаев А.А.[1]*, Рябова Е.И.[1], Довгий М.А.[1], Гордейчук И.В.[2], Шулякова И.В.[1], Блинов А.А.[1], Щебляков Д.В.[1], Есмагамбетов И.Б.[1]

[1] Национальный исследовательский центр имени Н.Ф. Гамалеи
123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18
[2] Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита)
108819, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита, домовладение 8, корп. 1
*e-mail: derkaev.a@yandex.ru

Ключевые слова: AAV, экспрессия, приматы, пассивная иммунизация, однодоменные антитела, SARS-CoV-2

Одним из способов профилактики инфекционных заболеваний является доставка и длительная экспрессия генов нейтрализующих антител при помощи AAV-вектора. Целью исследования являлось изучение возможности обеспечения длительной защиты против вируса SARS-CoV-2 при помощи доставки гена однодоменного антитела, модифицированного Fc-фрагментом IgG1 человека, в составе AAV-вектора.

В работе использовали рекомбинантный AAV-вектор (rAAV) серотипа DJ, кодирующий однодоменное антитело P2C5, слитое с Fc-фрагментом IgG1 человека (P2C5-Fc), специфичное к рецептор-связывающему домену (RBD) вируса SARS-CoV-2. Препарат вводили обыкновенным игрункам *Callithrix jacchus* однократно внутримышечно в дозе 1×10^{13} гк/кг. Концентрацию P2C5-Fc определяли методом ИФА с RBD Wuhan D614G в качестве антигена, титр вируснейтрализующих антител — микронейтрализацией на клетках Vero E6 с использованием вируса SARS-CoV-2 Wuhan D614G в дозе 100 ТЦД50, иммунный ответ на капсидные белки AAV и экспрессируемое антитело P2C5-Fc — методом ИФА.

В результате пик экспрессии Cmax составил 209,8 мкг/мл спустя 168 суток после введения rAAV-P2C5-Fc, плато на уровне 88-95 мкг/мл сохранялось > 1120 дней (исследование продолжается). Титры вируснейтрализующих антител составляли 1:10240 в пике, со снижением до 1:5120–1:640. Иммунный ответ на капсидные белки AAV был умеренным и транзиторным: пик приходился на 52-е сутки с титром 1:800. Образование антител к терапевтическому P2C5-Fc выявлено не было.

Таким образом, впервые было показано, что при помощи однократного внутримышечного введения AAV-вектора с геном модифицированного однодоменного антитела обыкновенным игрункам наблюдается вируснейтрализующая активность сыворотки в течение 3 лет в отношении SARS-CoV-2 штамма Wuhan D614G. Полученные результаты подтверждают возможность разработки средств пассивной генетической иммунизации на основе rAAV, для индукции длительной защиты от инфекционных заболеваний, в частности COVID-19.

ХРОНОЛОГИЧЕСКИЕ СДВИГИ В АРХИТЕКТУРЕ IL-4/IL-13 И РЕЦЕПТОРОВ: РАСХОЖДЕНИЕ В ЭКСПРЕССИИ ЛЕЙКОЦИТОВ И ПРОТЕОМИКЕ ПЛАЗМЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩЕЕ РАЗВИТИЕ КОЖНОЙ ПАТОЛОГИИ

Десятова М.А.*, Макеев О.Г., Коротков А.В.

Уральский государственный медицинский университет
620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
*e-mail: mariya.desyatova03@yandex.ru

Ключевые слова: дерматит, ИЛ-4Ра,IL-13Rα1, RT-qPCR, ELISA, плазменная протеомика, трансляционная дивергенция

Атопический дерматит поражает миллионы людей, однако молекулярные различия между транскрипцией периферических клеток и трансляцией внеклеточных цитокинов остаются невыясненными. Это многофакторное заболевание обусловлено системной осью ИЛ-4/ИЛ-13. Хотя кожные механизмы заболевания документированы, его прогрессирование на протяжении всей жизни остается неясным. Данное исследование

выявляет системный ландшафт, стратифицированный по возрасту, оценивая функциональную дивергенцию между транскриптами лейкоцитов и концентрациями циркулирующих белков.

В рамках этого проспективного поперечного исследования были проанализированы 134 образца крови, в том числе 111 пациентов с атопическим дерматитом (АД), разделенных на группы младенцев, детей, подростков и взрослых, а также 23 здоровых контрольных образца. После проведения клинической оценки по системе SCORAD, методом центрифугирования в градиенте плотности были выделены лейкоциты и плазма. С помощью ОТ-ПЦР была количественно определена экспрессия транскриптов рецепторов IL-4RA и IL-13RA1 в лейкоцитах, а методом ИФА — уровни IL-4 и IL-13 в плазме. Для статистического сравнения использовались критерии Краскела — Уоллиса и Манна — Уитни.

Экспрессия рецепторов значительно возрастала у младенцев (в 3,8 раза) и детей (в 4,2 раза), тогда как профили рецепторов достигали максимальных значений у взрослых. Уровень IL-13 в плазме оставался высоким во всех возрастных группах. Уровень IL-4Rα в плазме достигал своего пика у взрослых, но резко снижался у младенцев. Клинически показатель SCORAD у взрослых коррелировал с уровнем мРНК IL-4RA в лейкоцитах (r = 0,73), в то время как тяжесть заболевания у детей отражала уровень циркулирующего белка IL-13 (r = 0,69).

Начало развития диабета 2-го типа у младенцев обусловлено транскрипцией лейкоцитарного IL13, хронологически смещающейся в сторону сверхэкспрессии IL-4RA у взрослых. Низкий уровень IL-4Rα в плазме крови младенцев свидетельствует о незрелом механизме контроля, неспособном нейтрализовать сигнализацию Th2, поскольку уровни мРНК не соответствуют циркулирующим белкам. Это расхождение между транскриптами и белками, возможно, объясняется возрастной эпигенетической перестройкой (метилирование ДНК/модификации гистонов) и подавлением экспрессии генов.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА РАННЕЙ ЭЛЕКТРОМЕХАНИЧЕСКОЙ ИНТЕГРАЦИИ КАРДИОМИОЦИТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИНИМАЛИСТИЧНОЙ ПЛАТФОРМЫ ИЗ ПОЛИКАПРОЛАКТОНОВЫХ НАНОВОЛОКОН

Джабраилов В.Д.[1,2*], Турчанинова Е.А.[1,2], Слотвицкий М.М.[1,2,3], Ефимов А.Е[4], Агапов И.И.[4], Цвелая В.А.[1,2,3], Романов А.Б.[1,5], Агладзе К.И.[2,3]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина
630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15
[2] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
117303, Москва, ул. Керченская, д. 1а, корп. 1
[3] Московский областной научно-исследовательский клинический институт
имени М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)
129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2
[4] Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии
и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова
123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1
[5] Новосибирский государственный медицинский университет
630091, Новосибирск, Красный пр-т, д. 52

*e-mail: dzhabrailov.vd@phystech.edu

Ключевые слова: межклеточные контакты, кардиомиоциты, электромеханическая интеграция, клеточная терапия сердца

Сердечно-сосудистые заболевания на данный момент являются одной из главных причин смертности. Клеточные терапевтические стратегии предлагают многообещающие пути лечения ишемической кардиомиопатии и связанных с ней сердечных патологий. Одна из ключевых проблем клеточной терапии сердца — непредсказуемая ранняя электрофизиологическая интеграция трансплантируемых клеток, создающая высокий проаритмический риск [1]. На текущий момент количественные данные о начальной эффективности вновь формируемых электрофизиологических контактов отсутствуют.

Разработана минималистичная модель «трансплантат — хозяин»: одиночные неонатальные кардиомиоциты крысы размещены на нановолокнах из поликапролактона («трансплантат»), после чего их переносили на зрелый монослой из таких же клеток («хозяин»). Передачу возбуждения от клетки к клетке регистрировали методом оптического картирования с Ca^{2+}-зависимым красителем Fluo-4 AM и обрабатывали нейросетью SUPPORT, повышающей отношение сигнал/шум с 0,61 до 3,55. Анализ проводили в Python и ImageJ.

Впервые количественно показано, что в течение первых трёх часов образующиеся контакты проводят возбуждение в 39–44 раза менее эффективно, чем зрелые клеточные контакты монослоя. По прошествии трех часов синхронизация клеток «трансплантата» с монослоем «хозяином» составила 46% — передавалась каждая вторая волна. Неслучайный характер передачи возбуждения в направлении «хозяин» — «трансплантат» подтверждён разработанной статистической моделью (p = 0,0006).

Впервые была измерена, эффективность только что образовавшихся контактов между кардиомиоцитами. Показана «каталитическая» роль инертных нановолокон из поликапролактона в образовании электрофизиологических связей: ускорение образования межклеточных контактов при наличии исключительно механической опоры для клеток. Это важный шаг к созданию более безопасных методов клеточной терапии сердца [2].

Финансовая поддержка: грант РНФ № 25-65-00037 от 22 мая 2025 г.

Литература:

1. Chen HSV, Kim C, Mercola M. Electrophysiological challenges of cell-based myocardial repair. *Circulation.* 2009;120(24):2496–2508.

2. Dzhabrailov V et al. Quantifying Early Electromechanical Integration of Cardiomyocytes Using a Minimalist PCL Nanofiber Platform. *Polymers.* 2025;18(1):17.

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ ДЕЛЕНИЯ / СЛИЯНИЯ МИТОХОНДРИЙ И МИТОФАГИИ В МОДЕЛИ АТЕРОСКЛЕРОЗА *IN VITRO*, ПОИСК ПУТЕЙ КОРРЕКЦИИ

Дзампаева Ж.В.*, Савельев Р.В.

Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова
362025, Республика Северная Осетия — Алания, Владикавказ, ул. Ватутина, д. 46

*e-mail: dzhanaeva_1991@mail.ru

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, митофузин 1/2, митофагия, митохондрии

Одним из ключевых патогенетических звеньев атеросклероза является дисфункция митохондрий эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов, индуцированная окисленными липопротеидами низкой плотности (окЛПНП). В данном исследовании моделирование атеросклероза *in vitro* осуществлялось инкубированием эндотелиоцитов (HUVEC) и гладкомышечных клеток (HASMC) с окЛПНП (80 мкг/мл) 48 ч. Коррекцию проводили экстрактами *Cynara cardunculus, Rosmarinus officinalis, Myrtus communis, Matricaria recutita L., Glycyrrhiza glabra L.* и их различными комбинациями.

Воздействие окЛПНП привело к выраженному дисбалансу в системе митохондриальной динамики: установлено резкое повышение экспрессии ключевых генов белков деления — DRP1 (динамин-1-подобный белок) и MFF (фактор деления митохондрий). Гиперэкспрессия маркеров стресс-индуцированной фрагментации подтверждалась ростом индекса фрагментации митохондрий (MFI) и снижением их мембранного потенциала (при окрашивании родамином 6G). В изучаемых культурах клеток достоверно снижалась экспрессия белков слияния митохондрий (OPA1, MFN1, MFN2) (p < 0,001), обеспечивающих протекцию крист и поддержание их активности.

Митофагия в модели атеросклероза *in vitro* характеризовалась дисбалансом ключевых регуляторов (p < 0,001): экспрессия PINK1 и PARKIN снижена, что нарушает убиквитинирование и распознавание повреждённых митохондрий, тогда как экспрессия адаптерных белков OPTN и SQSTM1/p62 компенсаторно повышалась, что приводило к накоплению дисфункциональных органелл и усугублению окислительного стресса.

Наиболее эффективной в коррекции нарушений экспрессии белков митохондриальной динамики была комбинация *R. officinalis* + *M. communis* (p < 0,001), которая достоверно повышает экспрессию OPA1, MFN1, снижает DRP1, MFF, активирует PINK1/PARKIN-зависимую митофагию, что подтверждается значительным снижением индекса фрагментации митохондрий (MFI) и повышением их биоэнергетической активности (p < 0,001). Также установлено, что комбинация *R. officinalis* и *M. communis* усиливает антиоксидантную защиту через повышение экспрессии Nrf2 и SOD, активацию протективного сигнального пути протеинкиназы B (AKT).

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

МИТОХОНДРИАЛЬНО-ОПОСРЕДОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЦИТОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ЭНДОТЕЛИЯ *IN VITRO*

Дзампаева Ж.В.*, Савельев Р.В., Скупневский С.В., Фарниева Ж.Г.

Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова
362025, Республика Северная Осетия — Алания, Владикавказ, ул. Ватутина, д. 46
*e-mail: lseanosu@gmail.com

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, митохондриальная динамика, митофагия, оксидативный стресс, пуповинная

Дисфункция эндотелия — ранний предиктор различных заболеваний, включая сердечно-сосудистые и аутоиммунные, в основе которых лежит оксидативный стресс с нарушением митохондриального гомеостаза. В работе изучено цитопротективное действие мононуклеарных клеток пуповинно-плацентарной крови человека (МНКППКЧ) в двух дозах ($8{,}57\times10^5$ и $8{,}57\times10^6$ кл/мл) на модели окислительного повреждения HUVEC (H_2O_2, 200 мМ, 1 ч) в режимах сокультивирования и прекондиционирования.

Окислительный стресс вызывал дисбаланс митохондриальной динамики (повышение экспрессии MFF в 3,2 раза и снижение MFN1 и OPA1), блокаду митофагии (повышение экспрессии SQSTM1/p62 в 4,1 раза и снижение PINK1/PARKIN) и провоспалительный сдвиг (рост экспрессии AP 1, MMP9, E selectin). Применение МНКППКЧ в высокой дозе достоверно восстанавливало экспрессию MFN1, снижало MFF и SQSTM1/p62, реактивируя PINK1/PARKIN-зависимую митофагию.

Обе дозы активировали NRF2-опосредованный антиоксидантный ответ (рост экспрессии NRF2, HO 1, CAT и SOD относительно контроля), усиливали экспрессию AKT и eNOS и снижали экспрессию генов провоспалительных маркеров (AP 1, MMP9, E selectin), более выраженный эффект был отмечен в дозе МНКППКЧ $8{,}57\times10^6$ кл/мл. Прекондиционирование обеспечивало более выраженное подавление воспаления, тогда как высокая доза в терапевтическом режиме — максимальное восстановление архитектуры митохондриома и мембранного потенциала.

Таким образом, МНКППКЧ реализуют цитопротекторный эффект через три механизма: коррекцию митохондриального деления/слияния, активацию митофагии и индукцию NRF2-зависимой антиоксидантной защиты с одновременным противовоспалительным действием. Эффекты дозо- и режимозависимы, что обосновывает клинический потенциал клеточной терапии при заболеваниях, ассоциированных с эндотелиальной дисфункцией.

ВНУТРИКЛЕТОЧНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ EGFR КАК МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПЕРЕКЛЮЧАТЕЛЬ ЭНДОЦИТОЗА ДНК-АПТАМЕРОВ

Дзариева Ф.М.*, Павлова С.А., Павлова Г.В., Фаб Л.В.

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН
117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 5а, стр. 1
*e-mail: dz.fatima@mail.ru

Ключевые слова: EGFR, глиобластома, аптамеры, эндоцитоз, макропиноцитоз, внутриклеточный транспорт

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) — одна из ключевых мишеней противоопухолевой терапии, гиперэкспрессированная при эпителиальных карциномах и глиобластомах. Путь интернализации EGFR определяет эффективность доставки таргетных агентов, в том числе ДНК-аптамеров. Целью работы было установить, как субклеточная локализация EGFR влияет на маршрут эндоцитоза анти-EGFR аптамеров U2 и U31 в клетках эпидермоидной карциномы A431 (мембранный EGFR) и глиобластомы U251 (цитоплазматический пул EGFR).

Методы: кинетика накопления FAM-меченых аптамеров оценивалась методом конфокальной микроскопии, колокализация с маркерами ранних (EEA1) и поздних (Rab7) эндосом, а также фармакологическое профилирование с ингибиторами путей эндоцитоза.

В клетках A431 аптамер U2 интернализовался преимущественно за счёт макропиноцитоза и клатрин-зависимого эндоцитоза, с заметно замедленным созреванием в поздние эндосомы. В клетках U251 U2, напротив, быстро и эффективно сортировался в Rab7-позитивные поздние эндосомы, минуя длительное пребывание в EEA1-компартменте, и проявлял выраженную чувствительность к нистатину, что указывает на рафт-зависимый механизм. Примечательно, что блокада клатрин-зависимого пути и актиновой полимеризации в клетках U251 не подавляла, а, напротив, усиливала накопление U2, что может отражать компенсаторную активацию рафт-зависимого маршрута при блокировке альтернативных путей. Аптамер U31 в обеих линиях сохранял чувствительность к ингибиторам макропиноцитоза и клатрин-зависимого эндоцитоза и оставался нечувствительным к нистатину, что указывает на специфичность переключения пути именно для U2 и, вероятно, связано с различиями в эпитопной специфичности аптамеров.

Таким образом, локализация EGFR выступает молекулярным переключателем между рафт-зависимым и макропиноцитарным путями интернализации, а выбор маршрута определяется структурой конкретного аптамера. Аптамеры типа U2 перспективны для таргетирования опухолей с цитоплазматическим пулом EGFR, что открывает возможности для разработки адресных бесклеточных систем доставки терапевтических и диагностических агентов при глиобластоме.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (Грант № 25–25–00529).

НОВЫЙ ДНК-АПТАМЕР GOL1 ПЕРЕКЛЮЧАЕТ ТРАНСКРИПТОМНУЮ ПРОГРАММУ КЛЕТОК ГЛИОБЛАСТОМЫ С ПРОЛИФЕРАЦИИ НА НЕЙРОГЕННУЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ

Дзариева Ф.М.[1,2]*, Павлова Г.В.[1,2]

[1] Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН
117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 5а, стр. 1
[2] Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии
имени академика Н.Н. Бурденко
125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16
*e-mail: dz.fatima@mail.ru

Ключевые слова: глиобластома, EGFRvIII, аптамер, Gol1, опухолевые стволовые клетки

Опухолевые стволовые клетки глиобластомы, экспрессирующие мутантную форму рецептора эпидермального фактора роста EGFRvIII, рассматриваются как ключевой фактор резистентности к терапии и рецидивирования. EGFRvIII отсутствует в здоровых тканях, однако его физиологическая роль в регуляции клеточной пластичности остаётся недостаточно изученной из-за отсутствия селективных инструментов. Цель работы — с использованием нового ДНК-аптамера Gol1, специфичного к EGFRvIII, охарактеризовать транскрипционные изменения в клетках глиобластомы после блокирования рецептора.

Блокирование EGFRvIII аптамером Gol1 приводило к подавлению пролиферации и миграции клеток. По данным RNA-seq в клетках культуры глиобластомы человека G01 выявлено 1207 дифференциально экспрессированных генов. Среди активированных — гены, ассоциированные с нейрогенезом и дифференцировкой (*NOTCH3, PTN, NGF*), а также ген-супрессор *TXNIP*; среди подавленных — проонкогены CCND1, BCL2, SGK1 и факторы альтернативного сплайсинга CELF2, hnRNPM, SRSF2/6. Методом ПЦР-РВ на трансгенных клетках G01/EGFRvIII показано, что аптамер Gol1 снижает экспрессию PI3K и AKT3 — ключевых генов пути выживаемости. На панели первичных культур выраженность изменений коррелировала с уровнем экспрессии EGFRvIII: наиболее значительное подавление онкогенных сигнальных путей (EGFRvIII, RAS, ERK, PI3K, AKT3, MTOR) наблюдалось в культуре с максимальной экспрессией мутантного рецептора.

Таким образом, селективное блокирование EGFRvIII аптамером Gol1 индуцирует переключение транскрипционной программы клеток глиобластомы с пролиферативной на нейрогенную дифференцировку, что подтверждается активацией генов нейрогенеза и подавлением онкогенных сигнальных путей. Полученные результаты раскрывают физиологическую роль EGFRvIII в поддержании злокачественного фенотипа и создают основу для разработки тераностических подходов, направленных на «перевоспитание» опухолевых клеток.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (Соглашение № 075-15-2024-561).

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

НОКДАУН ГЕНА *HLF* СПОСОБСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ НАКОПЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК BALB/3T3(A31)

Дзитоева С.Г.*, Кокаев Г.С., Ислаев А.А., Кокаев Р.И.

Институт биомедицинских исследований — филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр РАН»
363110, с. Михайловское, ул. Вильямса, д. 1

*e-mail: sdzitoyeva@gmail.com

Ключевые слова: адипогенез, HLF, нокдаун, резистин, липидные капли

Ген Hepatic Leukemia Factor (HLF) относится к обширному семейству bZIP циркадных факторов транскрипции. В настоящее время исследования HLF сосредоточены преимущественно на его роли в онкогенезе, а также выяснение роли HLF в функционировании гемопоэтических стволовых клеток и регуляции механизмов их самообновления. Информация об исследованиях HLF в жировых клетках ограничена, однако некоторые исследования показали, что HLF играет значительную роль в метаболизме липидов, регулируя экспрессию гена *PPARα*. Целью данного исследования стало изучение роли транскрипционного фактора HLF в процессах метаболизма липидов и регуляции экспрессии генов поверхностных белков липидных капель (ЛК): ATGL (PNPLA2) и CGI-58 (ABHD5), а также гормона резистина RETN, участвующего в инсулин-опосредованном поглощении глюкозы адипоцитами.

Нокдаун гена *HLF* в клетках BALB/3T3(A31) не угнетает процесс индукции клеток в адипоциты, однако приводит к значительному снижению содержания липидов ($p < 0.001$) и уменьшению среднего размера ЛК в клетках ($p = 0{,}013$). Данные наблюдения могут указывать на возможную роль HLF в созревании ЛК в адипоцитах и/или его функционального взаимодействия с другими белками поверхности ЛК, такими как CIDEC/FSP27 и PLIN1, которые непосредственно отвечают за слияние формирующихся липидных капель. Подавление экспрессии *HLF* в уже зрелых адипоцитах не привело к изменению количества липидов или морфологии ЛК. Это подтверждает, что *HLF* критически важен именно на начальных этапах дифференцировки адипоцитов. Отсутствие *HLF* привело к значительному сокращению уровня экспрессии генов *Atgl* ($p < 0{,}001$) и *Cgi-58* ($p < 0{,}001$) и к почти двукратному увеличению экспрессии гена *Retn* ($p < 0{,}01$), что может способствовать дисбалансу в процессах липолиза и липогенеза, учитывая роль ATGL/CGI-58 в мобилизации ТАГ, а также подавлению экспрессии GLUT4, что приводит к дефициту глюкозы в клетках и нарушению синтеза жирных кислот.

РОЛЬ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ МСК, ОБОГАЩЕННЫХ Т-КАДГЕРИНОМ, В РЕГУЛЯЦИИ АДИПОГЕНЕЗА И МЕТАБОЛИЗМА ЖИРОВОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА

Дзреян В.А.[1]*, Климович П.С.[1,2], Ивлева М.И.[1], Сысоева В.Ю.[1], Головкин А.С.[3], Рубина К.А.[1]

[1] Лаборатория морфогенеза и репарации тканей, Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1.
[2] Лаборатория молекулярной эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова
121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а
[3] Институт молекулярной биологии и генетики, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

*e-mail: dzreyan2016@mail.ru

Ключевые слова: Т-кадгерин, внеклеточные везикулы, жировая ткань, МСК, адипогенез

Гомеостаз жировой ткани (ЖТ) зависит от сложного межклеточного взаимодействия между стволовыми/прогениторными клетками, преадипоцитами, адипоцитами и мезенхимальными стромальными клетками (МСК). Ранее мы показали, что Т-кадгерин — заякоренный на мембране GPI-якорем рецептор адипонектина, регулирует состояние стволовости и адипогенный потенциал МСК. Известно, что в эндотелиальных клетках адипонектин, связываясь с Т-кадгерином, подвергается эндоцитозу и накапливается в МВТ, стимулируя

образование внеклеточных везикул (ВВ), несущих адипонектин. Однако роль Т-кадгерина в паракринной сигнализации и регуляции дифференцировки МСК ЖТ остается малоизученной. Для ее исследования мы выделяли ВВ ультрафильтрацией из кондиционированной среды трёх типов МСК человека: с гиперэкспрессией Т-кадгерина (ВВ МСК T^+), с контрольным вирусом (ВВ МСК GFP) и из нетрансдуцированных клеток (ВВ МСК). ВВ были охарактеризованы по ISEV: фракция ВВ была $CD9^+$ и $CD63^+$ и имела диаметр от 10 до 650 нм с пиком при 145 нм, соответствующим диапазону размеров экзосом и микровезикул.

Максимальный уровень Т-кадгерина обнаружен во фракции ВВ МСК T^+, что указывает на повышенную способность МСК к секреции Т-кадгерина в составе ВВ. NTA показал, что гиперэкспрессия Т-кадгерина снижает продукцию ВВ в 1,4–2,8 раза. Уменьшение количества $CD9^+CD63^+CD105^+$ ВВ также указывает на Т-кадгерин как негативный регулятор секреции ВВ МСК.

Для функциональной оценки ВВ контрольные МСК от трех доноров индуцировали в адипогенном направлении в присутствии ВВ трех типов с ПЦР анализом ключевых регуляторов адипогенеза и антиадипогенных факторов. Экспрессия PPARγ снижалась под действием ВВ МСК Т+ в 24, 10 и 2 раза соответственно. Уровень KLF5 снижался в 2, 8 и 2 раза соответственно, на фоне повышения экспрессии RUNX2 в 1, 2,5 и 2,5 раза соответственно. При этом экспрессия TEAD4 не подвергалась столь выраженному подавлению и оставалась на высоком уровне.

Таким образом, Т-кадгерин в МСК снижает секрецию ВВ, а гиперэкспрессирующие Т-кадгерин ВВ выступают негативным регулятором адипогенеза по паракринному механизму. Работа раскрывает новую роль Т-кадгерина в межклеточной коммуникации и регуляции адипогенеза, что важно для понимания функционирования ЖТ в норме и при метаболических нарушениях.

Поддержано госзаданием № 03р-23/110-03.

СЕКРЕЦИЯ ЛИГАНДА РЕЦЕПТОРА ЭФР АМФИРЕГУЛИНА ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫМИ МСК ЧЕЛОВЕКА

Дзюмина Н.Н.[1,3]*, Котов М.А.[2,3], Харченко М.В.[3], Каменцева Р.С.[3], Корнилова Е.С.[3]

[1] Санкт-Петербургский государственный университет
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9
[2] Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого
195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29, лит. Б
[3] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
*e-mail: nikadzyumina@gmail.com

Ключевые слова: амфирегулин, рецептор ЭФР, имплантация, эндометрий, ВРТ

Ключевую роль в раннем этапе имплантации играют рецептор ЭФР и его лиганд амфирегулин (AREG): на мышиных моделях доказано, что их дефицит блокирует имплантацию даже здоровых эмбрионов. У людей аналогичные сбои связаны как с врожденными патологиями эндометрия, так и могут возникать под действием лекарств, влияние которых на рецептивность ранее не оценивалось. Мы провели исследование динамики синтеза и секреции AREG мезенхимными стромальными клетками эндометрия (энМСК) в процессе децидуализации, а также анализ влияния на этот процесс широко применяемых лекарственных препаратов — фамотидина (ингибитора рецептора гистамина 2-го типа, используемого для лечения язвенной болезни желудка) и тамоксифена (модулятора рецептора эстрогена, используемого для коррекции толщины эндометрия и в терапии рака молочной железы). Предположения о потенциально неблагоприятных эффектах исследуемых препаратов связаны с вовлечением сигнальных путей (рецептора эстрогена и рецептора гистамина 2-го типа в регуляцию секреции AREG за счет модуляции активности металлопротеазы ADAM17. Экспрессия AREG наблюдается во всех исследованных клеточных линиях (опухолевого происхождения и МСК из разных тканевых источников, однако секреция AREG в межклеточное пространство показана не для всех: так, энМСК секретировали AREG, а МСК пульпы зуба — нет. Протокол тканеспецифичной децидуальной дифференцировки энМСК критически важен для сохранения секреции AREG: в отличие от гормональной стимуляции культивирование в присутствии производного цАМФ подавляет секрецию AREG. Культивирование в присутствии тамоксифена и фамотидина так же снижает секрецию AREG. Полученные результаты позволили выявить потенциально неблагоприятные эффекты данных препаратов на рецептивность эндометрия, а также сформировать научную основу для разработки персонализированных подходов к подготовке эндометрия к имплантации и повышению эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий.

СОЗДАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИ КОДИРУЕМОГО СЕНСОРА ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ H3K4ME1 В МСК

Диалектова Е.Ф.*, Кулебякин К.Ю., Путляева Л.В.

Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10

*e-mail: lizadialektova2@gmail.com

Ключевые слова: эпигенетика, генетически кодируемый сенсор, энхансеры, прижизненная визуализация, МСК

Посттрансляционные модификации гистонов — центральный механизм эпигенетической регуляции, поддерживающий архитектуру хроматина и функциональность генома. Данный механизм отвечает за регуляцию доступности хроматина для транскрипционных факторов и играет ключевую роль в дифференцировке клеток и регенеративной медицине.

Для выяснения динамической взаимосвязи между эпигенетическими модификациями и ремоделированием хроматина необходимы чувствительные инструменты для анализа в живых клетках. Ранее нашей командой были разработаны несколько генетически кодируемых флуоресцентных сенсоров для визуализации эпигенетического ландшафта. Например, сенсор K9-MILo визуализирует гетерохроматин *in vivo* за счет связывания хромодомена MPP8 с целевой модификацией H3K9me3 и появлении характерных внутриядерных «паттернов», регистрируемых в спектральном диапазоне Ex λ = 434 nm, Em λ = 474 nm.

В данном исследовании был создан новый флуоресцентный сенсор Golden Retriever, включающий в себя, помимо NLS, флуоресцентный белок Venus и ридерный домен DPF3. Такой сенсор способен избирательно связываться с эпигенетической модификацией H3K4me1 — маркером энхансеров в геноме. Плазмида с данным сенсором была собрана методом Golden Gate и трансфицирована в культуру клеток HEK239T. Результаты трансфекции показали четкие точечные паттерны распределения в ядре, которые по своей организации соответствовали распределению эухроматиновых меток и при этом не совпадали с паттернами, характерными для маркеров гетерохроматина (K9-MILo). Была также проведена котрансфекция с плазмидами K9-MILo и плазмидой AF9-Red, показавшая, что одновременная визуализация представленности H3K9me3 (K9-MILo), H3K4me1 (Golden Retriever) и H3K9ac (AF9-Red) возможна благодаря подбору флуоресцентных белков с неперекрывающимися спектрами, используемыми в работе: Venus (Em-Max: 538 нм), mTurquoise2 (Em-Max: 474 нм) и Katushka (Em-Max: 620 нм).

Таким образом, разработанный сенсор Golden Retriever обеспечивает специфическую визуализацию H3K4me1-ассоциированных энхансеров в живых клетках, спектрально совместим с существующими сенсорами и может быть использован для мультипараметрического анализа динамики хроматина.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 25-75-30005.

ПОЛУЧЕНИЕ ЭМБОЛИЗИРУЮЩИХ БИОПОЛИМЕРНЫХ МИКРОСФЕР ДЛЯ ТЕРАПИИ СОСУДИСТЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ

Доброва Д.А.[1]*, Яббаров Н.Г.[1,2], Захарова В.А.[1]

[1] Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС»
119049, Москва, Ленинский пр-т, д. 4, стр. 1
[2] Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН
119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4

*e-mail: dodariaa@mail.ru

Ключевые слова: сосудистые мальформации, эндоваскулярная эмболизация, биополимерные микросферы, полисахариды

Сосудистые мальформации являются врожденной аномалией сосудистого русла, вызывающей гемодинамические нарушения. Эндоваскулярная эмболизация с использованием микросфер является основным методом терапии данного заболевания, обеспечивающим эффективное перекрывание патологически измененных сосудов. Однако для существующих на рынке эмболизирующих микросфер характерна длительная персистенция в организме вследствие неконтролируемого процесса их деградации. Получение микросфер на основе

природных полиэлектролитов позволяет решить проблему персистенции за счет обеспечения их контролируемой биоразлагаемости и регулируемого высвобождения лекарственных препаратов (ЛП).

Целью данной работы является подбор параметров эмульгирования полиэлектролитных растворов для обеспечения формирования биоразлагаемых микросфер типа «ядро–оболочка» заданного размера для эндоваскулярной эмболизации сосудистых мальформаций.

В ходе работе были изучены свойства растворов ряда исходных полиэлектролитов и особенности их взаимодействия. Установлено влияние изменения параметров эмульгирования (pH, фазовое разделение, тип и концентрация сшивающих агентов) на конечный размер микросфер. Установлены значения поверхностного заряда микросферы, обеспечивающие возможность ее функционализации ЛП. Методом сканирующей электронной микроскопией изучены морфологические особенности поверхности. Изучены параметры набухания и биодеградации микросфер в условиях, приближенных к физиологическим. Исследованы профили загрузки и контролируемого высвобождения ЛП. Подтверждено отсутствие цитотоксичности систем.

Таким образом, были подобраны оптимальные параметры эмульгирования, обеспечивающие получение стабильных биорезорбируемых микросфер типа «ядро-оболочка» размером от 190 до 300 мкм для терапии сосудистых мальформаций.

ПРОФИБРОТИЧЕСКИЙ ОТВЕТ КЛЕТОК ЭПИКАРДИАЛЬНОГО МЕЗОТЕЛИЯ СЕРДЦА НА ГИПОКСИЮ У *ACOMYS CAHIRINUS* И C57BL/6

Долгодворова А.А.[1*], Дергилев К.В.[1], Парфенова Е.В.[1,2]

[1] Институт экспериментальной кардиологии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова
121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1

*e-mail: aitova.aa@phystech.edu

Ключевые слова: эпикардиальные мезотелиальные клетки, иглистая мышь, гипоксия, фиброз

Несмотря на подтверждённое участие клеток эпикардиального мезотелия (МК) в постинфарктной репарации сердца (образовании пула фибробластов, продукции внеклеточного матрикса и развитии фиброза), его активность у животных с выдающимися репаративными возможностями, в частности у *Acomys cahirinus*, остаётся неизученой.

Цель исследования: сравнение профиброзного ответа МК иглистых (ИМ) и лабораторных мышей C57BL/6 (ЛМ) на гипоксический стресс, индуцированный *in vitro* и *in vivo*.

МК выделяли из сердец мышей ферментативной диссоциацией. Гипоксию *in vitro* моделировали $CoCl_2$ (200 мкМ, 72 ч), а *in vivo* — визуализировали пимонидазолом после лигирования левой коронарной артерии для индукции инфаркта миокарда. Экспрессию E-кадгерина, цитокератина-18, проколлагена-I и α-ГМА анализировали иммуноблоттингом. Активацию эпикарда оценивали по его толщине и количеству $Wt1^+$/$TBX18^+$ клеток. Депозицию коллагена определяли окрашиванием пикросириусом красным, а экспрессию генов *Coll1a1* и *Fn1* — методом ПЦР в реальном времени.

В условиях нормоксии *in vitro* МК обоих видов демонстрировали эпителиоподобный фенотип и экспрессировали E-кадгерин и цитокератин 18. Под действием гипоксии МК приобретали фибробластоподобную морфологию, сочетающуюся со снижением экспрессии E-кадгерина и повышением продукции проколлагена-1 и α-ГМА.

Инфаркт миокарда характеризовался развитием обширных участков ишемии (на основе детекции метаболитов пимонидазола) в зонах эпикарда, которые не отличались по распространённости у ИМ и ЛМ. Динамика активации эпикарда была сопоставимой у обоих видов животных: начиная с 3-х суток после инфаркта отмечалось увеличение толщины эпикарда и накопление прогениторных $Wt1^+$ и $TBX18^+$ клеток мезотелия с пиком в течение первой недели. Накопление коллагена в эпикардиальной области было сходным у обоих видов, хотя количество клеток $Wt1^+$ на 7-е сутки было выше у ЛМ.

Таким образом, МК обоих видов демонстрируют сходный профибротический ответ на гипоксическую стимуляцию как *in vitro*, так и в условиях постинфарктного ремоделирования. Полученные данные позволяют предположить, что межвидовые различия в репарации сердца определяются не дифференциальной острой чувствительностью эпикарда к гипоксии, а скорее нижележащими сигнальными механизмами либо дополнительными адаптивными факторами.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ТРЕХМЕРНАЯ ОБТУРАЦИЯ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ ПОСТОЯННОГО ЗУБА БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИМ КЛЕТОЧНОСОДЕРЖАЩИМ МАТЕРИАЛОМ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ *IN VIVO*

Домбровская Ю.А.[1*], Енукашвили Н.И.[1, 2], Котов М.И.[1], Румянцева Е.А.[1, 2], Семенова Н.Ю.[3], Силин А.В.[1]

[1] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
[2] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
[3] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
*e-mail: j_dombrowskaja@mail.ru

Ключевые слова: регенеративная эндодонтия, пульпа зуба, стволовые клетки пульпы, одонтобласты

Эндодонтическое лечение при осложненном кариесе — последовательный алгоритм, включающий механическую и медикаментозную обработку корневых каналов. В результате зуб теряет пульподентинный комплекс, который заменяется биоинертным материалом в ходе трёхмерной обтурации корневых каналов. Утрачиваются трофические способности тканей зуба, что увеличивает риски сколов и переломов зубов. Сохранение пульподентинного комплекса витальным при эндодонтическом лечении возможно при использовании методик апексогенеза, однако они применимы в отношении зубов с несформированными верхушками. Стимулирование формирования кровяного сгустка из периапикальной области, приводит к формированию рубцовой ткани. При использовании данных методик не достигается полной регенерации пульпы или хотя бы формирования пульпоподобной ткани.

Цель работы — апробация метода трехмерной обтурации корневых каналов постоянного зуба биотехнологическим материалом на основе фибринового геля, содержащего стволовые клетки пульпы зуба (СКПЗ) в эксперименте на карликовых свиньях.

У животных под общей анестезией выбран интактный двухкорневой зуб P2 (близкий к человеческому по положению в челюстной дуге, количеству и форме корней и каналов). После ампутации коронки и экстирпации пульпы корневые каналы заполнены фибриновым гелем с аллогенными СКПЗ. Проведена изоляция геля минеральным триоксидным агрегатом и выполнена пломбировка коронковой части упрочненным пакуемым стеклоиономерным цементом химического отверждения. Через 4 месяца зуб извлекали и использовали для гистологического исследования.

Выбранная модель P2 схожа с человеческими зубами, что делает результаты клинически значимыми. Гистологически в апикальной трети канала зафиксировано формирование васкуляризированной пульпоподобной ткани, в средней и устьевой третях — участки активных одонтобластов с признаками дентинообразования. Воспаления в периапикальной зоне не отмечено, поведение и самочувствие животных оставались в норме.

Результаты демонстрируют состоятельность использованного подхода для лечения постоянных зубов со сформированными корнями. Для полной реставрации архитектоники пульпы требуются дальнейшие усовершенствования.

Работа выполнена в рамках НИР 125061106974-4 государственного задания Минздрава России.

МУЛЬТИПОТЕНТНЫЕ МЕЗЕНХИМНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ИЗ ЗОНЫ ОСТЕОНЕКРОЗА СОХРАНЯЮТ СПОСОБНОСТЬ К ПРОЛИФЕРАЦИИ И ОБЛАДАЮТ ПОВЫШЕНЫМ ОСТЕОГЕННЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ ПРИ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Дорофеева А.И.*, Шипунова И.Н., Вартикян А.А., Лучкин А.В., Фидарова З.Т., Абрамова А.В., Падерина А.С., Покровская О.С., Кузьмина Л.А., Двирнык В.Н., Гальцева И.В., Мамонов В.Е., Михайлова Е.А.

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии
125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4
*e-mail: alenad7777@gmail.com

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимные стромальные клетки, остеонекроз, остеогенез, пролиферация, дифференцировка

Остеонекроз (ОН), или аваскулярный некроз — тяжелое заболевание опорно-двигательного аппарата, которое может приводить к инвалидизации пациентов и требовать хирургического лечения. Развитие ОН эпифизов костей сопровождается нарушением баланса между остеогенезом и резорбцией кости. Остеогенез в организме человека происходит в результате пролиферации и дифференцировки мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК). В настоящее время ММСК из зоны ОН не охарактеризованы.

В данной работе были выделены ММСК из пораженного участка (метафиз бедренной кости) и непораженного участка (подвздошная кость) одних и тех же 12 больных апластической анемией (АА), охарактеризованы их пролиферативные свойства (суммарная клеточная продукция и среднее время удвоения за 3 пассажа), а также проведена количественная оценка интенсивности остеогенной и адипогенной дифференцировки под воздействием соответствующих индукторов. В качестве контроля служили 2 группы: одна из них включала 14 больных АА, а другая — 15 здоровых доноров, соответствующих по полу и возрасту, но без диагностированного ОН, у которых ММСК были выделены из костного мозга подвздошной кости. Информированное согласие было получено у каждого больного и донора.

Анализ не выявил различий в свойствах ММСК, выделенных из пораженного и непораженного участка у больных АА с ОН. То есть ММСК из зоны ОН сохраняют пролиферативный и дифференцировочный потенциал на уровне значений, полученных для ММСК из непораженного участка. ММСК из непораженного участка больных АА с ОН значимо не отличались от ММСК обеих контрольных групп по суммарной клеточной продукции и интенсивности адипогенной дифференцировки, однако достоверно лучше дифференцировались в остеогенном направлении. Таким образом, ММСК больных АА с ОН сохраняют пролиферативный и адипогенный потенциал и обладают повышенным остеогенным потенциалом.

Результаты исследования свидетельствуют о наличии функциональных ММСК в зоне ОН, способных к полноценной остеогенной дифференцировке. Кроме того, они указывают на системное повышение остеогенного потенциала ММСК у больных АА с ОН.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-00648, https://rscf.ru/project/25-25-00648/.

ГИДРОГЕЛЕВЫЕ МИКРОЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ ФИБРОИНА ШЕЛКА *BOMBYX MORI* КАК ОСНОВА ДЛЯ КЛЕТОЧНЫХ МИКРОНОСИТЕЛЕЙ

Доси О.А.[1,2*], Подболотова Е.И.[1,2], Агапова О.И.[1], Ефимов А.Е.[1], Агапов И.И.[1]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова
123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1

[2] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9

*e-mail: dosi.o@phystech.edu

Ключевые слова: фиброин, микрочастицы, хитозан, желатин, фибробласты, цитосовместимость

Биоматериалы на основе фиброина шелка *Bombyx mori* находят применение в тканевой инженерии, в том числе для создания трехмерных систем культивирования клеток. Модификация состава фиброиновых материалов биополимерами позволяет дополнительно регулировать их взаимодействие с клетками. Целью данной работы являлось получение и сравнительная оценка цитосовместимости микрочастиц на основе чистого фиброина шелка *Bombyx mori*, а также микрочастиц с добавлением хитозана или желатина на культуре мышиных фибробластов NIH 3T3.

Микрочастицы размером около 200 мкм формировали путем сшивания раствора фиброина лимонной кислотой с последующим измельчением образовавшегося геля и фракционированием методом седиментации. Для получения модифицированных составов на этапе приготовления исходных композиций к раствору фиброина добавляли хитозан или желатин, в качестве контроля использовали фиброин без добавок. Цитотоксичность оценивали методами экстрактов и прямого контакта в соответствии с ГОСТ ISO 10993-5. Адгезию и пролиферацию клеток оценивали на 3, 7 и 10-е сутки культивирования методом флуоресцентного окрашивания ядер DAPI с последующим количественным подсчетом.

Для всех исследованных составов выраженного цитотоксического действия не выявлено. В процессе культивирования NIH 3T3 во всех группах отмечалось увеличение количества клеток. Наименьшее клеточное заселение наблюдали на частицах из чистого фиброина. Добавление хитозана способствовало увеличению числа клеток: на 10-е сутки их количество было примерно на 90% выше по сравнению с чистым фиброином. Наиболее выраженный клеточный ответ отмечали при добавлении желатина — количество клеток было примерно на 35% выше по сравнению с микрочастицами с хитозаном. Наблюдаемые различия могут быть связаны с катионной природой хитозана и наличием в желатине RGD-мотивов, способствующих интегрин-опосредованной адгезии клеток.

Таким образом, микрочастицы на основе фиброина шелка с добавлением хитозана и желатина не проявляли выраженной цитотоксичности и поддерживали адгезию и пролиферацию NIH 3T3. Наиболее выраженный клеточный ответ наблюдался для состава BmGel, что позволяет рассматривать его как перспективную основу для дальнейшей разработки клеточных микроносителей и тканеинженерных матриц.

ИНТРАТРАХЕАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЛИОФИЛИЗИРОВАННЫХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК СНИЖАЕТ КОЛИЧЕСТВО ИММУННЫХ КЛЕТОК В ЛЕГКИХ МЫШЕЙ ПРИ ФИБРОЗЕ

Дьячкова У.Д.*, Басалова Н.А., Виговский М.А., Рогачев П.Н., Толстолужинская А.Е., Попов В.С., Лагерева Е.А., Григорьева О.А., Ефименко А.Ю.

Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10

*e-mail: dyachkovaud@my.msu.ru

Ключевые слова: воспаление, внеклеточные везикулы, МСК, фиброз, биологический лекарственный препарат

Внеклеточные везикулы, секретируемые мезенхимными стромальными клетками (ВВ МСК), могут быть использованы в качестве терапевтического средства, так как их введение мышам с блеомицин-индуцированным фиброзом легких приводит к его разрешению, как было нами ранее показано, за счет переноса миРНК-29 и -129. Важным этапом разработки препарата является выбор лекарственной формы, поэтому целью данной работы было оценить эффективность применения ВВ МСК в виде лиофилизата и сравнить с пирфенидоном, одобренным для лечения фиброза легких. Для оценки воспаления, индуцируемого при повреждении легких, у мышей проводили бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) и анализировали его клеточный состав методом проточной цитофлуориметрии на маркеры иммунных клеток, а также путем окраски мазков модифицированным раствором Гимзы. Мы обнаружили, что интратрахеальное введение блеомицина мышам без последующего лечения (негативный контроль) приводило к увеличению количества нейтрофилов, содержащихся в БАЛ, в 2 раза по сравнению с интактными животными. При этом введение ВВ МСК через 2 недели после воздействия блеомицина к 28 суткам снижало количество нейтрофилов до уровня, характерного для интактных животных, и было сопоставимо с действием пирфенидона. Индукция фиброза легких введением блеомицина также приводила к увеличению в 2,5 раза общего количества иммунных Lin^+ клеток в БАЛ, в то время как в группах с введением ВВ МСК или пирфенидона число Lin^+ клеток снижалось в 2 и 2,2 раза, возвращаясь к уровню интактных животных. Используя метод иммуногистохимического анализа срезов легких, мы обнаружили, что основными мишенями через 30 минут после интратрахеального введения меченых ВВ МСК являются $CD68^+$ и $CD206^+$ макрофаги, играющие важную роль в процессе воспаления, а в клеточных моделях поляризации макрофагов, полученных из периферической крови человека, действие ВВ МСК приводило к снижению экспрессии генов провоспалительных цитокинов. Таким образом, действие как ВВ МСК, так и пирфенидона способствует снижению количества иммунных клеток в поврежденных легких, в частности, нейтрофилов, что способствует снижению воспалительной реакции и, как следствие, замедлению прогрессирования фиброза.

Исследование выполнено в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

МУЛЬТИПОТЕНТНЫЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ШВАННОВСКИХ КЛЕТОК: РОЛЬ В РАЗВИТИИ И РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ

Дячук В.А.*

Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского
Дальневосточного отделения РАН
690041, Владивосток, ул. Пальчевского, д. 17

*e-mail: slava_d83@mail.ru

Ключевые слова: дифференцировка, пластичность ,стволовые клетки, транскрипционные факторы, мыши, рыбы

Предшественники шванновских клеток (ПШК — это новый класс эмбриональных стволовых клеток, играющих центральную роль в формировании широкого спектра тканей и органов у позвоночных животных. Результаты, полученные на модельных системах мыши (*Mus musculus*) и рыбы данио (*Danio rerio*), позволили переосмыслить классические представления о происхождении периферической нервной системы, эндокринных и скелетных структур, а также установить принципиально новые механизмы клеточной иерархии в эмбриогенезе позвоночных животных. Основной достижение последних лет в данной области заключается в доказательстве того, что ПШК — не просто промежуточные глиальные клетки-предшественники, а универсальные центральные клеточные узлы, способные генерировать нейроны, хромаффинные клетки, мезенхимальные стволовые клетки, одонтобласты, хондроциты и остеоциты. То есть ключевые неканонические источники клеток для формирования органов, происхождение которых ранее приписывалось исключительно клеткам нервного гребня (КНГ) или мезодерме.

В настоящей работе выявлены и детально разобраны на клеточном и молекулярном уровне неканонические механизмы иерархии клеток нервного гребня и направления дифференцировок стволовых клеток позвоночных животных. Впервые установлено, что ПШК являются основным источником парасимпатических нейронов черепно-мозговых и тазовых ганглиев у мышей. Генетический трейсинг с использованием линий Sox10CreERT2 и Plp1CreERT2 показал, что на стадиях E11.5–E12.5, когда миграция КНГ завершена, клетки, ассоциированные с периферическими нервами, экспрессируют молекулы SOX10, ERBB3 и ASCL1 и последовательно дифференцируются в нейроны, теряя глиальный фенотип. Абляция генов *erbb3* и *ascl1* приводит к полному исчезновению парасимпатических ганглиев, что подтверждает их глиальное происхождение. Эти данные опровергают устоявшееся представление о прямом происхождении нейронов автономных ганглиев исключительно из мигрирующих КНГ и вводят новую концепцию «нерв-зависимого нейрогенеза». Согласно этой концепции, нейроны следующего поколения формируются не из мигрирующих стволовых клеток, а из глиальных предшественников, выселяющихся из нервного гребня и далее ассоциированных с растущими нервами.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ИМПЛЕМЕНТАЦИИ ПОЛОЖЕНИЙ ЧАСТИ IV GMP ЕС В РОССИЙСКОЕ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО

Евстратова Е.С.[1*], Барановский Д.С.[2], Клабуков И.Д.[1,2], Якимова А.О.[1], Шегай П.В.[1,2], Каприн А.Д.[1,2]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр радиологии
249036, Обнинск, Королева, д. 4
[2] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*e-mail: ekevs7240@gmail.com

Ключевые слова: GMP, ATMP, имплементация, ВТЛП, БМКП, управление рисками, ЕАЭС

С 22 ноября 2017 года, после утверждения в Европейском союзе Части IV GMP «Руководство по GMP для лекарственных препаратов передовой терапии», в России проводится работа по имплементация данных изменений. Однако по состоянию на 2026 год в отечественном правовом поле параллельно существуют понятия «биомедицинский клеточный продукт» (ФЗ № 180-ФЗ) и «высокотехнологичный лекарственный препарат» (ФЗ № 61-ФЗ), что создает правовую неопределенность для производителей.

Ключевой методологической проблемой является разнонаправленность подходов к регулированию. Часть IV GMP ЕС базируется на риск-ориентированном подходе, допускающем адаптацию требований в зависимости от особенностей продукта. Российская правоприменительная практика традиционно ориентирована на предписывающее детализированное регулирование, что затрудняет прямой перенос принципа пропорциональности требований и требует пересмотра системы управления рисками.

Специфика ВТЛП (индивидуализированное производство, короткие сроки годности) требует пересмотра базовых требований к прослеживаемости «от донора до пациента», транспортировке и хранению живых клеточных материалов и особенно к системе управления рисками для время-зависимых процессов. Институциональный аспект также создает барьеры в виде недостаточно развитой системы GMP-инспектората в части компетенций по ВТЛП и дефицит квалифицированных кадров с профильной подготовкой. Адаптация производителей в условиях дефицита кадров и ограниченной образовательной базы может потребовать подхода, известного как SETA-сопровождение.

В этой связи первоочередными решениями становятся разработка специализированного отраслевого стандарта (аналога Части IV EU GMP) с учетом правовых реалий ЕАЭС/РФ, формирование программ подготовки специалистов и инспекторов в сфере ВТЛП, развитие системы прослеживаемости на основе цифровых технологий, а также адаптация технологий мобильного и распределенного производства ВТЛП. Перспективным представляется апробация новых подходов на базе существующих центров компетенций. Так, система качества ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России по производству иБМКП и изготовлению иБТЛП может стать пилотной площадкой для отработки механизмов гармонизации международных требований с российской практикой.

АДАПТИРОВАННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КАЧЕСТВА НМИЦ РАДИОЛОГИИ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ПРЕПАРАТОВ ПЕРЕДОВОЙ ТЕРАПИИ

Евстратова Е.С.[1*], Клабуков И.Д.[1,2], Барановский Д.С.[2], Якимова А.О.[1], Шегай П.В.[1,2], Каприн А.Д.[1,2]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр радиологии
249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, д. 4
[2] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*e-mail: ekevs7240@gmail.com

Ключевые слова: БМКП, иБТЛП, CAR-T, фармацевтическая система качества, технологический трансфер

В настоящее время выпуск препаратов передовой клеточной и генной терапии на базе медицинских учреждений регулируется множеством нормативных актов, включающих требования к производству лекарственных средств, биомедицинских клеточных продуктов, изготовлению индивидуальных биотехнологических препаратов. Персонализация терапии требует индивидуализации подхода, однако объединение различных систем качества невозможно в силу законодательных ограничений. В связи с этим принято решение о внедрении адаптированной фармацевтической системы качества, позволяющей производить и изготавливать широкий спектр препаратов передовой терапии.

В 2024 году НМИЦ радиологии первым в России получил лицензию Росздравнадзора на производство CAR-T терапии как биомедицинского клеточного продукта (БМКП), а в 2025 году осуществил первое индивидуальное применение CAR-T терапии по разрешению Минздрава России. В настоящее время большинство расходных материалов (таких как питательные среды и вспомогательные компоненты) производятся в России, что обеспечивает независимость технологии, решает задачу технологического суверенитета, делает терапию доступной для пациента. В 2025 году НМИЦ радиологии осуществил лицензирование второй производственной площадки в МНИОИ им. П.А. Герцена, что сделало НМИЦ радиологии первым отечественным медицинским центром, который может производить БМКП одновременно на двух производственных площадках.

Адаптированная фармацевтическая система качества, разработанная в НМИЦ радиологии, объединяет требования GMP (№ 77 и № 67 решения ЕЭК), Приказа Минздрава России № 512н, и Постановления Правительства № 213, позволяет регулировать полный цикл производства и контроля качества персонализированных препаратов. Основной адаптированной фармацевтической системы качества являются Промышленные, Технологические регламенты, Регламенты изготовления, а также Единый валидационный мастер-план. На производственных площадках организован цифровой мониторинга критических параметров производства

в реальном времени. Система качества адаптирована под возможность выполнения технологического трансфера технологий производства БМКП, изготовления иБТЛП, а также производства ВТЛП для медицинского применения.

ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫЙ КОНСТРУКТ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РАНЕВЫХ ДЕФЕКТОВ КОЖИ — ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ *IN VITRO* И *IN VIVO*

Егорихина М.Н.*, Алейник Д.Я., Рубцова Ю.П., Чарыкова И.Н., Тимофеева Л.Б., Линькова Д.Д., Фарафонтова Е.А., Левичева Е.А.

Приволжский исследовательский медицинский университет
603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1
*e-mail: egorihina.marfa@yandex.ru

Ключевые слова: биополимеры, скаффолд, мезенхимальные стволовые клетки, доклинические исследования

Вопрос восстановления раневых дефектов кожного покрова не теряет своей актуальности на протяжении всей истории человечества. Проблема охватывает широкий спектр пациентов с хроническими язвами, ожогами, ранами после обширных хирургических вмешательств и механических травм и др. Несмотря на все разнообразие лекарственных препаратов и раневых покрытий, вопрос полнослойного восстановления кожи с сохранением ее функциональной активности остается не решенным. Общемировым трендом, направленным на решение данного вопроса, является использование продуктов тканевой инженерии.

В ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России разработан тканеинженерный конструкт — эквивалент кожи (ЭК) на основе биополимерного скаффолда-носителя с инкапсулированными мезенхимальными стволовыми клетками жировой ткани (МСК-ЖТ) (Пат. № 2653434 РФ… от 11.04.2017). На этапах доклинических исследований *in vitro* показано, что скаффолд способен выступать в качестве искусственной клеточной ниши и обеспечивать не только поддержание функциональной активности МСК-ЖТ, но и процессы сходные с естественными процессами «динамической взаимности». При проведении исследований биосовместимости *in vivo* согласно ISO 10993-6-2021 установлено, что при имплантации в ткани животного (крысы) происходит полное замещение ЭК компонентами соединительной ткани. О протекании процесса регенерации в области имплантации свидетельствовали наблюдаемые процессы рекрутинга клеток в скаффолд из окружающих тканей и активное образование коллагеновых волокон.

Проведено исследование эффективности ЭК *in vivo* на модели полнослойной скальпированной кожной раны на крупных лабораторных животных — свиньях. По результатам гистологического исследования тканей области раневых дефектов установлено, что на ранних сроках использование ЭК задействует дополнительный механизм реализации регенерации с участием эозинофилов, скаффолд носитель активно заселяется клетками, наблюдается направленная миграция фибробластоподобных клеток. Применение ЭК ускоряет процесс созревания соединительной ткани и ремоделирование регенерата в области раны.

Таким образом, представленный тканеинженерный конструкт может стать эффективным инструментом регенеративной медицины и использоваться для восстановления раневых дефектов кожи.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ПРИ РАЗРАБОТКЕ И ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

Егорихина М.Н.*, Алейник Д.Я., Рубцова Ю.П., Чарыкова И.Н., Бугрова М.Л., Линькова Д.Д., Фарафонтова Е.А., Левичева Е.А.

Приволжский исследовательский медицинский университет
603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1
*e-mail: egorihina.marfa@yandex.ru

Ключевые слова: ВТЛП, БМКП, доклинические исследования, лабораторные методы исследования

За последние два десятилетия регенеративная медицина накопила достаточно много фундаментальных знаний о клеточных продуктах и тканеинженерных конструктах (ТК), чтобы перейти к их клиническому использованию. Однако переход продукта из лаборатории в клинику требует комплексных знаний о его свойствах и биологическом действии. Ряд свойств позволяющих прогнозировать эффективность и безопасность продукта в системе *in vivo* возможно оценить на этапе *in vitro* при разработке и проведении доклинических исследований. Однако выбор лабораторных методов исследования при оценке качества продуктов регенеративной медицины остается открытой темой для дискуссии.

Лаборатория клеточных технологий ПИМУ имеет многолетний опыт в разработке и оценке качества продуктов регенеративной медицины. Основываясь на этом опыте, можно позиционировать, что неотъемлемой частью исследований является оценка жизнеспособности клеток. Для этого используется исключающее окрашивание с количественным анализом жизнеспособных клеток. Если речь идет о продуктах в виде суспензии клеток достаточно использовать подсчет в камере Горяева или на автоматическом счетчике клеток. В то же время для более сложных продуктов, таких как ТК, необходимо использовать более продвинутые методы, например, биоимиджинг. Однако высокая жизнеспособность не гарантирует качества продукта. Клетки должны быть не только жизнеспособны, но и функционально активны. В этом случае необходима оценка пролиферативной и секреторной активности. Учитывая сложность продуктов, в ряде случаев приходится модифицировать существующие методы, адаптируя их под продукт, или разрабатывать авторские способы, например, «Способ количественного анализа клеточной составляющей скаффолда» (Пат. № 2675376 РФ). При использовании клеток, часто важно подтверждение их идентичности, что требует применения таких методов как световая микроскопия, цитофлуориметрия и др. Таким образом, при разработке и оценке качества продуктов регенеративной медицины возможно использование как уже имеющихся и прочно вошедших в клиническую лабораторную практику методов, так и авторских способов, учитывающих специфику продукта.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАКТОФЕРРИНА НА 3D-МОДЕЛИ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

Елькина Е.С.*, Тимашев П.С., Антошин А.А.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский университет)
119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*e-mail: kkate1509@yandex.ru

Ключевые слова: хондроциты, пеллеты, микрогравитация, лактоферрин

Условия космического полета приводят к необратимым изменениям в хрящевой ткани у космонавтов. В работе было предложено использовать лактоферрин как потенциальный агент для предотвращения дегенеративных процессов на 3D клеточных моделях. Дегенерация хрящевой ткани является причиной развития многочисленных заболеваний, приводящих к инвалидности. Так, заболевания позвоночника вызывают около 366 млн случаев инвалидности ежегодно, занимая 4-е место среди причин временной нетрудоспособности.

Цель. Изучить влияние микрогравитации на дегенеративные изменения хрящевой ткани человека и возможности их предотвращения с использованием 3D тканеинженерной модели.

Материалы и методы. Для анализа 3D-моделей — пеллетов — и выявления необходимых маркеров использовали следующие методы: конфокальная микроскопия, иммуногистохимический анализ 3D-культивирование клеток, спектрофотометрический анализ, измерение механических свойств 3D-конструкций на микроиндентере. Статистический анализ полученных данных проводили в программе GraphPad Prism 10.

Результаты. При добавлении лактоферрина в статических условиях было выявлено уменьшение количества клеток, содержащих маркер гипертрофии хряща MEF2C+, в ~ 2 раза по сравнению с космической группой.

Иммуногистохимический анализ выявил наличие маркера хондрогенной дифференцировки SOX9 в разном соотношении во всех группах.

В пеллетах без добавления лактоферрина, культивируемых в статических условиях инкубатора, наблюдалось увеличение гипертрофированных клеток в ~2 раза, по сравнению с группой симуляционной микрогравитации. Анализ механических свойств пеллетов на микроиндентере выявил, что при стандартных условиях культивирования в инкубаторе (37 °C, 5% CO_2) образцы теряют модуль упругости сильнее, чем в условиях симуляционной и космической микрогравитации.

Выводы. 1. Лактоферрин в статических условиях снизил долю mef2c положительных клеток. 2. Анализ динамики изменений в модели, происходящих в условиях космического полета, показал, что микрогравитация в космосе способствует более сильной дегенерации хрящевой ткани чем в условиях симуляционной микрогравитации. 3. 3D-модель хряща — пеллет — успешно переносит земные и космические условия, позволяя ускоренно изучать дегенеративные процессы.

ХАРАКТЕРИСТИКА СУБПОПУЛЯЦИЙ ФИБРОБЛАСТОВ В ЗДОРОВОЙ И ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

Емельянова А.А.[1*], Валяева А.А.[1,2], Шеваль Е.В.[2,3]

[1] Факультет биоинженерии и биоинформатики,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 73
[2] Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40
[3] Биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12
*e-mail: a_emelyanova_03@mail.ru

Ключевые слова: фибробласты, телоциты, транскриптомика, колоректальный рак

Фибробласты — это основные стромальные клетки, представленные несколькими субпопуляциями. Среди них особый интерес представляют телоциты, участвующие в поддержании ниши стволовых клеток и регуляции дифференцировки эпителия. Для исследования гетерогенности стромальных клеток в данной работе были охарактеризованы субпопуляций фибробластов в здоровой и опухолевой ткани на основе данных транскриптомики единичных клеток. Использовался набор данных по колоректальному раку и прилегающей здоровой ткани (GSE236581). Кластеризация фибробластов проводилась в R (v4.5.2) с помощью пакета Seurat (v5.3.1) по стандартному протоколу, включающему фильтрацию дублетов (Scrublet (v0.2)), отбор 2000 вариабельных генов, масштабирование, PCA, коррекцию батч-эффекта (Harmony (v1.2.4)), идентификацию и UMAP-визуализацию кластеров. Маркеры кластеров определяли с помощью FindAllMarkers. Для выявления телоцитов применяли импутацию данных функцией RunALRA пакета SeuratWrappers (v4.0.0). Первичная аннотация всех клеток выделила 9 типов, после чего фибробласты были разделены на 11 субпопуляций. Сравнение нормы и опухоли показало, что при раковой прогрессии происходит перераспределение стромальных популяций в сторону активированных состояний. Следующим шагом было уточнение аннотации, поскольку она была основана на ранее опубликованных классификациях, которые не выделяли телоциты из-за низкой экспрессии маркеров. Чтобы обойти это ограничение, мы применили импутацию данных и выявили 2 группы телоцитов: $GREM1^+$ и $BMP5^+$. Согласно предыдущим работам, первая популяция локализуется в криптах и поддерживает пролиферацию стволовых клеток, вторая — на поверхности и способствует дифференцировке эпителия. Таким образом, было показано, что доля активированных подтипов фибробластов в опухоли увеличивается по сравнению с нормальной тканью. Кроме того, в строме колоректального рака были найдены подтипы телоцитов, которые в ткани нормального кишечника формируют градиенты BMP- и WNT-сигналинга вдоль оси крипты.

Исследование выполнено в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова.

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ ВЕЗИКУЛЫ КАК АКТИВНЫЙ КОМПОНЕНТ СРЕДСТВ РЕГЕНЕРИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

Емельянова С.С.[1*], Гараева Л.А.[1], Соломина Л.А.[1], Мухаметдинова Д.В.[1], Коневега А.Л.[1,2], Штам Т.А.[1,2,3]

[1] Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова,
Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
188300, Ленинградская обл., Гатчина, Орлова роща, д. 1
[2] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1

[3] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
*e-mail: shtam_ta@pnpi.nrcki.ru

Ключевые слова: растительные экстраклеточные везикулы, гиалуронансинтаза, эластин, регенерация кожи, ранозаживление

Кожа подвергается влиянию неблагоприятных факторов внешней среды, и для поддержания её здоровья необходимы вещества, которые защищают клетки от повреждений и замедляют процессы старения. В современной регенеративной медицине и косметологии значительное внимание уделяется экстраклеточным везикулам (ЭВ) как перспективному инструменту модуляции клеточного микроокружения и стимуляции репаративных процессов в кожных тканях.

Цель работы — комплексная оценка ранозаживляющей активности растительных экстраклеточных везикул (РЭВ) с использованием экспериментальных моделей *in vitro* и *in vivo*.

Оценку влияния везикулярной суспензии, содержащей РЭВ, на время заживления и формирование рубца производили с использованием модели резанной раны на мышах линии Balb/c-DBA2. РЭВ, полученные из *Cucumis sativus*, способствовали более быстрому закрытию раны, а также существенному уменьшению длины шрама. В экспериментах на клеточных линиях дермальных фибробластов и кератиноцитов человека РЭВ панели исследуемых продуцентов повышали жизнеспособность поврежденных клеток кожи. Одновременно, по данным ОТ-ПЦР, РЭВ индуцировали экспрессию генов эластина и гиалуронансинтаз 1-го и 2-го типов, отвечающих за накопление элементов внеклеточного матрикса дермы, в поврежденных дермальных фибробластах человека. Таким образом, в исследовательской работе разработана композиция на основе растительных экстраклеточных везикул, кратно активирующая синтез гиалуронана в клетках кожи, что в свою очередь напрямую влияет на увлажненность кожи, обогащенность межклеточного матрикса дермы и скорость заживления раны.

Разработанная и апробированная на клеточных и животных моделях композиция растительных везикул является безопасным продуктом и может быть использована как самостоятельно, так и в качестве активного компонента при создании косметических или лекарственных средств наружного применения для активации синтеза эластина и гиалуроновой кислоты в клетках кожи.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 1024011100004-4-1.6.8;1.6.4;1.6.7;1.6.1).

ОЦЕНКА АНТИФИБРОТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ЦИКЛОСПОРИНА А НА КЛЕТОЧНЫХ МОДЕЛЯХ РОГОВИЧНОГО ФИБРОЗА

Емец Е.В.*, Крахмалева Д.А., Кривулина Д.А., Токарева В.В., Панова А.Д., Суббот А.М.

Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова
119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11а
*e-mail: kletkagb@gmail.com

Ключевые слова: фиброз, клеточная модель, циклоспорин, роговица, TGF-beta1, миофибробласты

Одним из состояний, сопровождающихся патологической регенерацией роговицы, является узелковая дегенерация Зальцманна (УДЗ), в основе которой лежит субэпителиальный фиброз, опосредованный миофибробластной трансформацией кератоцитов, однако точные механизмы формирования порочного круга неизвестны. Циклоспорин А (ЦсА) применяется в качестве адъюванта при УДЗ, но его антифибротический потенциал противоречив. Цель работы — изучить влияние ЦсА на ключевые фиброгенные маркеры в клетках роговицы здорового донора и пациента с УДЗ в условиях TGF-β1 стимуляции.

Первичные культуры кератоцитов инкубировали с ЦсА: при одновременной стимуляции TGF-β1 или после предварительной стимуляции им. Эффект оценивали методами ИЦХ и ПЦР-РВ. Интактные клетки УДЗ характеризовались повышенной экспрессией ACTA2/a-SMA по данным ПЦР-РВ и ИЦХ (на 91 и 140% соответственно) по сравнению с клетками здорового донора, что свидетельствует о их преактивированном миофибробластном фенотипе. Базальный уровень COL1A1 и FN1 у клеток УДЗ был снижен по данным ПЦР-РВ, а COL3 повышен по данным ИЦХ, что может отражать нарушение баланса между миофибробластной дифференцировкой и синтезом внеклеточного матрикса. При одновременном добавлении

ЦсА с TGF-β1 наблюдалось снижение экспрессии COL1A1 на 22% и FN1 на 27% в клетках УДЗ, в клетках здорового донора эффект был менее выражен. При добавлении ЦсА на фоне предварительной стимуляции TGF-β1 в клетках здорового донора уровень COL1A1 и FN1 изменялся незначительно, тогда как в клетках УДЗ снижение составляло 47 и 54% соответственно. Данные ИЦХ по представленности COL3 повторяли эту тенденцию. Изменения ACTA2 под воздействием ЦсА в клетках УДЗ по данным ПЦР-РВ отсутствовали в отличие от клеток здорового донора, тогда как по данным ИЦХ уровень α-SMA снижался, что может указывать на пост-трансляционные механизмы регуляции. Гетерогенность ответа *in vitro* может отражать вариабельность клинической эффективности ЦсА при УДЗ.

Таким образом, ЦсА может подавлять секреторную активность клеток роговицы, что свидетельствует о его антифибротическом потенциале, однако эффект вариабелен и зависит от клеточного фенотипа. Полученные данные могут быть использованы для изучения механизмов патологической регенерации роговицы при УДЗ и других фибротических состояниях роговицы.

КЛЕТОЧНОЗАСЕЛЕННЫЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИМПЛАНТАТЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА, ГИДРОКСИАПАТИТА И МЕДИ: ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ *IN VITRO* И *IN VIVO*

Енукашвили Н.И.[1,2]*, Домбровская Ю.А.[2], Румянцева Е.А.[1,2], Котов М.И.[2], Дубиненко Г.Е.[3], Семенова Н.Ю.[4], Супильникова О.В.[2,5], Багаева В.В.[2,5], Котова А.В.[2,5], Калашников А.М.[6], Алексенский А.Е.[7], Шестаков М.С.[7], Чижикова А.С.[7]

[1] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
[2] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
[3] Национальный исследовательский Томский политехнический университет
634050, Томск, пр-т Ленина, д. 30
[4] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
[5] Центр клеточных технологий «Покровский»
199106, Санкт-Петербург, Большой пр-т В.О., д. 85, лит. К
[6] Национальный исследовательский университет ИТМО
197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр-т, д. 49, лит. А
[7] Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН
194021, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 26

*e-mail: n.enukashvily@incras.ru

Ключевые слова: стволовые клетки пульпы, скаффолд, поликапролактон, медь, животные модели

Ключевая задача применения 3D-скаффолдов в клеточных продуктах для замещения костных дефектов — предотвращение коллапса мягких тканей, обеспечение опорной функции и стимуляция пролиферации и остеогенного потенциала клеток. Эксперименты *in vitro* не позволяют оценить регенеративный потенциал конструкций и системную реакцию организма, что диктует необходимость исследований *in vivo*. Детонационные наноалмазы как контрастные агенты для МРТ перспективны для визуализации клеток *in vivo*.

Цель исследования — определить эффективность имплантации скаффолдов на основе поликапролактона (ПКЛ), гидроксиапатита (ГА) и стволовых клеток пульпы зуба (СКПЗ) в костные дефекты челюстей кроликов, а также оценить влияние медного напыления на остеогенный потенциал, адгезию и пролиферацию клеток. Использовали пористые ПКЛ + ГА скаффолды; часть имплантатов покрывали медью для предотвращения врастания слизистой. Адгезию СКПЗ оценивали с помощью LUCS® 13 и родамин-фаллоидина, поверхность скаффолда — методом СЭМ. Остеогенную дифференцировку оценивали по кальций-фосфатным отложениям. Цитотоксичность наноалмазов проверяли МТТ-тестом. *In vivo* СКПЗ на скаффолдах имплантировали в лунки удаленных премоляров кроликам (n = 10); через 4 месяца проводили патоморфологическое исследование. Для оценки резорбции скаффолды устанавливали под слизистую в ретромолярной области крыс Wistar (n = 10) на сроки 2–6 месяцев с последующим гистологическим анализом.

Поверхность всех скаффолдов имела неровности и шероховатости, способствующие адгезии клеток. Напыление меди повышало остеоиндуктивные свойства ПКЛ-скаффолдов. СКПЗ хорошо адгезировали на поверхности. Наноалмазы в диапазоне 0,1 нг/мл — 10 мг/мл не проявляли цитотоксичности. У кроликов минимальное

воспаление, максимальная стадия ремоделирования кости и зрелость соединительной ткани отмечены в группе с медным напылением + СКПЗ. У крыс резорбция скаффолдов в ретромолярной области была выраженной уже к 2 месяцам, что указывает на необходимость модификации состава для увеличения времени деградации до сроков, сопоставимых с остеогенезом.

Работа выполнена в рамках НИР 125061106974-4 (Госзадание Минздрава России).

В ПОИСКЕ ДЕТЕРМИНАНТ РЕГЕНЕРАЦИИ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕПАРАТИВНЫХ ПРОГРАММ

Еремичев Р.Ю.[1, 3, 4*], Хандохин М.М.[1], Цветков Р.И.[1, 3], Воронина Т.А.[5], Шагимарданова Е.И.[5, 6], Гусев О.А.[5], Макаревич П.И.[1, 3, 4], Ткачук В.А.[3]

[1] Центр регенеративной медицины,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10
[2] Факультет вычислительной механики и кибернетики,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 52
[3] Факультет фундаментальной медицины,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1
[4] Лаборатория молекулярной эндокринологии,
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова
121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а
[5] ООО «Лифт-Центр»
121205, Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 30, стр. 1
[6] Сколковский Институт науки и технологий
121205, Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 30, стр. 1
*e-mail: EremichevRY@my.msu.ru

Ключевые слова: репарация, регенерация, исследовательская платформа, программа, детерминанты

Поиск факторов, переключающих ответ тканей с рубцевания на регенерацию, остается фундаментальной задачей регенеративной медицины. При прочих равных определение исхода зависит от степени повреждения. Следовательно, сравнительные исследования регенерации и нерегенеративного заживления при минимизации различий в изначальном объеме разрушения тканей представляются перспективной стратегией поиска детерминант репаративных программ.

В работе представлена исследовательская платформа сравнительного анализа регенерации и нерегенеративного заживления на моделях ампутации кончика пальца и щелочного ожога роговицы мыши. Комплекс методов для системного анализа включал микроскопию плоскостного освещения, объемную морфометрию, генетический трейсинг, секвенирование тотальной РНК и ядер единичных клеток.

Нами были определены пороговые объемы повреждений, индуцирующие альтернативные исходы в обеих моделях. Исследование тканевых и транскриптомных программ позволило для роговицы сформулировать концепцию о судьбе эндотелия как ключевой детерминанте исхода ответа на повреждение: его успешная регенерация ассоциирована с восстановлением прозрачности, тогда как его фиброгенная трансформация лежит в основе устойчивого ремоделирования.

На оптимизированной модели ампутации кончика пальца установлено, что восстановлению нормальной морфологии предшествует формирование не только классической (верхней), но также и нижней бластемы, ранее не описанной в литературе. Клональная экспансия и длительное сохранение потомков стромальных клеток были характерны для регенерации, в то время как при нерегенеративном заживлении сначала наблюдалось их накопление в зоне повреждения, а затем исчезновение из нее на поздних сроках.

Комплексный анализ полученных данных указывает на то, что выбор репаративной программы происходит на ранних сроках — непосредственно в фазу острого воспаления. Дальнейшее развитие исследовательской платформы и увеличение генерируемого с её помощью объема знаний позволит обнаружить релевантные мишени для управления исходами ответа на повреждение.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской федерации (Федеральная программа развития генетических технологий на 2019-2030 гг., соглашение № 075-15-2025-487).

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ОПТИМИЗАЦИЯ АЛЬГИНАТНЫХ МИКРОКАПСУЛ С ПОЛИМЕРНЫМ ПОКРЫТИЕМ ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА

Ермакова П.С.[1*], Батенькин М.А.[2], Потопов А.А.[1], Щечкин И.Д.[1], Елагин В.В.[1], Васильчикова Е.А.[1], Жарова П.М.[1], Чесноков С.А.[2], Загайнова Е.В.[1,3], Кашина А.В.[1,3]

[1] Приволжский исследовательский медицинский университет
603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1
[2] Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН
603137, Нижний Новгород, ул. Тропинина, д. 49
[3] Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина
119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а

*e-mail: bardina-polina@mail.ru

Ключевые слова: островок Лангерганса, инкапсуляция, микрокапсулы, альгинат, ПМЭТАХ, трансплантация, диабет

Микроинкапсуляция островков Лангерганса (ОЛ) — перспективный подход к лечению сахарного диабета 1-го типа, позволяющий отказаться от иммуносупрессии. Ключевые проблемы: недостаточная стабильность капсул, их проницаемость для иммунных факторов и реакция на инородное тело. Ранее нами были получены стабильные «альгинат-ПМЭТАХ-альгинат» микрокапсулы, однако они вызывали выраженную макрофагальную реакцию, что ограничивало их применение. В связи с этим проведена поэтапная оптимизация всех компонентов капсулы.

Исследование выполнено в 3 этапа: 1) скрининг сшивающих агентов — соли Y^{3+}, La^{3+}, Nd^{3+}, Sm^{3+} (5–77 мМ) для стабилизации и $BaCl_2$ (5–110 мМ) в качестве стандарта с оценкой стабильности, цитотоксичности(MTT) и устойчивости в физиологических средах; 2) сравнительный анализ альгинатов Sigma (использовался ранее) и Pronova (VLVM, VLVG) по биосовместимости *in vitro* (адгезия макрофагов, ИФА на IL-6); 3) нанесение покрытия ИЖ:ВП (1:2) для снижения проницаемости, *in vivo* тестирование биодеградации и биосовместимости.

Результаты. Этап 1. Капсулы с трехвалентными металлами разрушались в сыворотке и среде. $BaCl_2$-капсулы были стабильны, нетоксичны (110 мМ, > 90%) и выбраны как основа. Этап 2. Выбран альгинат Pronova VLVG — менее иммуногенный, чем Sigma (снижение адгезии макрофагов на 45%, IL-6 в 3,2 раза, $p < 0,01$), стабильный в сыворотке. Однако капсулы оставались проницаемыми. Этап 3. Покрытие ИЖ:ВП (1:2) 0,5% на VLVG обеспечило селективную проницаемость (36 кДа проницаемы, 120–150 кДа — нет), осмотическую стабильность, жизнеспособность ОЛ > 90% и отсутствие макрофагальной реакции *in vitro*. *In vivo* капсулы сохраняли целостность и не вызывали иммунной реакции через 2 недели и 1 месяц.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 24-65-00044.

ВЛИЯНИЕ КОЛЛАГЕНА И ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ НА МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И БИОСОВМЕСТИМОСТЬ ЖЕЛАТИНОВЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Ерохина А.Г.*, Ефремов Ю.М., Широхова З.В., Тимашев П.С.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Институт регенеративной медицины
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*e-mail: erokhina_a_g@staff.sechenov.ru

Ключевые слова: гидрогели, регенерация ран, желатин, коллаген, гиалуроновая кислота, сфероиды

Актуальность. Гидрогели на основе желатина широко используются как матриксы для регенерации дефектов мягких тканей, однако их биологическая активность ограничена из-за денатурации коллагеновых цепей. Введение нативного коллагена и гиалуроновой кислоты (ГК) позволяет приблизить состав геля к внеклеточному матриксу и усилить клеточный ответ.

Цель — оценить влияние добавления коллагена и ГК на биосовместимость и регенеративный потенциал желатиновых гидрогелей при культивировании фибробластов (hTERT-HDF) и клеток пигментного эпителия (ARPE-19) в суспензии в объёме гидрогеля и в составе сфероидов.

Методы. Были изготовлены гидрогели на основе 5, 7 и 10% желатина с добавлением 0,5% коллагена I типа и 0,1% ГК. Проводили 3D-культивирование отдельных клеток и сфероидов. Было получено два типа сфероидов методом формирования в агарозных молдах. Механические свойства оценивались методом микроиндентации. Жизнеспособность и морфологию анализировали с помощью окраски Live/Dead и Alamar Blue. Регенерацию изучали на модели раны на крысах.

Результаты. Добавление коллагена достоверно снижало модуль Юнга по сравнению с чистым желатином, тогда как введение ГК слегка повышало жёсткость, однако оба композита оставались мягче исходного желатина. В 5% и 7% гелях наблюдалось активное распластывание клеток и выход клеток сфероидов, тогда как в 10% гелях клетки оставались округлыми. На поверхности гидрогелей наилучшая адгезия и распластывание отмечены для 10% желатина.

Заключение. Комбинирование желатина с коллагеном и ГК улучшает механические свойства и биосовместимость, обеспечивая более физиологичное микроокружение для клеток и усиливая регенерацию мягких тканей.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России тема № NZAF-2024- 0006.

ПОТЕНЦИАЛ НЕОРГАНИЧЕСКОГО ПОЛИФОСФАТА В РЕГЕНЕРАЦИИ КОЖИ ОПОСРЕДОВАН ЗАПУСКОМ КАЛЬЦИЕВОГО СИГНАЛА И СТИМУЛИРОВАНИЕМ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ БИОЭНЕРГЕТИКИ

Есипова Е.А.[1*], Есипов А.М.[1], Винокуров А.Ю.[1], Абрамов А.Ю.[1,2]

[1] Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева
302026, Орёл, ул. Комсомольская, д. 95
[2] UCL Queen Square Institute of Neurology
WC1N 3BG, London, Queen Square
*e-mail: vetrovakate9@gmail.com

Ключевые слова: неорганический полифосфат, кальциевый сигнал, биоэнергетика, регенерация

Неорганический полифосфат (ПолиФ) со средней степенью полимеризации (СП) (около 60 ортофосфатных остатков) является перспективным агентом в регенеративной медицине благодаря своей способности стимулировать пролиферацию фибробластов и ускорять заживление тканей. Однако молекулярные механизмы его действия, ограничивающие терапевтическое применение, остаются недостаточно изученными. В связи с этим целью работы стало изучение влияния ПолиФ со СП 65 на внутриклеточную кальциевую сигнализацию и биоэнергетические процессы в линии фибробластов кожи человека.

С помощью метода с применением зонда Fura-2 AM установлено, что внеклеточный ПолиФ индуцирует кальциевый сигнал, интенсивность которого зависит от пассажа и сроков культивирования клеток, что, возможно, отражает процессы их дифференцировки и старения. С помощью ингибиторного анализа доказано, что источником ионов Ca^{2+} является эндоплазматический ретикулум (ЭПР), а сам сигнал реализуется через фосфолипаза С-зависимый путь. С помощью антагонистов (PPADS, MRS 2279) и нокдауна с применением siRNA доказано, что ПолиФ является специфическим лигандом P2Y1-рецепторов.

Оценка биоэнергетического статуса показала, что суточная инкубация с ПолиФ приводит к повышению митохондриального мембранного потенциала. Ингибиторный анализ выявил перестройку метаболизма: под действием ПолиФ снижается зависимость уровня митохондриального АТФ от гликолиза и возрастает вклад окислительного фосфорилирования.

Мы предполагаем, что активация P2Y1-рецепторов и последующий выброс Ca^{2+} из ЭПР обеспечивают его поступление в митохондрии, где ионы кальция активируют ключевые ферменты цикла Кребса. Это метаболическое переключение на более эффективное окислительное фосфорилирование создает необходимый биоэнергетический и пластический ресурс для синтеза макромолекул и деления клеток. Выявленная возрастзависимая динамика кальциевого ответа указывает на особый терапевтический потенциал ПолиФ в восстановлении метаболизма фибробластов, что научно обосновывает его применение для стимуляции регенерации поврежденных тканей.

Результаты получены при финансовой поддержке гранта, реализуемого в рамках Соглашения № 075-15-2025-011 от 27 февраля 2025 г.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ПОЛУЧЕНИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА И БИОМАТЕРИАЛА НА ЕГО ОСНОВЕ

Ефлова Д.С.[1*], Немтарев А.В.[1,2], Кузнецова Е.В.[1], Камалов М.И.[1], Абдуллин Т.И.[1]

[1] Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет 420008, Казань, ул. Кремлёвская, 18, корп. 1
[2] Химический институт им. А.М. Бутлерова, Казанский (Приволжский) федеральный университет 420008, Казань, ул. Кремлёвская, 18, корп. 1
*e-mail: DaSEflova@kpfu.ru

Ключевые слова: антибактериальные комплексы, серебро, модифицированные полисахариды, композиционные биоматериалы

Разработка эффективных антибактериальных ингредиентов фармпрепаратов и медицинских изделий остается актуальной задачей. Важным подходом является комбинирование соединений серебра с полимерными лигандами, улучшающими как физико-химические характеристики серебряного компонента, в том числе стабильность в составе различных матриц, так и его биологические проявления, включая избирательность действия. В качестве перспективных лигандов нами были получены модифицированные пектиновые полисахариды из разных источников, которые по химической структуре представляют собой полигалактуронаты с высокой гомогенностью и чистотой. Синтезирован и структурно охарактеризован ряд комплексов серебра с полигалактуронатами с различным соотношением металла и лиганда.

Установлено, что синтезированные комплексы обладают широкой активностью против различных грамположительных и грамотрицательных бактерий (МИКAg ~5 мкг/мл), а также обладают способностью лизировать полирезистентные бактерии из клинических изолятов тканей. Эффективность препаратов также подтверждена по их способности ингибировать стафилококковую инфекцию при аппликации на кожную рану в *in vivo* модели по данным микробиологического анализа раневого отделяемого и гистологического исследования. Выявленная активность препаратов не уступала или превосходила таковую для фармацевтической субстанции «протаргол».

Исследована возможность введения выбранного комплекса в состав гидрогелей на основе водорастворимых природных и синтетических полимеров. Установлено, что введенный компонент в эффективных концентрациях не нарушает структуру материалов, при этом он дозозависимо модулирует их пористость, гидратационные и вязкоупругие свойства, а также сохраняется в полимерной матрице при хранении.

Результаты свидетельствуют о возможности создания композиционных гидрогелей на основе (био)полимеров и серебро-полигалактуронатных комплексов, которые представляют интерес в качестве биоматериалов, обладающих антимикробными и регенеративными свойствами.

Работа выполнены за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету в рамках государственного задания в сфере научной деятельности (проект FZSM-2025-0002).

IN VITRO-СКРИНИНГ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ИОННО-МОДИФИЦИРОВАННЫХ ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ

Жижина К.П.[1,2*], Рыжов А.П.[3], Александрова С.А.[1], Дарвиш Д.М.[1], Фадеева И.В.[4]

[1] Институт цитологии РАН 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, 4
[2] Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет) 190013, Санкт-Петербург, Московский пр-т, д. 24–26/49, лит. А
[3] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1
[4] Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова РАН 119334, Москва, Ленинский пр-т, 49
*e-mail: ksen_pav@mail.ru

Ключевые слова: фосфаты кальция, гидроксиапатит, трикальцийфосфат, допирование, цитотоксичность, M-FetMSC, МТТ-тест

Синтетические фосфаты кальция (ФК) перспективны как основа остеопластических материалов благодаря сходству с минеральной фазой кости и возможности ионного модифицирования. Цель работы — сравнительная оценка цитотоксичности ионно-модифицированных ФК по отношению к мезенхимным стромальным клеткам человека.

Исследовали чистый гидроксиапатит (ГА), образцы ГА, полученные с введением ванадата (VO4-ГА), ванадила (VO-ГА), висмутата (BiO_3-ГА), ионов висмута (Bi-ГА), перманганата (MnO_4-ГА) и марганца (Mn-ГА), а также стронций-содержащий трикальцийфосфат (Sr-ТКФ).

Цитотоксичность оценивали на клетках M-FetMSC. Исходные экстракты (0,1 г/мл в DMEM/F-12, 3 сут, 37 °C) и их разведения 1:2, 1:20 и 1:200 тестировали в течение 24 ч; метаболическую активность (МА) определяли МТТ-тестом. Морфологию клеток в присутствии экстрактов 1:200 наблюдали в течение 28 сут.

Для BiO_3-ГА, Bi-ГА, MnO_4-ГА, Mn-ГА, Sr-ТКФ и чистого ГА МА во всех вариантах составляла не менее 75% от контроля; клетки сохраняли типичную морфологию, пролиферировали и формировали монослой. VO_4-ГА снижал МА до 47,86 и 57,90% в исходном экстракте и при разведении 1:2; при 1:20 и 1:200 МА составляла 84,75 и 82,85%. Для VO-ГА снижение выявлено только в исходном экстракте и при 1:2 — до 60,34 и 75,12%; при больших разведениях МА соответствовала контролю. При длительном культивировании с экстрактами VO_4-ГА и VO-ГА отмечали изменения морфологии клеток.

Большинство исследованных ФК не проявляли выраженной цитотоксичности и представляют интерес для дальнейшей оценки как компоненты остеопластических материалов. Для ванадий-содержащих ГА необходима оптимизация состава с учётом химической формы и концентрации ванадия.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (госзадание № FMFU-2026-0012).

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОСОМ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ И СКОРОСТЬ МИГРАЦИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК *IN VITRO* И НА РОСТ ПЕРЕВИВАЕМЫХ СИНГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ У МЫШЕЙ

Жирник А.С.*, Ратушняк М.Г., Губани Д.Ф., Смирнова О.Д., Шапошникова Д.А., Москалева Е.Ю.

НИЦ «Курчатовский институт»
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1
*e-mail: as.zhirnik@mail.ru

Ключевые слова: экзосомы, нейральные стволовые клетки, мезенхимальные стволовые клетки, опухоли

Эффективность использования экзосом (Экз) стволовых клеток (СК) для стимуляции процессов регенерации при патологических нарушениях и повреждении органов в настоящее время является предметом пристального изучения. Ранее нами показана эффективность использования Экз, секретируемых нейральными (НСК) и мезенхимальными (МСК) СК из жировой ткани мыши *in vitro* для повышения выживаемости облученных НСК и Экз НСК для предупреждения отдаленных когнитивных нарушений при γ-облучении головы мышей. В то же время нерешенным остается вопрос о безопасности использования Экз в связи с возможностью стимуляции развития опухолевого процесса при их введении в организм. Эта проблема определила цель настоящей работы как изучение влияния Экз, секретируемых культивируемыми НСК и МСК мышей, на способность опухолевых клеток к миграции и на их выживаемость после γ-облучения *in vitro*, а также на динамику роста перевиваемых опухолей.

Экз выделяли из кондиционированной СК культуральной среды с помощью ультрацентрифугирования и характеризовали по размеру и экспрессии антигенов CD9, CD63 и TSG101. Полученные Экз экспрессировали указанные антигены, их размер составлял 60–120 нм, биологическая активность, оцениваемая по способности повышать выживаемость облученных в дозе 1 Гр НСК, была высокой. Скорость миграции опухолевых клеток линий нейробластомы Neuro-2a, меланомы B16 и аденокарциномы молочной железы Ca755 анализировали по скорости зарастания раны, выживаемость — по количеству клеток и их клоногенной выживаемости. Динамику роста перевиваемых опухолей оценивали по их размеру.

Показано, что Экз НСК и МСК в концентрации от 1 до 20 мкг/мл по белку не влияли на скорость миграции изученных опухолевых клеток и их выживаемость после облучения, но повышали выживаемость облученных

НСК. При анализе динамики роста сингенных опухолей меланомы В16 у мышей при многократном интраназальном введении Экз НСК и МСК на 15–16 сут показано торможение роста опухоли. При однократном подкожном введении Экз НСК и МСК вместе с опухолевыми клетками В16 динамика роста опухоли не отличалась от контроля. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии стимуляции роста сингенных опухолей у мышей при многократном интраназальном и однократном подкожном введении Экз.

Работа выполнена при поддержке НИЦ «Курчатовский институт».

ОЦЕНКА СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ БИОМЕДИЦИНСКОГО КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ПОСЛЕДСТВИЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Жук Е.А.*, Кривенко С.И., Примакова Е.А., Назарова Е.А., Юркина Е.Г., Романова И.А., Дедюля Н.И., Лендин Н.И., Дзядзько А.М.

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии
220087, Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, д. 8

*e-mail: elizaveta.zhuk.2016@mail.ru

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, внеклеточные везикулы, факторы роста

Использование биомедицинского клеточного продукта (БМКП) на основе мезенхимальных стволовых клеток (МСК), обогащенных внеклеточными везикулами (ВВ), — инновационный подход для лечения пациентов с синдромом последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром). Ключевое условие эффективности — достаточная концентрация факторов роста и регенерации в кондиционированной среде, что определяет терапевтический потенциал ВВ. В настоящее время не разработаны стандарты содержания факторов в кондиционированной среде.

Цель исследования: установить минимальные пороговые значения содержания факторов (NGF, HGF, VEGF, IGF, BDNF, bFGF, PDGF) в кондиционированной среде МСК для её использования в качестве источника ВВ как компонента БМКП.

Материал исследования. Кондиционированные среды культур МСК, выделенных из образцов плацентарно-пуповинного комплекса (ППК) здоровых рожениц и жировой ткани (ЖТ) умерших доноров. Концентрацию факторов определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). За пороговые значения принимали медиану концентраций исследуемой выборки.

В образцах кондиционированных сред культур МСК ЖТ пороговые значения факторов составили: NGF — 12,7 [0,0; 101,1] пг/мл, n = 28; HGF — 28853,7 [1780,0; 168157,6] пг/мл, n = 67; IGF — 24,1 [3,5; 54,1] пг/мл, n = 16; VEGF — 17642,7 [6347,2; 54044,6] пг/мл, n = 47; BDNF — 165,9 [76,2; 351,6] пг/мл, n = 44; PDGF — 272,4 [152,6; 1035,1] пг/мл, n = 44; bFGF — 1661,7 [1265,0; 2591,7] пг/мл, n = 23.

Для образцов кондиционированных сред МСК ППК установлены пороговые значения факторов: NGF — 9,9 [0,0; 152,9] пг/мл, n = 12; HGF — 115,0 [0,0; 309299,2] пг/мл, n = 24; IGF — 20,6 [0,0; 38,8] пг/мл, n = 6; VEGF — 6,6 [0,0; 6762,8] пг/мл, n = 21; BDNF — 378,1 [107,7; 950,3] пг/мл, n = 17; PDGF — 262,6 [180,5; 942,5] пг/мл, n = 17; bFGF — 1962,5 [1711,6; 4343,8] пг/мл, n = 8. В образцах МСК ППК была выявлена гетерогенность продукции HGF в зависимости от тканевого источника. Наиболее высоким уровнем продукции HGF характеризовались МСК из хориальной пластинки (95168,5 [165,0; 300814,0] пг/мл, n = 5) по сравнению с МСК из амниотической мембраны (57,5 [0,0; 11979,3] пг/мл, n = 10) и пупочного канатика (75,0 [0,0; 58281,9] пг/мл, n = 8).

Полученные данные позволят стандартизировать отбор культур клеток для выделения ВВ как компонента БМКП при комплексном лечении пациентов с ПИТ-синдромом.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ГИДРОГЕЛЕВАЯ ИММОБИЛИЗАЦИЯ И ПОРОГИ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ КАК МЕТОДОЛОГИЧЕСКАЯ ОСНОВА ДЛЯ НАНОМЕХАНИЧЕСКОГО АСМ-АНАЛИЗА ЖИВЫХ СПЕРМАТОЗОИДОВ ЧЕЛОВЕКА

Жукова Д.Р.*, Мурашко А.В., Тобольченко Е.А., Голубчиков Д.О., Хренков С.А., Максимов М.А., Шпичка А.И., Тимашев П.С.

Институт регенеративной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*e-mail: zhukova_d_r@staff.sechenov.ru

Ключевые слова: сперматозоиды, цитотоксичность, АСМ, гидрогель, иммобилизация живых клеток, IC50

Атомно-силовая микроскопия (АСМ) позволяет выявлять ранние наномеханические признаки повреждения клетки и рассматривается как перспективный инструмент доклинической оценки безопасности. Однако ранее АСМ применялась к сперматозоидам только в фиксированном или высушенном состоянии из-за их высокой подвижности. Сперматозоиды представляют собой нестандартный тип клеток: терминально дифференцированные, неприкреплённые, с коротким временем жизни *in vitro*, для которых стандартные тесты цитотоксичности неприменимы. Целью работы стали разработка биоматериальной платформы для иммобилизации сперматозоидов без потери жизнеспособности и адаптация теста цитотоксичности для суспензионных культур с определением сублетальных порогов токсических агентов.

Криоконсервированные образцы эякулята здоровых доноров размораживали и отмывали от криопротектора центрифугированием согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Для центробежной иммобилизации (300×g, 5 мин) тестировали гидрогели GelMA-LAP (метакрилированная желатина с фотоинициатором ацилфосфинатом лития, LAP) в концентрациях 2,5–10% и 4% HA-EGDE (гиалуроновая кислота, сшитая этиленгликоля диглицидиловым эфиром). Жизнеспособность оценивали окрашиванием кальцеин-АМ и йодидом пропидия. Тест Alamar Blue адаптировали и использовали для определения IC50 (полуингибирующая концентрация) восьми веществ с разным механизмом действия: тритона X-100, додецилсульфата натрия, пероксида водорода, гипохлорита натрия, йода, азида натрия, антимицина А и акриламида.

При использовании гидрогеля HA-EGDE жизнеспособность клеток была сопоставима с контролем без геля (50,4% против 56,4%), превысив показатели всех составов GelMA-LAP (14,7–32,9%). Значения IC50 для восьми веществ различались более чем на три порядка (0,153–568,9 мМ): наиболее потентны детергенты, оксиданты и антимицин А, наименее потентны азид натрия (почти в 150 раз выше) и акриламид. Этим методом иммобилизации получены первые АСМ-изображения живых сперматозоидов.

Разработанная биоматериальная платформа иммобилизации и валидированный тест цитотоксичности формируют методологическую основу для наномеханической характеристики токсических повреждений живых сперматозоидов методом АСМ.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ХОЛОДОВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГЕМАТО-АЛЬВЕОЛЯРНОГО БАРЬЕРА *IN VITRO* С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИСТЕМЫ «ЛЁГКОЕ-НА-ЧИПЕ» И ПРОГРАММИРУЕМОГО ТЕРМОКОНТРОЛЛЕРА НА ОСНОВЕ ЭЛЕМЕНТА ПЕЛЬТЬЕ

Жукова О.А.[1]*, Будилина А.А.[1,2], Колесов В.В.[3], Горбачев И.А.[3], Кузнецова И.Е.[3], Зыков К.А.[1], Баклаушев В.П.[1,2,4]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр пульмонологии ФМБА России
115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28, стр. 10
[2] Федеральный научно-клинический центр ФМБА России
115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28
[3] Институт радиотехники и электроники им. В.А. Котельникова
125009, Москва, ул. Моховая, д. 11, корп. 7
[4] Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10

*e-mail: Oksana.saprikina82@mail.ru

Ключевые слова: холодовая травма, гемато-альвеолярный барьер, «лёгкое-на-чипе», термоконтроллер, элемент Пельтье

Хроническое холодовое повреждение лёгких у лиц, работающих в экстремальных климатических условиях, остаётся малоизученной проблемой. Ключевым звеном патогенеза является дисфункция гемато-альвеолярного барьера (ГАБ), возникающая в результате длительного вазоспазма, интерстициального отёка и последующего фиброзирования. Моделирование этих процессов *in vitro* ограничено отсутствием систем, позволяющих одновременно воспроизводить клеточную архитектуру ГАБ и контролируемое охлаждение.

Цель работы — разработать экспериментальную модель холодовой травмы ГАБ в микрофлюидной системе «лёгкое-на-чипе» путём контролируемого охлаждения перфузирующей жидкости с использованием программируемого термоконтроллера на основе элемента Пельтье и оценить её функциональность. В работе используется микрофлюидный чип с монослоем альвеолярных эпителиоцитов и микрососудистых эндотелиоцитов на пористой мембране. Охлаждение перфузирующей жидкости обеспечивается разработанной установкой, включающей блок питания, элемент Пельтье через понижающий DC–DC-преобразователь и керамический нагреватель через программируемый термоконтроллер. Для индукции холодового повреждения клетки на чипе перфузируются охлаждённой средой (+4 °C) в течение 6 часов с последующей реперфузией при +37 °C. По окончании эксперимента проводили оценку целостности ГАБ с помощью лабораторных методов: анализ КЩС, ИФА, лазерная конфокальная микроскопия.

Ожидается, что охлаждение перфузирующей жидкости в системе «лёгкое-на-чипе» позволит воспроизвести ключевые патофизиологические признаки холодового повреждения ГАБ: потерю барьерной функции (снижение TEER), индукцию провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, TNF-α), активацию апоптоза и пироптоза в эпителиальных клетках. Предложенная установка с термоконтроллером на основе элемента Пельтье обеспечивает стабильное и программируемое охлаждение перфузирующей жидкости. Это позволяет моделировать холодовую травму ГАБ в «лёгкое-на-чипе» в условиях, приближенных к *in vivo*, включая поток жидкости и механическое растяжение. Данный подход создаёт основу для доклинического тестирования терапевтических стратегий, направленных на защиту ГАБ от холодового повреждения, и открывает перспективы для перехода к портативным системам мониторинга.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА НА ЭРАСТИН-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ФЕРРОПТОЗ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК *IN VITRO*

Завалиева Е.А.*, Мелконян К.И., Русинова Т.В.

Кубанский государственный медицинский университет
350063, Краснодар, ул. имени Митрофана Седина, д. 4
*e-mail: Elizabeth.solop@mail.ru

Ключевые слова: альфа-фетопротеин, эрастин, ферроптоз, IMR-32

В последние годы возрастает интерес к поиску соединений, способных модулировать ферроптоз, что открывает новые перспективы для противоопухолевой терапии. Целью исследования являлась оценка влияния альфа-фетопротеина (АФП) на ферроптоз в клеточных линиях нейробластомы (IMR-32) и мезенхимальных стволовых клеток (МСК) человека.

Линию клеток IMR-32 рассеивали на 96-луночные планшеты и культивировали в EMEM с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, 1% антибиотика-антимикотика, а МСК в DMEM с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, 1% антибиотика-антимикотика. Культивирование клеточных линий проходило при 37 °C и 5% CO_2. Через 48 ч одновременно вносили эрастин (Macklin, КНР) в концентрации 20 мкМ и АФП (Cloud-Clone Corp., КНР) в концентрациях 10, 50, 100, 200 и 500 нг/мл, инкубировали 24 ч при 37 °C и 5% CO_2. В качестве групп сравнения использовали клеточные линии, обработанные только эрастином (20 мкМ). Положительным контролем служили клетки без нагрузки, отрицательным — полная питательная среда. Жизнеспособность клеток оценивали с помощью XTT-теста (Himedia, Индия). Значимость различий определяли по *t*-критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты показали, что АФП в концентрации 200 нг/мл оказывал протекторное действие в отношении эрастин-индуцированного ферроптоза в клеточной линии IMR-32, жизнеспособность была выше на 72 ± 3% ($p < 0,05$) по сравнению с группой клеток, обработанных только эрастином. При этом в МСК АФП не ингибировал действие эрастина, так жизнеспособность в группах с АФП не отличалась от группы сравнения и составляла 10 ± 4%.

В ходе исследования показано, что АФП оказывает разнонаправленное модулирующее влияние на эрастин-индуцированный ферроптоз в зависимости от клеточной линии, что делает его перспективной мишенью для разработки препаратов противоопухолевой терапии.

Исследование выполнено за счет средств гранта по Соглашению № 108-825-2025-001 от 24.11.2025 г. в рамках реализации программы развития стратегического академического лидерства «Приоритет 2030».

СНИЖЕНИЕ ИММУНОГЕННОСТИ И СТАБИЛИЗАЦИЯ ПРЕПАРАТА «ИПСК-БЕТА КЛЕТКИ В КАПСУЛЕ»

Загайнова Е.В.[1,2]*, Богомолова А.Ю.[1], Панова А.В.[1,4], Баринова А.А.[1], Кашина А.В.[2], Ермакова П.С.[2], Батенькин М.А.[3], Чесноков С.Э.[3]

[1] Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина
119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а
[2] Приволжский исследовательский медицинский университет
603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1
[3] Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН
603137, Нижний Новгород, ул. Тропинина, д. 49
[4] Институт биологии гена РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 34/5

*e-mail: ezagaynova@gmail.com

Ключевые слова: индуцированные плюрипотентные клетки, сахарный диабет, бета-клетки, полимерная капсула

В рамках реализации междисциплинарного проекта создается новый высокотехнологичный лекарственный препарат на базе полученных из ИПСК инсулин-продуцирующих бета-клеток и полимерной защитной капсулы.

В области клеточных технологий: две линии ИПСК (с нокаутом и без нокаута *B2M*) были дифференцированы в панкреатическом направлении. Была достигнута доля $CXCR4^+$ клеток на стадии дефинитивной энтодермы до 95% и подтверждена экспрессия ключевых маркеров панкреатических предшественников (PDX1, NKX6.1). Были проведены эксперименты по определению *in vitro* типа иммунного клеточного ответа на капсулы, содержащие дифференцированные панкреатические предшественники с нокаутом и без нокаута гена *B2M*. Определен NK- и Т-клеточный ответ инкапсулированных панкреатических предшественников от ИПСК с нокаутом и без нокаута гена *B2M in vitro*.

В области биоинженерии и трансплантологии: разработана методика формирования альгинатных микрокапсул, проведено сравнение сшивающих агентов, в результате которого выбран $BaCl_2$. На основе математического моделирования и экспериментального скрининга подобран оптимальный катионный сополимер и протокол его нанесения («соль-соль»), обеспечивающий формирование стабильной полупроницаемой мембраны с селективной проницаемостью. Замена коммерческого альгината на высокоочищенный Pronova VLVG позволила устранить деформацию капсул в сыворотке, повысить осмотическую устойчивость и значимо снизить иммуногенность. Гистологический анализ показал более высокую стабильность капсул на основе Pronova VLVG *in vivo* (в модели сахарного диабета крыс) и менее выраженную воспалительную реакцию по сравнению с коммерческим альгинатом. Полученные результаты подтверждают перспективность разработанной технологии для клеточной терапии сахарного диабета 1-го типа.

Исследование выполняется в рамках проекта РНФ № 24-65-00044.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

СОЗДАНИЕ КЛЕТОЧНО-ЗАСЕЛЕННЫХ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ ЭКВИВАЛЕНТОВ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

Зайкова Д.М.[1,2]*, Волик Т.В.[1], Меньщиков А.А.[1,2], Чикалкин Н.С.[1,2], Кононова Д.В.[3], Шевченко А.И.[1], Цвелая В.А.[3], Блинова Е.В.[2], Захарова И.С.[1,2], Парфенов В.А.[1,2]

[1] Акционерное общество «Научно-исследовательский институт технической физики и автоматизации» (АО «НИИТФА»)
115230, Москва, Варшавское ш., д. 46
[2] Национальный исследовательский ядерный университет («МИФИ»)
115409, Москва, Каширское ш., д. 31
[3] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9

*e-mail: damzaykova@niitfa.ru

Ключевые слова: Реконструкция сосудов, выделение эндотелиальных клеток, заселенные сосудистые скаффолды

Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе патологии, обусловленные дефектами эндотелия сосудистой стенки, остаются ведущей причиной смертности и инвалидизации населения. Для реконструкции пораженных участков традиционно применяют аутологичные трансплантаты и синтетические протезы, однако их использование ограничено рядом недостатков: рисками тромбоза, развитием воспаления и несоответствием биомеханических свойств нативным тканям. Альтернативным решением является создание тканеинженерных конструкций (ТЭК) на основе биосовместимых полимерных каркасов, заселенных клетками сосудистой стенки.

Цель работы — создание трубчатого тканеинженерного эквивалента кровеносного сосуда, заселенного эндотелиальными клетками. Суспензию эндотелиальных клеток получали из фрагментов кардиальной ткани крыс с использованием модифицированного протокола выделения клеток из кардиальных эксплантов [1]. Фенотипический анализ показал, что полученные клетки экспрессируют специфические эндотелиальные маркеры RECA-1 и vWF, а также способны синтезировать компоненты внеклеточного матрикса.

В качестве материала каркаса выбран биосовместимый полиуретан, обладающий высокой механической прочностью и эластичностью, приближенной к таковой у нативных сосудов. Трубчатые матрицы формировали методом электроспиннинга на вращающийся цилиндрический коллектор диаметром 1,2 мм. Подготовка образцов к заселению включала инкубацию в фосфатном буфере с антибиотиком, стерилизацию гамма-излучением и последующую модификацию поверхности раствором компонентов внеклеточного матрикса.

Перед заселением каркаса эндотелиальные клетки окрашивали флуоресцентным митохондриальным красителем. Заселение трубчатых каркасов осуществляли в ротационном биореакторе. Оценка эффективности заселения и сохранности клеточного фенотипа проводилась методом конфокальной микроскопии после иммунофлуоресцентного окрашивания ТЭК. Показано, что на внутренней поверхности заселенной конструкции формируется сплошной монослой клеток, сохраняющих экспрессию эндотелиальных маркеров. Полученные тканеинженерные конструкции могут лечь в основу разработки высокотехнологичного клеточного продукта для регенеративной медицины и сосудистой хирургии.

ПЛАЗМЕННАЯ АКТИВАЦИЯ ПОРИСТОГО СВМПЭ ОБЕСПЕЧИВАЕТ УСИЛЕННУЮ ОСТЕОИНТЕГРАЦИЮ ЗА СЧЁТ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ BMP-2

Зайцева С.В.[1,2]*, Булыгина И.Н.[1,2], Пермякова Е.С.[1,2], Орлова П.А.[1], Грунина Т.М.[1], Попонова М.С.[1], Кривозубов М.С.[1], Сенатов Ф.С.[2], Громов А.В.[1], Карягина А.С.[1,2]

[1] Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи
123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18
[2] Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС»
119049, Москва, Ленинский пр-т, д. 4

*e-mail: zaysvetl.2@gmail.com

Ключевые слова: СВМПЭ, низкотемпературная плазма, BMP-2, пористый скаффолд, остеоинтеграция

Сверхвысокомолекулярный полиэтилен (СВМПЭ) более 50 лет успешно применяется в эндопротезировании суставов благодаря высокой износостойкости, низкому коэффициенту трения и биосовместимости. Однако гидрофобность и химическая инертность, полезные для суставных имплантатов, препятствуют остеоинтеграции и ограничивают его применение в качестве материала костных имплантатов. Ранее мы показали, что введение диопсида позволяет сорбировать и пролонгированно высвобождать BMP-2, но это усложняет технологию. Альтернативой может служить плазменная активация поверхности как способ снижения гидрофобности имплантатов на основе СВМПЭ.

В работе проведено сравнение плазменной обработки и травления хромовой смесью для гидрофилизации пористых скаффолдов из СВМПЭ, а также оценено влияние плазмы на сорбцию BMP-2, заполнение пор жидкостью, цитотоксичность и остеоинтеграцию *in vivo*.

Установлено, что 10-минутная плазменная обработка (Ar/O_2 (2:3)) снижает краевой угол смачивания с ~97° до ~47° и увеличивает индекс Амотта в воде с 32 до 84%, тогда как 30-минутное травление хромовой смесью даёт снижение смачиваемости лишь до ~86° и требует многократной отмывки. По данным ИК-Фурье-анализа, окислительной деструкции полимера после плазменной обработки не выявлено. Поры обработанных плазмой скаффолдов самопроизвольно заполняются гидрогелем на 100% (до обработки < 40%), обеспечивая пролонгированное высвобождение BMP-2. Жизнеспособность клеток C_2C_{12} превышала 90%. В эксперименте *in vivo* (сегментарный дефект бедренной кости мыши, 8 недель) были изучены три варианта имплантатов: UPH (плазма, гидрогель, без BMP-2), UBH (без плазмы, BMP-2, гидрогель) и UPBH (плазма, BMP-2, гидрогель). Имплантаты без BMP-2 не обеспечивали остеоинтеграции. Добавление BMP-2 индуцировало костеобразование и наиболее выраженное врастание с формированием костного мозга достигалось в группе с плазменной активацией UPBH. МикроКТ подтвердила увеличение объёма костной ткани (BV) в группах с BMP-2 и тенденцию к увеличению BV и минеральной плотности кости в UPBH по сравнению с UBH.

Таким образом, плазменная активация — эффективный метод гидрофилизации СВМПЭ, обеспечивающий иммобилизацию BMP-2 и гидрогеля для создания гибридных имплантатов с контролируемым остеоиндуктивным потенциалом.

Грант РНФ № 22-15-00216.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ТРАВМИРОВАННОГО АХИЛЛОВА СУХОЖИЛИЯ ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТОМ

Закирова Е.Ю.*, Мансурова М.Н.

Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18
*e-mail: lenahamzina@yandex.ru

Ключевые слова: генотерапевтический препарат, ахиллово сухожилие, крыса

Ткани сухожилия обладают ограниченной способностью к восстановлению после травмирования. Это связано с особенностями строения — плотная волокнистая соединительная ткань сухожилия имеет малое количество кровеносных сосудов, которые обеспечивают регенерацию тканей после повреждения. Сухожилия после восстановления часто демонстрируют структурные и функциональные отличия от интактной ткани, негативно влияющие на работоспособность, подвижность, здоровье и благополучие организма. Генная терапия, направленная на стимуляцию терапевтического ангиогенеза, представляет собой многообещающую альтернативную стратегию лечения травм сухожилий. В нашем исследовании проводилась оценка эффективности генного препарата, представленного плазмидой pBUDK-ecVEGF164-ecFGF2, несущего гены *vegf164* (фактор роста эндотелия сосудов) и *fgf2* (фактор роста фибробластов) на лабораторных животных. Белки FGF2 и VEGF164 являются биологически активными молекулами, стимулирующими миграцию, пролиферацию клеток, а также образование новых капилляров *in vitro*. Эксперимент *in vivo* продемонстрировал влияние рекомбинантной плазмиды на синтез коллагена I и III типов в поврежденных сухожилиях крыс. Введение плазмиды pBUDK-ecVEGF164-ecFGF2 в место травмы стимулировало регенерацию поврежденных сухожилий по сравнению с контролем. Результаты проведенных исследований указывают на очевидные положительные модифицирующие эффекты после введения генного препарата и отсутствие отрицательного влияния как на общее состояние крыс, так и на показатели их крови.

Работа выполнена за счет гранта, предоставленного Академией наук Республики Татарстан образовательным организациям высшего образования, научным и иным организациям на поддержку планов развития кадрового потенциала в части стимулирования их научных и научно-педагогических работников к защите докторских диссертаций и выполнению научно-исследовательских работ (Соглашение от 22.12.2025 № 12/2025-ПД-КФУ).

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ВЛИЯНИЕ ГЕННОЙ МОДИФИКАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ИХ СВОЙСТВА

Закирова Е.Ю.*

Казанский федеральный университет
420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18
*e-mail: lenahamzina@yandex.ru

Ключевые слова: плазмида, VEGF, FGF, стволовые клетки

В основе генотерапевтических конструкций для лечения хронической ишемии часто лежат гены проангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF); гепатоцитарный фактор роста (HGF). Однако неизвестно, как сверхэкспрессия генов *vegf164* и *fgf2* влияет на функции клетки-хозяина.

Нами была проведена трансфекция мезенхимных стволовых клеток (МСК) плазмидной ДНК pBUDK-flVEGF164-flFGF2. После чего методом ПЦР-РВ анализировали экспрессию целевых генов в МСК. Дифференцировку интактных и генно-модифицированных МСК проводили в остеогенном, адипогенном направлениях, исследовали формирование капилляроподобных структур. Выделенные из жировой ткани донора клетки имели фибробластоподобную морфологию, экспрессировали маркеры МСК (CD 90 97 ± 3%, CD73 55 ± 6%) и не экспрессировали маркер гематопоэтических стволовых клеток CD34. ПЦР-РВ показал увеличение экспрессии мРНК генов *vegf164* и *fgf2* через 24 ч после трансфекции в 20 раз, а через 48 ч — в 30 раз по сравнению с нативными МСК. Генная модификация МСК привела к стимулированию образования капилляроподобных структур на Матригеле по сравнению с интактными клетками. Генная модификация никак не повлияла на прохождение остео- и адиподифференцировки — генно-модифицированные клетки и интактные клетки одинаково успешно прошли дифференцировку. Таким образом, генная модификация МСК привела к одновременной экспрессии генов *vegf164* и *fgf2*, которая не оказывает отрицательного влияния на стволовые свойства клеток, но усиливает их способность к образованию новых капилляроподобных структур.

Работа выполнена за счет гранта, предоставленного Академией наук Республики Татарстан образовательным организациям высшего образования, научным и иным организациям на поддержку планов развития кадрового потенциала в части стимулирования их научных и научно-педагогических работников к защите докторских диссертаций и выполнению научно-исследовательских работ (Соглашение от 22.12.2025 № 12/2025-ПД-КФУ).

ЭФФЕКТ ГОФМЕЙСТЕРА КАК СПОСОБ УСИЛЕНИЯ ЦИТОСОВМЕСТИМЫХ АЛЬГИНАТ-ЖЕЛАТИНОВЫХ СКАФФОЛДОВ

Захаров А.С.*, Короткова Н.В., Мжаванадзе Н.Д.[3], Василовский И.Н., Сучков И.А., Калинин Р.Е.

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
390006, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9
*e-mail: AlexanderZakharov2019@yandex.ru

Ключевые слова: гидрогели, альгинат, желатин, цитосовместимость, эффект Гофмейстера, белки

Гидрогели — перспективный материал регенеративной медицины благодаря цитосовместимости и имитации внеклеточного матрикса. Несмотря на растущее количество работ, важной практической проблемой остаётся «прочность против биосовместимости»: низкая прочность затрудняет фиксацию скаффолда к тканям организма. Усиление таких материалов возможно через эффект Гофмейстера — взаимодействие концентрированных растворов солей и белковых молекул, увеличивающее гидрофобность и уплотняющее полимерную сеть.

На основе 0,9% раствора хлорида натрия изготовлены гидрогели: № 1 (2% альгината натрия + 20% желатина), № 2 (добавление 4% полиэтиленгликоля-2000 как пластификатора), № 3 (добавление 4% борной кислоты как наполнителя) и № 4 (добавление и пластификатора, и наполнителя). После проведения физико-химической

сшивки материалы испытывали на набухание, деградацию, разрывную прочность, цитотоксичность по отношению к культуре дермальных фибробластов человека, устойчивость к наложению хирургических швов монофиламентными полипропиленовыми нитями 4/0. Для реализации эффекта Гофмейстера гидрогели инкубировали в 25% растворе сульфата аммония. Для оценки прочностных характеристик изготавливали трубчатые конструкции при помощи запатентованных авторами 3D-печатных литейных форм. Статистический анализ проводился в программе SPSS Statistics v23.0.

Гидрогели № 2 и 4 обладали цитосовместимостью и поддерживали рост фибробластов (увеличение метаболической активности на 842,9 и 1171,5% на 7-е сутки культивирования соответственно, а также количества клеток по данным микроскопии в течение 3-х недель инкубации). Образец № 4 имел меньший коэффициент набухания (352,67% [330,51;363,76] по сравнению с 380,45% [376,7;390,97] у № 2) при схожей кинетике деградации (96,84% [85,5;102,76] против 95,9% [93,0;97,6] оставшейся массы к дню 20 у № 2). Эффект Гофмейстера позволил усилить гидрогели в 40 (с 0,07 до 2,8 кгс для № 2) и в 70 раз (с 0,13 до 5,3 кгс для № 4) соответственно, наложить хирургические швы и сформировать анастомозы *in vitro*.

Таким образом, эффект Гофмейстера является перспективной возможностью усиления гидрогелевых скаффолдов. Решение проблемы «прочность против биосовместимости» в перспективе позволит создание персонализированных имплантатов для регенеративной медицины.

АЛЬГИНАТ-ЖЕЛАТИНОВЫЕ ГИДРОГЕЛИ С КОМБИНИРОВАННОЙ СШИВКОЙ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ СОЗДАНИЯ СОСУДИСТЫХ ГРАФТОВ

Захаров А.С.*, Спиридонов А.А., Савчук Т.Л., Гумбатова Л.И.

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
390006, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

*e-mail: AlexanderZakharov2019@yandex.ru

Ключевые слова: гидрогели, графты, сосудистая хирургия, трансглутаминаза, цитосовместимость, аддитивные технологии

Современные сосудистые протезы имеют весомый риск тромбоза, рестенозов, кровотечений, инфицирования и других осложнений. Значит, актуален поиск материала, совместимого с клетками и кровью человека и обладающего достаточной прочностью для наложения швов. Особый интерес для этих целей представляют гидрогели.

Изготовлен гидрогель, содержащий 2% альгината натрия, 20% желатина, 4% борной кислоты (как наполнитель) и 4% полиэтиленгликоля-2000 (как пластификатора) в 0,9% растворе хлорида натрия. Этот прекурсор заливали в 3D-печатные литейные формы для создания тканеинженерных сосудистых протезов (патент № 2022105090 от 21.09.2022). Комбинированную сшивку проводили по алгоритму: формы с гелем инкубировали в 2% растворе хлорида кальция в течение суток, затем извлеченные трубчатые структуры выдерживали последовательно 24 ч в растворе 1% EDC-HCl и N-гидроксисукцинимида в 80% этаноле, 24 ч в растворе 100 МЕ микробиальной трансглутаминазы, 24 ч в растворе таннина в 80% этаноле в концентрации 2, 4 и 8% и, наконец, 20 ч в растворе 5% глутаральдегида в 80% этаноле. После каждого этапа графты промывали в ультразвуковой ванне дистиллированной водой в течение 30 мин. Изготовленные конструкции тестировали на набухание, деградацию, разрывную прочность, гемолиз, токсичность по отношению к культурам дермальных фибробластов и эндотелия пупочной вены человека, устойчивость к монофиламентным полипропиленовым нитям 4/0 и повышенному давлению в условиях экспериментальной установки моделирования пульсового кровотока. Статистический анализ проводился в программе SPSS Statistics v23.0.

Изготовленный гидрогель обладал сниженным, в сравнении с предыдущими нашими публикациями, коэффициентом набухания в 180,2% [178,7;192,2]. Деградация составила 77,7% [68,32;81,33]. Вытяжки из-под графтов не обладали гемолитическим действием на эритроциты человека и не были токсичными по отношению к экспериментальным культурам (в сравнении с контролем на основе 0,9% раствора хлорида натрия). Разрывная прочность изготовленных структур составила 3,31 кгс [2,6;3,63], а устойчивость к давлению — 300 мм рт. ст. (предел экспериментальной установки).

Таким образом, альгинат-желатиновые гидрогели с комбинированной сшивкой могут обладать свойствами материалов для сосудистых протезов.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

РАЗРАБОТКА ДВУХСТОРОННЕГО ГИДРОФИЛЬНО-ГИДРОФОБНОГО ИМПЛАНТАТА ДЛЯ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ

Воронова В.Д.*, Черемных А.И., Кувшинова Е.А., Захарова В.А.

Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС»
119049, Москва, Ленинский пр-т, д. 4, стр. 1

*e-mail: ibarbara194@gmail.com

Ключевые слова: 3D-печатные имплантаты, модификация поверхности, гидрофильно-гидрофобные покрытия, свойства поверхности

Поражения слизистой оболочки ротовой полости (РП), вызванные хирургическими вмешательствами, воспалительными процессами и системными патологиями, являются актуальной клинической задачей, требующей создания изделий с комплексом выраженных терапевтических свойств. В качестве существующих средств локальной терапии ран, язв и воспалений РП широко используются мази, крема и гели содержащие биоактивные лекарственные препараты (ЛП). Однако данный локальный подход не способствует длительному лечению и требует постоянного обновления терапевтического компонента. Актуальной задачей является разработка универсального имплантата, сочетающего в себе биоактивность терапевтического компонента, антибактериальную активность, а также уникальные поверхностные и механические свойства барьерной мембраны.

Целью данного исследования является разработка технологических подходов к 3D-печати двухстороннего гидрофильно-гидрофобного имплантата и анализ прочностных и морфологических характеристик полимер-матричной оболочки для терапии воспалительных заболеваний слизистой оболочки ротовой полости.

На первом этапе работы с использованием программного обеспечения «SolidWorks» были получены CAD-модели имплантата и подобраны режимы печати прототипа имплантата с учетом его конструкционных особенностей на FDM 3D-принтере. В качестве основы при создании имплантата использовали полипропилен (ПП), формирующий возможность для химической обработки его поверхности и покрытия гидрофобным и гидрофильным материалом. Качество печати полученной конструкции исследовали методом микроскопии. Была проведена оценка смачиваемости изделия и получены значения работы адгезии и когезии, а также поверхностной энергии, включая теоретические расчеты. Была проведена оценка прочностных характеристик 3D-печатных образцов с различным типом заполнения при испытании на одноосное растяжение.

Для исходных компонентов и полученного изделия были проведены испытания на цитосовместимость и на наличие воспалительных свойств.

Таким образом, был получен 3D-печатный гидрофильно-гидрофобный имплантат на основе ПП, нагруженный ЛП, для терапии воспалительных процессов ротовой полости.

ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ КЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ НА ОСНОВЕ ГИПОИММУНОГЕННЫХ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

Захарова И.С.[1], Шевченко А.И.[1], Шевченко В.А.[1,3], Воловиков Е.А.[2], Бобровский П.А.[2], Богомякова М.Е.[2], Богомазова А.Н.[2], Зайкова Д.М.[1], Меньщиков А.А.[1], Чикалкин Н.С.[1], Малышкин И.А.[1], Лактионов П.П.[4], Лебедева А.О.[4], Лазарев В.Н.[2], Лагарькова М.А.[2], Парфенов В.А.[1]**

[1] Научно-исследовательский институт технической физики и автоматизации (ГК «Росатом»)
115230, Москва, Варшавское ш., д. 46
[2] Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины
имени академика Ю.М. Лопухина
119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а
[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова
(Пироговский Университет)
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1
[4] Институт химической биологии и фундаментальной медицины им. Д.Г. Кнорре
Сибирского отделения РАН
630090, Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, д. 8

*e-mail: irinaszakharova@niitfa.ru

Ключевые слова: гипоиммуногенные ИПСК, двойное праймированное редактирование CRISPR/Cas9, клеточные продукты

Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки человека (ИПСК) являются универсальным источником для регенеративной медицины и клеточной терапии. Высокая стоимость и длительность создания персонализированных аутологичных линий стимулируют разработку универсальных гипоиммуногенных аллогенных ИПСК.

Работа направлена на создание гипоиммуногенных ИПСК и разработку клеточных продуктов на основе их дифференцированных производных. В результате полноэкзомного секвенирования выбран условно здоровый донор, из мононуклеарных клеток которого получены ИПСК. Для создания гипоиммуногенных ИПСК получены генетические конструкции, в ИПСК условно здорового донора реализован нокаут генов *B2M* и *CIITA*, обеспечивающий инактивацию HLA I и II классов, путем двойного праймированного CRISPR/Cas9-редактирования, а также эктопическая экспрессия иммуносупрессорных факторов HLA-E SCT и HLA-G SCT посредством Bxb1-опосредованной интеграции.

Ведется разработка подходов для создания клеточных продуктов на основе дифференцированных производных ИПСК. С помощью метода электроспиннинга созданы трубчатые скаффолды на основе белок-наполненного полиуретана, сохраняющие функциональные свойства заселенных эндотелиальных производных ИПСК. Создан и успешно апробирован ротационный биореактор для заселения трубчатых тканеинженерных конструкций, позволяющий формировать монослой эндотелиальных клеток на поверхности трубчатого скаффолда с сохранением жизнеспособности и функциональных маркеров эндотелиоцитов.

Разработана пилотная версия мини-биореактора для суспензионного культивирования ИПСК, позволяющего масштабировать наработку клеточного материала с сохранением свойств плюрипотентности, а также получение дифференцированных производных в суспензионных условиях. Ведется разработка подходов формирования тканеинженерных конструкций на основе клеточных сфероидов с использованием акустических и магнитных полей.

Работа выполнена в рамках центра «Генетическое репрограммирование и генная терапия» Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины им. академика Ю.М. Лопухина ФМБА России (Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2030 годы, соглашение № 075-15-2025-518).

КОМБИНИРОВАННЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИ(D,L-ЛАКТИДА) И ПОЛИ(D,L-ЛАКТИД-СО-ГЛИКОЛИДА) КАК БИОМАТЕРИАЛЫ ДЛЯ СИСТЕМ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ АГЕНТОВ

Захарова О.К.*, Кузнецова Е.В.

Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1

*e-mail: zakharovaok@mail.ru

Ключевые слова: наночастицы, ПЛА-ПЭГ, ПЛГА, наноосаждение, адресная доставка лекарств, тераностика

Полимерные наночастицы на основе биоразлагаемых поли(D,L-лактида) (ПЛА) и поли(D,L-лактид-со-гликолида) (ПЛГА) — перспективные биоматериалы для адресной доставки лекарств. Ключевая проблема — получение стабильных водных дисперсий заданного размера; в качестве стабилизатора применяют амфифильный сополимер ПЛА-ПЭГ (mПЭГ_{113}-П(D,L)ЛА_{174}), обеспечивающий лучшие коллоидные свойства по сравнению с поливиниловым спиртом. Интерес представляют и гибридные частицы для адресной доставки лекарственных средств.

Изучалась самоорганизация комбинированных частиц на основе ПЛА-ПЭГ, ПЛГА 50:50 (25 кДа) и ПЛА (5,2 кДа) при контролируемом наноосаждении в системе ацетон–вода. Сравнивали два способа смешивания фаз — введение органической фазы в водную и обратную последовательность, — варьируя соотношение вода/ацетон (1:2, 1:1, 2:1) и концентрацию полимера (5–15 мг/мл) при 25 °C, 750 об/мин, 2,5 ч. Дисперсии центрифугировали (10000 g, 10 мин), супернатант анализировали методом ДРС.

Показано, что последовательность введения фаз критически влияет на размер и стабильность частиц. Присутствовали три фракции: мелкая (8–15 нм), целевая (100–200 нм) и крупная (> 500 нм). Оптимум — максимум целевой, минимум крупной фракции (w3 5–10%) — при введении органической фазы в водную (вода:ацетон 1:2, 10 мг/мл) для ПЛА-ПЭГ и ПЛГА 50:50; при отклонении (2:1, 15 мг/мл) доля крупной фракции росла до 20–30%.

Для ПЛА (5,2 кДа) при 1:2 и 5 мг/мл также преобладала целевая фракция, а рост концентрации до 15 мг/мл при 1:1 и 2:1 увеличивал долю агрегатов. Обратный порядок смешения давал крупные, неустойчивые агрегаты — вероятно, из-за отсутствия стабилизатора на начальной стадии.

Воспроизводимое получение узкодисперсных наночастиц требует контроля состава растворителя, концентрации полимера и, что наиболее значимо, порядка смешения фаз. Результаты формируют основу для разработки полимерных биоматериалов направленного действия для регенеративной медицины; далее планируется изучение морфологии частиц методом электронной микроскопии.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект N 26-73-00257).

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА АКТИВАЦИИ И ПРОЛИФЕРАЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОБРАБОТКЕ ПЛАЗМА-АКТИВИРОВАННОЙ СРЕДОЙ *IN VITRO*

Захарченко А.Е.[1]*, Калинин Е.В.[1], Домнин П.А.[1], Акишев Ю.С.[1,2], Ермолаева С.А.[1]

[1] Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи
123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18

[2] Троицкий институт инновационных и термоядерных исследований
108840, Москва, г. Троицк, ул. Пушковых, д. 12

*e-mail: zakharchenko_a_e@mail.ru

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, плазма-активированная среда, низкотемпературная плазма

Низкотемпературная плазма (НТП) представляет собой поток возбужденных частиц, получаемый при подаче высокочастотного переменного напряжения на инертный газ и имеющий температуру на уровне комнатной. При обработке НТП культуральной среды в раствор поступают активные формы кислорода и азота (АФК и АФА), генерирующиеся при прохождении плазменного факела через атмосферу, которые приводят к возникновению вторичных частиц. Среда, обогащенная после обработки НТП, называется плазма-активированной (ПАС) и оказывает эффект на биологические системы.

В данной работе проводилось исследование влияния ПАС на мезенхимальные стволовые клетки (МСК), полученные из костного мозга крыс линии Wistar.

При обработке МСК ПАС через 10 дней инкубации наблюдалось увеличение числа клеток в одной колонии при уменьшении на 20% общего количества относительно контроля. При обработке в течение 30 секунд в 1,5 раза, 1 минуты — в 1,7.

Для изучения краткосрочного влияния ПАС на окислительно-восстановительный гомеостаз МСК применялся метод флуориметрического окрашивания. Наблюдалась следующая динамика: изначальный уровень внутриклеточных АФК постепенно понижался до 0,2 относительно нулевой точки через 15 и 120 минут после обработки, затем через 240 минут произошел скачок до 1,5. При анализе митохондриальной активности в промежуточные точки значения составляли от 0,92 до 1,16 относительно исходного с возрастанием до 2,0 через 240 минут. По содержанию синглетного кислорода также наблюдалось увеличение через 240 минут до 2,22 при промежуточных значениях от 0,65 до 0,86.

Сразу после обработки ПАС также наблюдался повышенный уровень содержания супероксиддисмутазы (СОД), сохраняющимся на том же уровне через 15 минут. Через 120 и 240 минут произошло уменьшение содержания СОД до 0,85 и 0,53 относительно нулевой, соответственно.

Таким образом, обработка ПАС активирует системы антиоксидантной защиты в клетке, из-за чего уровень внутриклеточных АФК снижается ниже нормы, что провоцирует восстановительный стресс в клетке, и активацию митохондрий МСК, в нативных условиях поддерживающих гликолиз. В результате происходит индукция активности МСК и усиление пролиферации.

Работа поддержана грантом РНФ № 24-45-20006.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

РЕПАРАТИВНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПОСЛЕ НОВОКАИН-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ В МОДЕЛИ FKRP-АССОЦИИРОВАННОЙ МИОПАТИИ

Звонова Т.Д.[1]*, Слащева В.В.[1], Сорочану И.[1], Яковлев И.А.[2], Деев Р.В.[1]

[1] Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2
[2] ООО «Генотаргет», Инновационный центр «Сколково»
119571, Москва, пр-т Вернадского, д. 96

*e-mail: tzzvonova@gmail.com

Ключевые слова: FKRP, FKRP-ассоциированная миопатия, новокаин, репаративная регенерация

FKRP-ассоциированная миопатия — орфанное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное патогенными вариантами в гене *FKRP*, кодирующем одноименный белок. Дефицит белка FKRP ведет к нарушению связи сарколеммы с внеклеточным матриксом и прогрессирующему повреждению мышечных волокон.

Цель работы — исследование влияния дефицита белка FKRP на эффективность регенерации скелетных мышц у мышей с моделью FKRP-ассоциированной миопатии после новокаин-индуцированного повреждения.

Эксперимент выполнен на мышах линии P448L (n = 4) с точечной мутацией в гене *FKRP* и здоровом контроле C57Bl/6 (n = 4) в возрасте 8 месяцев. Повреждение вызывали введением 100 мкл 0,5% новокаина в правую *m. gastrocnemius*, а контралатеральная конечность служила естественным контролем. Исход оценивали через 3 недели гистологическими методами: гематоксилин и эозин, трихром по Маллори, иммуногистохимия с антителами к CD45. Данные представлены в виде *Me* (*Q*1-*Q*3).

Введение новокаина привело к увеличению доли некротизированных мышечных волокон до 0,84% (0,12–1,81) по сравнению со здоровыми мышами 0,30% (0,00–0,72) и моделью P448L без индуцированного повреждения 0,00% (0,00–0,38). Также было увеличено количество $CD45^+$-клеток до 36,5 клетки/мм^2 (25,5-51,25), в то время как в контрольных группах медиана составляла 17,00 клетки/мм^2 для здорового контроля с новокаином и 29,00 клеток/мм^2 для модели заболевания без повреждения. При этом доля соединительной ткани не превышала 0,1% и не имела межгрупповых различий. Полученные данные свидетельствуют о том, что дефицит белка FKRP приводит к замедлению репаративного рабдомиогистогенеза и пролонгации воспалительной реакции без формирования выраженного интерстициального фиброза на исследованном сроке.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 125021201974-2 «Генно-клеточная регуляция регенерации тканей опорно-двигательного аппарата и разработка лекарственных препаратов на их основе».

РАЗРАБОТКА ГИБРИДНЫХ ПОЛИМЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ ДЛЯ УВЕЛИЧЕНИЯ РЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА НЕРВНОЙ ТКАНИ

Зеленова Э.Д.*, Каршиева С.Ш.

Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС»
119049, Москва, Ленинский пр-т, д. 4, стр. 1

*e-mail: ezelenova@misis.ru

Ключевые слова: электроспиннинг, скаффолд, биодеградируемые полимеры, травма спинного мозга

Травма спинного мозга представляет собой повреждение тканей спинного мозга, сопровождающееся нейродегенеративными процессами и способное приводить к временной или стойкой утрате чувствительности, а также нарушению функций органов. На сегодняшний день существующие терапевтические подходы не обеспечивают полноценного восстановления тканей и преимущественно направлены на подавление воспалительной реакции. Восстановление нервной проводимости требует формирования благоприятного микроокружения с оптимальными физико-химическими, структурными, биологическими и механическими характеристиками.

При разработке конструкций для регенерации нервных волокон необходимо учитывать размер пор и общую пористость подложки, обеспечивающие условия для роста аксонов. Методом 3D-печати была изготовлена решетчатая структура, представляющая собой механически стабильный слой, предназначенный для замещения твёрдой мозговой оболочки спинного мозга. Были подобраны параметры и условия печати, позволяющие получать конструкции с размером пор 70–100 мкм. После 3D-печати на поверхность конструкций методом электроспиннинга наносили волокна из водорастворимого биосовместимого полимера, поливинилового спирта.

Оценку цитотоксичности и клеточной адгезии проводили с использованием клеточных культур NIH3T3, ROEC и EA.hy926. Для заселения волокнистой подложки были выбраны глиальные клетки, тогда как в напечатанную решетчатую структуру вносили эндотелиальные клетки. На основании результатов ИК-спектроскопии, сканирующей электронной микроскопии и экспериментов *in vitro* были определены подходящие режимы получения и последующей обработки конструкций.

Испытания *in vivo* проводили на самках крыс линии Wistar на базе НМИЦ им. В.П. Сербского. Имплантацию конструкций осуществляли после моделирования острой травмы спинного мозга. Тканеинженерная конструкция, включающая полимерную структуру и клеточный компонент, полученный из обкладочных клеток обонятельной выстилки крысы, продемонстрировала наибольшую эффективность при терапии острой травмы спинного мозга, а также способствовала ускоренному восстановлению двигательных функций у животных.

УЧАСТИЕ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ C-MYC И FOXO1/3A В МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ ВЫЖИВАНИЯ И ГИБЕЛИ НЕЙРОНОВ

Зимина В.В.*

НИИ ФОХ, Южный федеральный университет
344090, Ростов-на-Дону, пр-т Стачки, д. 194/2

*e-mail: vvzimina@internet.ru

Ключевые слова: с- Мус, FOXO1/3a, окислительный стресс, бета-амилоид, нейродегенерация, пролиферация

Баланс между дегенерацией и регенерацией нейронов критически важен для терапии нейродегенеративных заболеваний. Транскрипционные факторы с-Мус и семейство FOXO являются ключевыми регуляторами клеточного цикла и апоптоза, однако их синергизм и функциональное противостояние в нервной системе при патологии остаются малоизученными.

Целью работы стала оценка изменений уровня, субклеточной локализации и влияния транскрипционных факторов с-Мус, включая его усеченную форму с-Мус-nick, и FOXO1/3a на жизнеспособность и пролиферативный потенциал нервных клеток в моделях окислительного стресса и болезни Альцгеймера.

Работа выполнена на животной модели раннего амилоидоза — трансгенные мыши APP/PS1. В качестве клеточных моделей стресса и нейротоксичности были использованы первичная нейроглиальная культура мышей CD-1 и дифференцированные клетки SH-SY5Y. Окислительный стресс индуцировали методом фотодинамического воздействия, нейродегенерацию — олигомерным бета-амилоидом (Aβ).

Методами вестерн-блоттинга и электронной микроскопии мозга мышей выявлено, что С-концевой фрагмент с-Мус накапливался в ядрах, тогда как усеченная форма с-Мус-nick и факторы FOXO1/3a локализовались преимущественно в цитоплазме нейронов. Данные, полученные на клеточной модели окислительного стресса, соответствовали результатам модели *in vivo*. Однако токсичность Aβ приводила к увеличению ядерного С -концевого фрагмента с-Мус, но не влияла на N-концевой фрагмент с-Мус. Выраженные изменения в уровнях FOXO1/3a также не наблюдались. Ингибирование с-Мус 10058-F4 снижало уровень апоптоза и некроза нейронов. С другой стороны, ингибирование FOXO1 AS1842856 усиливало гибель нейронов, но стимулировало пролиферацию предшественников. Введение *in vivo* ингибитора FOXO1 увеличивало число пролиферирующих нейробластов в гиппокампе и восстанавливало уровень постсинаптического белка PSD-95.

с-Мус и FOXO1 выступают функциональными антагонистами в контроле выживаемости нейронов. Подавление FOXO1 может способствовать компенсации синаптической дисфункции и стимуляции эндогенного нейрогенеза, что делает данный сигнальный путь перспективной мишенью для репаративной терапии болезни Альцгеймера.

Работа выполнена при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования РФ № FENW-2026-0009.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

РОЛЬ И ВРЕМЕННАЯ ДИНАМИКА ЭКСПРЕССИИ BMP2 И BMP7 ПРИ TGF-β1- ИНДУЦИРОВАННОМ ЭНДОТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОМ ПЕРЕХОДЕ В КЛЕТКАХ HUVEC

Зиновкина Е.С.*, Зиновкин Д.А.

Гомельский государственный медицинский университет
246000, Республика Беларусь, Гомель, ул. Ланге, д. 5
*e-mail: zinovkin2012@gmail.com

Ключевые слова: эндотелиально-мезенхимальный переход, BMP2, BMP7, TGF-β1, фиброз лёгких, HUVEC

Фиброзирующие интерстициальные заболевания легких характеризуются неблагоприятным прогнозом и отсутствием эффективной терапии, что диктует необходимость изучения фундаментальных механизмов фиброгенеза, ключевым из которых является эндотелиально-мезенхимальный переход (EndMT). Семейство костных морфогенетических белков (BMP) находится в антагонистических отношениях с основным индуктором EndMT — трансформирующим фактором роста бета (TGF-β), однако роль отдельных представителей, в частности BMP2 и BMP7, в динамике этого процесса остается неясной. Целью работы явилось изучение временной динамики экспрессии генов *BMP2* и *BMP7* в процессе TGF-β1-индуцированного EndMT в культуре эндотелиальных клеток HUVEC.

Исследование выполнено на первичных культурах HUVEC 2–3-го пассажа. EndMT индуцировали добавлением рекомбинантного TGF-β1 (0,5 нг/мл) в течение 48 часов. Экспрессию генов *BMP2*, *BMP7*, *a-SMA* и *TGF-β1* оценивали методом ПЦР в реальном времени на 0, 24 и 48 часов, а также на 7-е сутки. Миграционную активность клеток анализировали в scratch-тесте. Статистическую обработку проводили с использованием тестов Манна — Уитни и Краскела — Уоллиса.

В ходе эксперимента установлено, что TGF-β1 статистически значимо подавлял миграционную активность эндотелиоцитов: через 48 часов площадь дефекта в опытной группе составила 659566 мкм² против 0 мкм² в контроле ($p = 0{,}0006$), что подтверждало развитие EndMT. Экспрессия *BMP2* в опытной группе демонстрировала постепенный рост, достигая максимума к 7-м суткам (2,63 против 0,44 в контроле, $p < 0{,}0001$). Экспрессия *BMP7*, напротив, резко снижалась уже через 24 часа стимуляции TGF-β1 (0,46 против 4,22 в контроле, $p = 0{,}0004$) и полностью подавлялась к 7-м суткам. Экспрессия маркера мезенхимальной трансформации a-SMA значимо возрастала с 48 часов и к 7-м суткам увеличилась в 3,2 раза по сравнению с контролем. Таким образом, в процессе TGF-β1-индуцированного EndMT наблюдается разнонаправленная динамика экспрессии *BMP*: быстрая и полная супрессия антифибротического *BMP7* и отсроченная активация профибротического *BMP2*, что указывает на формирование дисбаланса в системе BMP/TGF-β. Данный дисбаланс может являться ключевым звеном в прогрессировании фиброза и представлять собой перспективную терапевтическую мишень.

РАЗНОНАПРАВЛЕННОЕ ВЛИЯНИЕ 17β-ЭСТРАДИОЛА НА МСК ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ЖИРОВЫХ ДЕПО

Зиновьева А.А.[1]*, Бахчинян Е.[2], Чечехина Е.С.[3], Волошин Н.С.[4], Чечехин В.И.[5], Каменков С.С.[6], Кулебякин К.Ю.[7]

Факультет фундаментальной медицины, Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1
*e-mail: zinovevaanna356@gmail.com

Ключевые слова: МСК, адипогенез, 17β-эстрадиол, висцеральная жировая ткань

Изменение уровня половых стероидных гормонов в период менопаузального перехода может быть связано с изменением функционального состояния жировой ткани и характера её распределения между подкожным и висцеральным депо. Важную роль в этих процессах играют мультипотентные стромальные клетки (МСК), способные дифференцироваться в адипоциты. Целью настоящего исследования было оценить влияние 17β-эстрадиола на адипогенную дифференцировку МСК, полученных из висцеральной (ВЖТ) и подкожной (ПЖТ) жировой ткани.

В работе от каждого донора были получены МСК из ВЖТ и ПЖТ женщин различного возраста, после чего клетки подвергали адипогенной дифференцировке в течение 14 суток в присутствии 17β-эстрадиола. Для оценки характера дифференцировки и ответа клеток на гормон определяли экспрессию маркеров адипогенеза: PPARG и адипонектина (ADIPOQ), а также эстрогеновых рецепторов ESR1 и ESR2.

В МСК, полученных из висцеральной жировой ткани, добавление 17β-эстрадиола сопровождалось снижением экспрессии ADIPOQ по сравнению с адипогенной дифференцировкой без гормона. Напротив, в МСК из подкожной жировой ткани воздействие 17β-эстрадиола приводило к повышению экспрессии адипонектина. Таким образом, одно и то же гормональное воздействие вызывало противоположно направленный ответ адипонектина в зависимости от происхождения МСК. Уровень PPARG не зависел от воздействия эстрадиола при дифференцировке МСК из обоих жировых депо.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о депо-специфической регуляции адипогенного фенотипа МСК под действием 17β-эстрадиола. Противоположная динамика экспрессии адипонектина в ВЖТ- и ПЖТ-МСК может отражать различия функциональных свойств висцеральной и подкожной жировой ткани и представлять один из механизмов изменения метаболического профиля жировой ткани на фоне снижения уровня эстрогенов в постменопаузе.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-75-30005.

ЭЛЕКТРОАКТИВНЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ И КОМПОЗИЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ РАЗЛИЧНОЙ МОРФОЛОГИИ ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ

Зорохович Д.А.*

Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
117303, Москва, ул. Керченская, д. 1а, корп. 1

*e-mail: dar.zoro@yandex.ru

Ключевые слова: регенерация, тканевая инженерия, электроактивные материалы, электропроводность, биоматериалы

Повреждения биологических тканей сопровождаются нарушением их структурной целостности и функций, воспалением, гибелью клеток и ремоделированием внеклеточного матрикса. При значительных дефектах естественная регенерация может быть ограничена изменением тканевого микроокружения. Одним из подходов к решению данной проблемы является тканевая инженерия. Она направлена на разработку конструкций, способных временно замещать поврежденный участок и формировать благоприятные условия для восстановления ткани. Такие тканеинженерные конструкции должны обладать биосовместимостью, биоразлагаемостью, механическими характеристиками, близкими к нативной ткани, заданной структурой и обеспечивать эффективное взаимодействие с клетками. В частности, придание материалам электроактивных свойств расширяет возможности влияния на процессы, связанные с регенерацией тканей. Целью работы являлось создание электроактивных полимерных и композиционных материалов различной морфологии и исследование их функциональных свойств для тканевой инженерии.

Показано, что подложки на основе комплексов поли-3,4-этилендиокситиофена по данным циклической вольтамперометрии и четырехзондового метода обладают высокой электрохимической активностью и электропроводностью в диапазоне 10^{-5}–10^{-2} См/см, сопоставимой с электропроводностью некоторых биологических тканей.

На разработанных магнитоэлектрических нанокомпозитах жизнеспособность клеток Neuro 2A превышает 90% относительно контроля по результатам WST-1-анализа, а воздействие переменного магнитного поля способствует усилению их пролиферации.

Установлено, что варьирование температуры замораживания от –10 до –196 °C с последующей лиофилизацией позволяет регулировать архитектуру аэрогелей: снижение температуры приводит к уменьшению среднего размера пор и изменению их морфологии. Это позволяет адаптировать структуру материала к особенностям клеток различных тканей.

Совокупность полученных результатов демонстрирует возможность направленного регулирования физико-химических, структурных и биологических характеристик биоматериалов, что позволяет рассматривать их в качестве основы для культивирования и стимуляции клеток.

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ НА ПЕРЕСЕЧЕНИИ ИММУНИТЕТА, СТАРЕНИЯ И РЕГЕНЕРАЦИИ

Зубкова Е.С.[1*], Калинин А.П.[1,2], Меньшиков М.Ю.[1]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова
121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а
[2] Факультет фундаментальной медицины, Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1

*e-mail: cat.zubkova@gmail.com

Ключевые слова: сенесценция, воспаление, мезенхимальные стромальные клетки, иммунная ниша

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) формируют функциональную строму многих тканей и способны менять своё состояние в зависимости от микроокружения. МСК воспринимают воспалительные, метаболические и стрессовые сигналы и отвечают на них изменением секреторной, ангиогенной и иммуномодулирующей активности. При этом характер ответа определяется не только природой стимула, но и продолжительностью его действия.

Наши данные показывают, что кратковременная воспалительная активация может выполнять функцию прорегенеративного праймирования МСК. В ответ на цитокины перестраиваются секретом и состав внеклеточных везикул, усиливается продукция факторов, регулирующих миграцию, ангиогенез и межклеточные взаимодействия. Кроме того, цитокиновая активация влияет на метаболизм МСК и продукцию компонентов внеклеточного матрикса.

Другим проявлением пластичности МСК является их участие в организации иммунного микроокружения (иммунных ниш). На модели 3D-кокультуры мы показали, что праймированные цитокинами МСК усиливают экспрессию молекул межклеточного взаимодействия и приобретают признаки TRC-подобного фенотипа, характерного для стромы Т-клеточных зон лимфатических узлов.

Однако при длительном воспалении адаптивный ответ может сменяться клеточной сенесценцией. С возрастом в организме происходит ремоделирование стромальных ниш: в костном мозге нарастает адипозное замещение, а в лимфатических узлах развивается липоматоз и нарушается стромально-сосудистая архитектура. Мы показали, что сенесцентные МСК утрачивают регенеративный потенциал и приобретают SASP-фенотип, а интегрированный стрессовый ответ вовлечён в переход между адаптацией и сенесценцией.

Таким образом, МСК можно рассматривать как «переключатель» состояния тканевой ниши: воспалительная активация способна усиливать регенерацию или формировать иммуноорганизующую строму, тогда как потеря адаптивной пластичности и сенесценция способствуют деградации ниши. Создание искусственных лимфоидных структур и сеноморфная коррекция МСК представляют два взаимодополняющих подхода — реконструкцию утраченной ниши и сохранение функции собственной стромы при старении

СОЗДАНИЕ ИЗОГЕННЫХ ИПСК С КОРРЕКЦИЕЙ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *LDLR* ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

Зуева А.С.[1,2*], Шевченко А.И.[1], Медведев С.П.[2], Шевченко В.А.[1,3], Закиян С.М.[2,4], Захарова И.С.[1]

[1] АО «Научно-исследовательский институт технической физики и автоматизации» (ГК «Росатом»)
115230, Москва, Варшавское ш., д. 46
[2] Институт цитологии и генетики СО РАН
630090, Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, д. 10
[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова
(Пироговский Университет)
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1
[4] Новосибирский государственный университет
630090, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1

*e-mail: aleksandra.71050@gmail.com

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, ИПСК, изогенные линии, двойное праймированное редактирование

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — распространённое наследственное заболевание, существенно повышающее риск развития атеросклеротических поражений сердечно-сосудистой системы. Основной причиной СГХС являются нарушения функции рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), кодируемого геном *LDLR*. Создание пациент-специфичных моделей на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) необходимо для изучения молекулярных механизмов заболевания и поиска новых терапевтических подходов. В настоящей работе получена система изогенных генетически модифицированных ИПСК пациента с компаундной гетерозиготной СГХС. Исходная линия ICGi036-A была получена от пациента СГХС, несущего варианты c.530C>T (p.Ser177Leu, патогенный) и c.1054T>C (p.Cys352Arg, вероятно патогенный). Методом редактирования оснований была получена линия 130S5 с коррекцией варианта c.530C>T до «здорового» c.530C, эндотелиальные производные которой демонстрировали восстановление способности к интернализации ЛПНП, тогда как производные линии, гомозиготной по «патогенному» варианту c.530T, характеризовались полной утратой поглощения ЛПНП. Ранее нами показано, что эндотелиальные клетки пациентов с СГХС имеют дисфункцию захвата ЛПНП, производные линии, гомозиготной по c.530C, демонстрируют достоверное восстановление интернализации ЛПНП. Последующей коррекцией варианта c.1054T>C до c.1054T в линии 130S5 с помощью двойного праймированного редактирования получены изогенные линии ИПСК с полностью скорректированной последовательностью генов *LDLR, 2PE, 22PE* и *116PE*, сохранившие морфологию и экспрессию маркеров плюрипотентности, а также демонстрирующие восстановление интернализации ЛПНП эндотелиальными производными. Созданная панель изогенных ИПСК и их эндотелиальных производных представляет платформу для изучения оценки вклада отдельных вариантов гена *LDLR* в нарушение захвата ЛПНП, моделирования атерогенеза и тестирования новых фармакологических и генотерапевтических подходов при СГХС.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 24-15-00346.

РЕПРОГРАММИРОВАНИЕ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА В ИНСУЛИН-ПРОДУЦИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ

Ибрагим Н[1,2]*, Кондратьев Н.В.[3], Артюхов А.С.[1,2], Дашинимаев Э.Б.[1,2]

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1
[2] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
[3] Научный центр психического здоровья
115522, Москва, Каширское ш., д. 34

*e-mail: nour9921@gmail.com

Ключевые слова: репрограммирование, МСК, β-клетки, поджелудочная железа, эндокринная дифференцировка

Получение β-клеток посредством прямого репрограммирования представляет собой перспективный альтернативный подход к разработке клеточных технологий терапии сахарного диабета. В настоящей работе мы изучили возможность направленного репрограммирования мезенхимных стромальных клеток, выделенных из островков поджелудочной железы человека (hPD-MSC), в сторону эндокринного и β-клеточного фенотипа. Для этого hPD-MSC последовательно модифицировали с использованием введения генов *ISL1*, *PAX6* и подавления экспрессии гена *REST*, после чего вводили гены транскрипционных факторов *PDX1*, *MAFA* и *NGN3*. Изменения клеточного состояния оценивали с помощью молекулярных и транскриптомных методов.

Репрограммирование сопровождалось выраженными изменениями клеточного фенотипа и профиля экспрессии генов. В репрограммированных клетках по сравнению с исходными hPD-MSC активировались транскрипционные программы, характерные для эндокринных клеток поджелудочной железы, и повышалась экспрессия генов, связанных с эндокринной дифференцировкой и функцией β-клеток. Транскриптомный анализ выявил выраженную перестройку экспрессии генов, отражающую приобретение эндокринных характеристик при сохранении отдельных компонентов исходной мезенхимной программы.

Полученные данные демонстрируют возможность направленной транскрипционной перестройки hPD-MSC в сторону эндокринного фенотипа и создают основу для дальнейшей оптимизации факторов и условий репрограммирования с целью повышения эффективности получения инсулин-продуцирующих клеток.

ИНДУЦИРУЕМАЯ ОВЕРЭКСПРЕССИЯ ETV2 В CRISPR-МОДИФИЦИРОВАННЫХ ИПСК ОБЕСПЕЧИВАЕТ ВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ ОРГАНОИДОВ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Иваненко А.В.[1, 2]*, Гайсина А.С.[3], Усатова В.С.[2], Круть В.Г.[2], Берестовой М.А.[2], Шевченко Е.К.[2], Белоусов В.В.[1,2,3]

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6
[2] Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10
[3] Life Improvement by Future Technologies (LIFT) Center
121205, Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 30, стр. 1
*e-mail: ivanenkosa95@gmail.com

Ключевые слова: ИПСК, кортикальные органоиды, CRISPR, AAVS1, ETV2

Органоиды коры головного мозга представляют собой одну из наиболее высокотехнологичных моделей для *in vitro* исследования нейроонтогенеза, моделирования заболеваний человека и разработки подходов персонализированной медицины. При этом потенциал их применения ограничен неполным созреванием нейронов, вариабельностью между партиями и отсутствием функциональной васкуляризации, которое приводит к гипоксии и формированию в них некротического ядра. Мы предполагаем, что васкуляризация органоидов за счет обеспечения метаболического обмена и газообмена улучшит их структурную и функциональную целостность. ETV2 — ключевой регулятор эндотелиальной дифференцировки, оверэкспрессия которого направляет индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) человека в функциональные эндотелиоциты. В данной работе, чтобы снизить риски замалчивания трансгена и нецелевого встраивания, мы использовали систему CRISPR/Cas9 для интеграции доксициклин-индуцируемой (Tet-On) кассеты ETV2 в AAVS1 локус ИПСК для получения iETV2 клеточной линии. Клетки iETV2 культивировали совместно с изогенными немодифицированными ИПСК (WT) в соотношении 1:2 (iETV2:WT) в процессе формирования органоидов. Для определения лучших условий развития васкуляризационной сети без нарушения нейральной спецификации мы систематически варьировали время начала индукции ETV2 (2, 4, 8-й дни), ее продолжительность (непрерывная, 7-дневная), добавление VEGF фактора и варианты внедрения органоида в матрикс (без матрикса, раствор Matrigel, смесь раствора Matrigel и коллагена). Предварительные результаты показывают, что индукция ETV2 до коммитирования клеток в нейральное направление нарушает целостность органоидов, приводя к их разрушению. Напротив, непрерывная индукция ETV2 (доксициклин 500 нг/мл), начинающаяся на 8-й день (в фазу экспансии), в сочетании с низкой концентрацией VEGF фактора (10 нг/мл) с 25-го дня (в фазу созревания), позволила получить наиболее развитую васкуляризацию среди всех протестированных условий с сохранением архитектуры нейроэпителиальных почек. В дальнейшей работе планируется количественно и функционально охарактеризовать формирующуюся сеть, а также оценить её влияние на созревание органоидов и клеточную гибель в их глубоких слоях.

Работа выполнена при поддержке ФМБА России.

ДИНАМИКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГЕМОПОЭЗА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ММСК С МОДУЛИРОВАННОЙ АУТОФАГИЕЙ ПОСЛЕ РАДИАЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ

Иванов В.А.*, Гребнев Д.Ю.

Уральский государственный медицинский университет
620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
*e-mail: vlanov123@yandex.ru

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, аутофагия, mTOR, трегалоза, сиролимус, острая

Терапия ММСК перспективна для восстановления кроветворения при острой лучевой болезни, но ограничена низкой выживаемостью клеток после трансплантации. Модуляция аутофагии повышает их регенераторный потенциал, однако оптимальный путь её активации дискутабелен.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

Цель: сравнить эффективность mTOR-зависимой (сиролимус) и mTOR-независимой (трегалоза) модуляции аутофагии в ММСК для восстановления гемопоэза после облучения.

Материалы и методы. ММСК хориона мышей ICR культивировали с сиролимусом (3 мкмоль/л) или трегалозой (100 ммоль/л) 24 ч. Оценивали маркеры аутофагии (LC3B, Beclin-1,p62) и секрецию SCF, G-CSF, FLT3-лиганда (ИФА). Мышей облучали (5,5 Гр), далее им трансплантировали модифицированные ММСК 1×10^6 кл. Миелограммы и показатели крови анализировали на 7-е и 21-е сутки.

Результаты. Оба модулятора индуцировали аутофагию. Сиролимус повышал LC3B в 2 раза, Beclin-1 в 2,5 раза; трегалоза обеспечивала умеренную индукцию, но превосходила по секреции SCF +64,3%, G-CSF +16,8%, FLT3-лиганда +18,4% ($p < 0,001$). На 7-е сутки *in vivo* трегалоза обеспечила лучшее восстановление клеточности костного мозга: лимфоидный +28,8% и мегакариоцитарный +8,9% ростки превосходили сиролимус ($p < 0,01$). К 21-м суткам преимущество трегалозы сохранялось и нарастало: лимфоидный +19,9% и мегакариоцитарный +20,0% ростки ($p < 0,001$) относительно сиролимуса; по эритроидному и моноцитарному росткам межгрупповые различия не были значимы. Динамика периферической крови коррелировала с миелограммой на обоих сроках.

Заключение. mTOR-независимая активация аутофагии трегалозой эффективнее для восстановления гемопоэза после облучения, чем mTOR-зависимая. Преимущество обусловлено сохранением секреторного потенциала ММСК и поддержкой гемопоэтической ниши, что подтверждает концепцию функционально оптимальной аутофагии.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК И ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ НИХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ ПРИ АНАСТОМОТИЧЕСКОЙ УРЕТРОПЛАСТИКЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Иванова Я.Г.[1,5]*, Муравьев А.Н.[1,4], Виноградова Т.И.[1], Орлова Н.В.[1], Ремезова А.Н.[1], Горбунов А.И.[1], Юдинцева Н.М.[2], Нащекина Ю.А.[2], Горелова А.А.[3], Яблонский П.К.[1,3]

[1] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2–4.
[2] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4.
[3] Санкт-Петербургский государственный университет
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9
[4] Частное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский медико-социальный институт»
195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр-т, д. 72, лит. А
[5] Ленинградская областная клиническая больница
194291, Санкт-Петербург, пр-т Луначарского, д. 45, корп. 2, лит. А

*e-mail: ivanova.yana803@gmail.com

Ключевые слова: стриктура уретры, уретропластика, мезенхимные стромальные клетки, внеклеточные везикулы

Хирургическое лечение стриктур уретры сопряжено с риском рецидивирования вследствие избыточного фиброзирования в зоне анастомоза. Перспективным подходом является локальная модуляция репаративного процесса с помощью мезенхимных стромальных клеток (МСК) и выделенных из них внеклеточных везикул (ВВ-МСК). Целью работы явилась оценка эффективности и безопасности подслизистого введения МСК и ВВ-МСК при анастомотической уретропластике в эксперименте.

Исследование выполнено на 39 кроликах, разделенных на пять групп: контроль ($n = 9$), гидрогель без биоагентов ($n = 3$), гидрогель с МСК ($n = 9$), гидрогель с ВВ-МСК ($n = 9$) и МСК в суспензии ($n = 9$). Биоматериалы вводили в края анастомоза. Сроки наблюдения — 7, 21 сутки и 3 месяца. Оценивали динамику массы тела, лабораторные показатели, данные уретрографии и макроскопическую картину зоны операции по разработанной полуколичественной шкале.

На 7-е сутки наиболее выраженная потеря массы отмечена в группе МСК (медиана –192 г), наименьшая — в группе ГГ+ВВ (медиана –53 г). К 21-м суткам различия стали статистически значимыми ($p = 0,023$); наиболее стабильный набор массы наблюдался в группе ГГ + ВВ (медиана +242 г), что значимо превосходило контроль ($p = 0,048$) и группу ГГ + МСК ($p = 0,003$). На 7-е сутки лейкоцитоз был максимальным в группе МСК (медианный прирост $+7,35\times10^9$/л). К 14-м суткам различия между группами стали значимыми ($p = 0,013$);

в группе ГГ + ВВ зафиксировано снижение лейкоцитов (медиана –1,14×10⁹/л), что отличалось от групп МСК (p = 0,003) и ГГ + МСК (p = 0,003) и свидетельствовало о более быстром разрешении воспаления. В контрольной группе на 7-е сутки выявлен тромбоцитоз (медианный прирост +122×10⁹/л), тогда как в опытных группах реакция была минимальной. По данным уретрографии зона анастомоза была проходима у всех животных. Макроскопически наиболее выраженная воспалительная реакция отмечена в контроле (суммарный балл 7,5 из 12), тогда как в опытных группах отмечена менее выраженная реакция: МСК — 4, ГГ + МСК и ГГ + ВВ-МСК — 2,5.

Таким образом, введение МСК и ВВ-МСК способствовало более благоприятному течению репаративного процесса. При этом в группе ВВ-МСК системная воспалительная реакция и восстановление массы тела были более благоприятными, что обосновывает необходимость дальнейшего изучения регенеративного потенциала ВВ-МСК при уретропластике.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ КОЛЛАГЕНОВОГО ГИДРОГЕЛЯ, СОДЕРЖАЩЕГО МЕЗЕНХИМНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ, ПРИ ПЕРИУРЕТРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ КРЫСАМ

Иванова Я.Г.[1,5]*, Муравьев А.Н.[1,4], Виноградова Т.И.[1], Орлова Н.В.[1], Ремезова А.Н.[1], Горелова А.А.[3], Горбунов А.И.[1], Юдинцева Н.М.[2], Нащекина Ю.А.[2], Яблонский П.К.[1,3]

[1] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2-4
[2] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, 4
[3] Санкт-Петербургский государственный университет
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9
[4] Частное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский медико-социальный институт»
195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр-т, д. 72, лит. А
[5] Ленинградская областная клиническая больница
194291, Санкт-Петербург, пр. Луначарского, д. 45, корп. 2, лит. А
*e-mail: ivanova.yana803@gmail.com

Ключевые слова: коллагеновый гидрогель, мезенхимные стромальные клетки, биосовместимость

Разработка биоматериалов для регенеративной медицины, в частности для лечения стриктур уретры, является актуальной задачей. Цель исследования — первичная оценка безопасности коллагенового гидрогеля I типа с мезенхимными стромальными клетками (МСК) эмбриона человека при периуретральном введении *in vivo*. Эксперимент выполнен на 12 крысах-самцах Wistar, разделённых на три группы: контроль (физраствор, n = 3), сравнение (бесклеточный гидрогель, n = 3) и опытная (гидрогель с МСК 1 млн/200 мкл, n = 6). Наблюдение — 21 сутки. Проводили клинический мониторинг, оценивали массу тела, на 7, 14, 21-е сутки выполняли гематологический и биохимический анализы крови, а по окончании эксперимента определяли массовые коэффициенты внутренних органов. Статистический анализ выполняли с использованием критерия Краскела — Уоллиса; попарные сравнения — U-критерий Манна–Уитни. Силу эффекта оценивали по ε^2.

Все животные успешно перенесли вмешательство: случаев досрочного выведения, нарушений мочеиспускания или поведенческих изменений не зарегистрировано. В зоне инъекции на протяжении периода наблюдения не определялось признаков воспаления или некроза. Межгрупповых различий по динамике массы тела на 7-е сутки не выявлено (p > 0,05). На 7-е сутки обнаружены различия по изменению уровня тромбоцитов (p = 0,037, ε^2 = 0,574): в опытной группе — тенденция к росту (Me = 451), в группе сравнения — снижение (Me = -122). Помимо этого, в опытной группе зафиксирована тенденция к повышению лейкоцитов за счет лимфоцитарного звена. К 14-м суткам показатели возвращались к уровню контроля. Биохимия (АЛТ, АСТ, мочевина, общий белок) и массовые коэффициенты органов не выходили за референсные границы, что указывает на отсутствие системной токсичности.

Таким образом, периуретральное введение гидрогеля на основе коллагена I типа с МСК, демонстрирует приемлемую биосовместимость *in vivo*. Транзиторные изменения гемостаза и иммунного звена на 7-е сутки были обратимы и не отражались на общем состоянии животных. Полученные результаты позволяют

рекомендовать гидрогель с МСК к дальнейшему изучению на более крупных животных в модели анастомотической уретропластики, для оценки регенеративного потенциала в условиях, приближенных к клинической практике.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ ЭСТРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА АЛЬФА И ГЕНА *ESR1* В МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ ЭНДОМЕТРИЯ У ФЕРТИЛЬНЫХ ЖЕНЩИН И У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ

Иващенко Д.В.[1]*, Мангушева В.А.[1], Сысоева В.Ю.[1], Еремичев Р.Ю.[1,2], Никитина Т.В.[1], Щербакова Л.Н.[1], Макаревич П.И.[1,2], Младова Е.С.[3], Панина О.Б.[1]

[1] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Медицинский научно-образовательный институт 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1
[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Центр регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный институт 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1
[3] ООО «Институт репродуктивной медицины», клиника REMEDI 123100, Москва, Шмитовский пр-д, д. 3, стр. 1

*e-mail: nanomy_1@icloud.com

Ключевые слова: мезенхимные стволовые клетки, бесплодие, рецептор эстрогена, неудачные имплантации

Мезенхимные стволовые клетки (МСК) эндометрия играют ключевую роль в регенерации ткани эндометрия, которая регулируется эстрогенами. Эстрогены стимулируют пролиферацию и дифференцировку МСК через рецептор эстрогена альфа (ERα), кодируемый геном *ESR1*, обеспечивая циклическое обновление эндометрия. В настоящее время данные об экспрессии *ESR1* и ERα в МСК эндометрия при различных формах бесплодия противоречивы.

Цель: оценить экспрессию гена *ESR1* и рецептора ERα в МСК эндометрия у женщин с бесплодием (повторные неудачи имплантации, связанные с трубно-перитонеальным фактором (ТПФ) и бесплодием неясного генеза (БНГ)), а также у доноров ооцитов в цикле стимуляции суперовуляции в сравнении с контрольной группой без гормональной терапии (суррогатная мать).

Материалы и методы. В исследование включены 7 женщин 25–40 лет. Группы: контроль (суррогатная мать, *n* = 1), повторная неудача имплантации (*n* = 4), из них ТПФ (*n* = 2) и БНГ (*n* = 2), доноры ооцитов в цикле стимуляции суперовуляции (*n* = 2). МСК выделяли из аспиратов эндометрия, полученных пайпель-биопсией. Клетки культивировали до 4–5-го пассажа. Экспрессию ESR1 оценивали ПЦР реального времени. Экспрессию ERα определяли иммуноцитохимией с антителами rabbit-anti-human ERα (Cell Signaling Technology, 1:100).

Результаты. Экспрессия гена *ESR1* в МСК эндометрия всех доноров превысила контроль (МСК жировой ткани). По данным ПЦР реального времени, кратность изменения (fold-change) составила: в группе стимуляции суперовуляции — 12,5 и 9, в группе БНГ — 10, в группе ТПФ — 7. Иммуноцитохимически выявлена экспрессия ERα в ядрах МСК всех доноров. Доля ERα-позитивных ядер в МСК составила: в цикле стимуляции суперовуляции — 12 и 25%, при БНГ — 24 и 40%, при ТПФ — 20 и 22%, у суррогатной матери — 45%. Наиболее высокий уровень ERα зафиксирован в МСК суррогатной матери, наиболее низкий — в группах ТПФ и стимуляции суперовуляции.

Выводы. МСК эндометрия экспрессируют *ESR1* и ERα, представляя эстроген-чувствительную популяцию.

В МСК эндометрия пациенток с повторными неудачами имплантации и у доноров ооцитов в цикле стимуляции наблюдается тенденция к снижению ERα по сравнению с суррогатной матерью, отражая нарушение эстрогенной сигнализации в МСК эндометрия как механизм сниженной восприимчивости эндометрия к имплантации.

РОЛЬ МИКРОРНК PLAUR-MIR1-5P, ЗАКОДИРОВАННОЙ В ГЕНЕ УРОКИНАЗНОГО РЕЦЕПТОРА UPAR, В ПРОЛИФЕРАЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Ивлева М.И.[1*], Володькова Е.А.[1], Плеханова О.С.[2], Ткачук В.А.[1,2], Семина Е.В.[1], Климович П.С.[1,2]

[1] Факультет фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1
[2] Лаборатория молекулярной эндокринологии института экспериментальной кардиологии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова
121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а
*e-mail: marianna.ivleva@yandex.ru

Ключевые слова: *Plaur*, uPAR, Plaur-miR1-5p, микроРНК, внеклеточные везикулы, МСК, ангиогенез

Ангиогенез является критическим процессом, обеспечивающим доставку кислорода и питательных веществ к регенерирующим тканям, однако молекулярные механизмы его регуляции остаются не до конца изученными. Ключевую роль в тонкой настройке ангиогенных сигналов играют микроРНК, которые модулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. В нашей лаборатории впервые была идентифицирована микроРНК Plaur-miR1-5p, кодируемая геном урокиназного рецептора, и экспериментально подтверждены ее мишени: Mef2D, Emx2 и Snrnp. Известно, что сам урокиназный рецептор uPAR стимулирует миграцию эндотелиальных клеток (ЭК) и участвует в ранних этапах ангиогенеза. Исходя из этого, мы предположили, что Plaur-miR1-5p может непосредственно влиять на ангиогенез через регуляцию пролиферации ЭК. Для проверки гипотезы ЭК были трансфицированы мимиками, повторяющими структуру Plaur-miR1-5p, после чего оценивали их пролиферативную активность. Гиперэкспрессия данной микроРНК достоверно стимулировала пролиферацию ЭК по сравнению с контролем. При этом в трансфицированных клетках повышалась экспрессия двух из трех предсказанных мишеней — Mef2D и Emx2, что указывает на непрямой механизм их активации. Таким образом, полученные данные раскрывают новый посттранскрипционный уровень регуляции пролиферации ЭК геном *Plaur* через его собственную микроРНК.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения РФ в рамках научного проекта ГЗ НИР № НИОКТР 124020200013-3 «Некодирующие РНК как перспективное направление в регуляции обновления и репарации сердечно-сосудистой системы».

СТРОНЦИЕВЫЕ БРУШИТОВЫЕ ЦЕМЕНТЫ С АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМИ И ЛЮМИНЕСЦЕНТНЫМИ СВОЙСТВАМИ ДЛЯ КОСТНОЙ ПЛАСТИКИ

Ильина Е.В.*, Никифоров И.В., Дейнеко Д.В.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3
*e-mail: ekaterina.ilina@chemistry.msu.ru

Ключевые слова: костная пластика, брушитовые цементы, стронциовитлокит, антибактериальная активность, биосовместимость

Костные цементы на основе фосфата кальция клинически применяются для замещения костных дефектов. Введение стронция в их состав перспективно, поскольку Sr^{2+} стимулирует остеогенез, подавляет резорбцию кости и проявляет антибактериальный эффект. Однако стандартная модификация $Sr_3(PO_4)_2$ небиосовместима. Был предложен подход к созданию брушитовых цементов на основе стабилизированной фазы стронциовитлокита, содержащей катионы Mg или Zn, щелочные металлы и люминесцирующий Eu^{3+}.

Цементные пасты получали смешением синтезированных фосфатов стронциовитлокита с четырьмя типами затворяющих компонентов: $Ca(H_2PO_4)2{\cdot}2H_2O$, $Sr(H_2PO_4)_2$, $NH_4H_2PO_4$ или H_3PO_4, с добавлением 8% лимонной кислоты в качестве регулятора схватывания. Исследованы фазовый состав цементов, прочность на сжатие и антибактериальная активность.

Реакционное связывание зависит от состава исходного фосфата и типа затворяющей жидкости. Для цементов на основе $Sr_8XEu(PO_4)_7$ (X = Co, Ni, Cu, Ca) оптимальной оказалась система с $Ca(H_2PO_4)_2{\cdot}2H_2O$ и лимонной

кислотой — в полученном цементе фиксируется образование брушитовой фазы. Для составов, стабилизированных щелочными металлами (Sr_7.5MgA$(PO_4)_7$:Eu и Sr_7.5ZnA$(PO_4)_7$:Eu, A = Na, K), единственной рабочей затворяющей жидкостью является H_3PO_4, обеспечивающая формирование брушита.

Антибактериальный скрининг показал, что наибольшую активность проявляют Co- и Ni-содержащие цементы: зоны ингибирования для *M. luteus* — 41 мм, для *B. pumillus* — 24 мм, для *S. aureus* — 22 мм, для *E. coli* — 20 мм. Цементы с Zn и Mg также бактериостатичны, но в меньшей степени.

Прочность на сжатие коррелирует с массовой долей брушитовой фазы. Максимальные значения достигнуты для цемента с наибольшей массовой долей брушита: Sr_7.5MgK$(PO_4)_7$:Eu + H_3PO_4. Замена Mg на Zn снижает прочность, а присутствие Na в составе ухудшает механические характеристики по сравнению с K.

Разработаны новые стронций-фосфатные брушитовые цементы со следующими клинически значимыми свойствами: высокая антибактериальная активность за счёт Co, Ni, Zn и Cu; люминесцентная визуализация распределения материала благодаря Eu^{3+}; прочность, контролируемая содержанием брушитовой фазы. Полученные материалы являются перспективной основой для реконструктивных вмешательств в травматологии и ортопедии.

ПЛАНИМЕТРИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА КОЖНЫХ РАН У КРЫС ПРИ МЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ ПЕРФТОРУГЛЕРОДНОЙ ЭМУЛЬСИИ

Ильясова Н.А.*, Иванов М.Э., Апросин Ю.Д., Силачев Д.Н., Капцов А.В.

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова
117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

*e-mail: natalia_ilyasova@mail.ru

Ключевые слова: перфторуглероды, перфтордекалин, перфтороктилбромид, перфтортрипропиламин, фосфатидилхолин, эмульсия, кожная рана

Перфторуглеродные эмульсии представляют интерес для экспериментальной биомедицины благодаря физико-химической инертности ПФУ, высокой растворимости газов и возможности варьировать состав дисперсной фазы и стабилизирующего межфазного слоя. Несмотря на накопленные данные о применении ПФУ в раневых моделях, влияние состава многокомпонентных фосфолипид-стабилизированных эмульсий на динамику раневого процесса изучено недостаточно.

Цель работы — оценить планиметрическую динамику кожных ран при местном применении разработанной многокомпонентной ПФУ-эмульсии.

Эмульсия содержала перфтордекалин, перфтороктилбромид и перфтортрипропиламин и была стабилизирована высокоочищенным соевым фосфатидилхолином LIPOID S 100. У 7 крыс площадь раневого дефекта оценивали методом цифровой планиметрии на 1, 7 и 14-е сутки. Динамику повторных измерений оценивали критерием Фридмана; при попарных сравнениях использовали критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони. Дополнительно рассчитывали относительное уменьшение площади раневого дефекта от исходного уровня.

Общая динамика была статистически значимой (p = 0,0038). Различий между 1-ми и 7-ми сутками не выявлено, тогда как к 14-м суткам площадь раневого дефекта уменьшилась как относительно исходного значения, так и относительно 7-х суток (p = 0,0469 после поправки Бонферрони в обоих случаях). Относительное уменьшение площади составило 20,03 [0,20; 23,40] % к 7-м и 72,33 [34,87; 75,05]% к 14-м суткам.

Локальное применение многокомпонентной ПФУ-эмульсии сопровождалось неравномерной динамикой сокращения раневого дефекта с преобладанием изменений на интервале 7–14 суток. Полученные результаты характеризуют течение раневого процесса на фоне применения разработанной композиции и обосновывают дальнейшее контролируемое исследование её локальных биологических эффектов.

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ ПЭО-ПОКРЫТИЙ НА МАГНИЕВОМ СПЛАВЕ, СОДЕРЖАЩИХ НАНОЧАСТИЦЫ ПЕНТАОКСИДА ТАНТАЛА

Имшинецкий И.М.*, Надараиа К.В., Надараиа М.А., Машталяр Д.В.

Институт химии Дальневосточного отделения РАН
690022, Владивосток, пр-т 100-летия Владивостока, д. 159
*e-mail: igorimshin@gmail.com

Ключевые слова: плазменное электролитическое оксидирование, пентаоксид тантала, биоактивные покрытия, антибактериальные

Магниевые сплавы рассматриваются как перспективные материалы для биоразлагаемых медицинских имплантатов благодаря высокой биосовместимости, способности к естественной резорбции и участию ионов магния в процессах остеогенеза, нервно-мышечной регуляции и синтеза белков.

Однако широкому использованию магниевых сплавов в медицине препятствует их высокая электрохимическая активность, приводящая к преждевременной потере механической прочности имплантата до завершения периода восстановления костной ткани. Одним из способов снижения интенсивности коррозионных процессов является формирование на поверхности покрытий методом плазменного электролитического оксидирования (ПЭО). Покрытия, полученные методом ПЭО, обеспечивают эффективную защиту от коррозии и обеспечивают развитый рельеф поверхности, благоприятный для пролиферации клеток. Получаемые слои можно модифицировать, внедряя в поверхность наночастицы Ta_2O_5 для улучшения как антибактериальных свойств, так и биосовместимости.

Внедрение пентаоксида тантала в состав покрытий, формируемых методом ПЭО на магниевом сплаве, влияет на их биоактивность. Было установлено, что более высокая шероховатость поверхности образцов и наличие агломератов наночастиц Ta_2O_5 обусловливают относительно быстрое формирование слоя апатитов вокруг агломератов по сравнению с ПЭО-покрытием без включения Ta_2O_5.

Исследования *in vivo* демонстрируют, что соединительная ткань вблизи образца с ПЭО-покрытием, содержащим наночастицы пентаоксида тантала, не содержит воспалительного инфильтрата и имеет лучший морфогенез по сравнению с тканями вблизи образца из магниевого сплава без покрытия.

Полученные покрытия обладают антибактериальными свойствами, существенно снижая адгезию бактерий к поверхности, что уменьшает риск образования бактериальной пленки и, следовательно, возможность развития имплант-ассоциированных инфекций.

Таким образом, ПЭО-покрытия, модифицированные Ta_2O_5, уменьшают вероятность воспалительных процессов в области имплантации и стимулируют остеогенез, обеспечивая лучшую приживаемость имплантата.

Работа выполнена в рамках гранта РНФ № 25-73-10044.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЕННОЙ РАСТВОРИМЫМИ ФАКТОРАМИ ТРОМБОЦИТОВ, И ГИПОКСИИ ДЛЯ ТЕНОГЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПУПОВИНЫ

Ионова А.Г.*

Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий
220080, Республика Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, д. 160
*e-mail: al_ionova96@mail.ru

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки пуповины, теногенез, гипоксия, регенеративная медицина

Повреждения сухожилий характеризуются ограниченной способностью к регенерации, что определяет актуальность разработки методов направленной теногенной дифференцировки мезенхимальных стромальных клеток (МСК). Цель работы — разработка протоколов теногенной дифференцировки МСК пуповины с использованием факторов роста, плазмы, обогащенной растворимыми факторами тромбоцитов (PRP), а также оценка влияния гипоксического прекондиционирования МСК на дифференцировку.

Апробировано два протокола дифференцировки МСК пуповины: 1 — с использованием коммерческих факторов дифференцировки TGF-β3 (10 нг/мл), CTGF (100 нг/мл), BMP-12 (100 нг/мл) и аскорбиновой кислоты

(50 мкг/мл), 2 — с использованием 1,25% PRP. Гипоксическое прекондиционирование МСК проводили в течение 24 часов при 2,5% O_2 до внесения дифференцировочных сред. Через 3 суток дифференцировки определяли экспрессию маркеров теногенной дифференцировки склераксиса (SCX), коллагена 3-го типа 1 альфа (Col3A1), гомеобоксного транскрипционного фактора (Mohawk), теномодулина (TNMD) методом ПЦР в реальном времени.

Установлено, что при применении коммерческих факторов роста увеличивалась экспрессия только раннего теногенного маркера SCX в 2,7 раза. Использование PRP сопровождалось более выраженной экспрессией SCX (до 4,2 раза), Col3A1 в 4,6 раза и Mohawk в 1,7 раза. Гипоксическая подготовка клеток оказывала разнонаправленное влияние на экспрессию теногенных маркеров: снижалась экспрессия SCX при применении обоих протоколов в 3 и 1,5 раза соответственно, увеличивалась экспрессия Col3A1 в 2,9 раза при применении коммерческих ростовых факторов, тогда как при применении PRP возрастала 3,2 раза экспрессия TNMD. Морфология клеток не изменялась — клетки сохраняли фибробластоподобную форму. Отмечено, что при использовании 1-го протокола наблюдалось снижение пролиферации МСК.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования PRP как индуктора теногенной дифференцировки МСК пуповины. Комбинация биологически активных факторов и гипоксического прекондиционирования может рассматриваться как основа для разработки клеточных технологий регенерации сухожилий.

РАЗРАБОТКА AAV-ВЕКТОРОВ ДЛЯ ДОСТАВКИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ГЕНОВ В ЗОНУ ПЕНУМБРЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ У КРЫС

Иост Р.А.[1, 3]*, Кибирский П.Д.[1], Наместникова Д.Д.[3], Шкап М.О.[1, 3], Морозова О.А.[3], Мощенко А.А.[2], Баклаушев В.П.[1, 3, 4]

[1] Лаборатория нейрорегенерации, Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10
[2] Лаборатория нейротехнологий, Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10
[3] Центр высокоточных генетических технологий для медицины, Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН
119991, Москва, ул. Вавилова, д. 32
[4] Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи ФМБА России
115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28
*e-mail: dr.roman.iost@gmail.com

Ключевые слова: ишемический инсульт, *in situ* репрограммирование, генная терапия

Ишемический инсульт остаётся серьёзной медико-социальной проблемой вследствие узкого терапевтического окна для восстановления церебрального кровотока. Гибель нейронов в зоне пенумбры у пациентов с инсультом приводит к существенному усугублению неврологического дефицита. Перспективным альтернативным подходом для восполнения пула погибших нейронов может стать пронейрональное репрограммирования *in situ* с помощью аденоассоциированных вирусов (AAV).

Цель: оценить эффективность доставки референсного гена *mCherry* в зону пенумбры крыс с окклюзией средней мозговой артерии (ОСМА) с помощью разработанных нами AAV-векторов.

Самцам линии Wistar моделировали инфаркт головного мозга (ГМ) методом транзиторной эндоваскулярной ОСМА. Через сутки после моделирования ОСМА крыс поделили на 4 группы, которым внутриартериально вводили следующие AAV (2×10^{12} gc/мл) с референсным геном *mCherry* под нейрон-специфичным промотором hSyn: AV9-hSyn-mCherry; AAV.php.eB-hSyn-mCherry; AAV.CAP-B10-hSyn-mCherry; AAV.V.cap-hSyn-mCherry; 5-ю группу составили контрольные животные без введения AAV (для оценки уровня аутофлюоресценции). Неврологический дефицит оценивали по шкале mNSS в течение 3 недель, затем методом флюоресцентной сканирующей конфокальной лазерной микроскопии определяли эффективность трансдукции.

В результате исследования было показано, что как дикий тип AAV9, так и рекомбинантные AAV хорошо проникают через дефектный гематоэнцефалический барьер в зоне пенумбры и обеспечивают высокий уровень трансдукции референсным геном. С учетом значительно более сложного производства и сопоставимых показателей экспрессии референсного гена рекомбинантные AAV, показавшие высокий уровень проникновения через ГЭБ у мышей, не имеют значимого преимущества перед диким типом AAV9 для доставки референсного гена к клеткам мишеням в зоне пенумбры на модели ОСМА у крыс.

ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ БИОМЕДИЦИНСКОГО КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА НА ОСНОВЕ НАЗАЛЬНЫХ ХОНДРОЦИТОВ НА ГОМОЛОГИЧНОЙ МОДЕЛИ

Исаева Е.В.[1*], Кисель А.А.[1], Шестакова В.А.[1,2], Смирнова Е.И.[1,2], Эйгель Д.М.[1], Лагода Т.С.[1], Яценко Е.М.[1], Барановский Д.С.[1,3], Клабуков И.Д.[1,2,3], Иванов С.А.[1,3], Шегай П.В.[1,3], Каприн А.Д.[1,3]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр радиологии
249036, Калужская обл., Обнинск, Королева, д. 4
[2] Обнинский институт атомной энергетики НИЯУ МИФИ
249034, Калужская обл., Обнинск, Студгородок, д. 1
[3] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

*e-mail: kusimona@yandex.ru

Ключевые слова: биомедицинский клеточный продукт, иБМКП, назальные хондроциты, гомологичная модель

Остеоартрит (ОА) — хроническое дегенеративное заболевание, поражающее поверхность суставного хряща. Цель работы — доклиническое исследование на гомологичной модели эффективности индивидуального биомедицинского клеточного продукта (иБМКП), содержащего аутологичные назальные хондроциты пациента, для восстановления хрящевой ткани при хронических воспалительных дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов. Экспериментальные животные — 28 крыс Wistar в возрасте 6–8 недель с исходной массой тела 170–200 г, самцы. Клеточный продукт — суспензия назальных крысиных хондроцитов в 0,9% растворе хлорида натрия. ОА левого коленного сустава индуцировали трехкратным внутрисуставным введением коллагеназы I типа в дозе 250 ЕД в 100 мкл физраствора. Хондроциты вводили однократно в коленный сустав через 7 дней после последнего введения коллагеназы, когда у животных развивались признаки артрита. Животные были разделены на 4 группы: 3 экспериментальные и контрольную. Использовали 3 дозы хондроцитов: 10^4, 10^5 и 10^6 клеток в 100 мкл физраствора на сустав. В течение 60 дней от начала эксперимента животных взвешивали, измеряли коленные суставы, после выведения из эксперимента проводили гистологические исследования. Клинические признаки и инструментальные измерения показали, что введение клеточного продукта на основе назальных хондроцитов оказывало лечебный эффект, зависящий от дозы клеток. Наиболее стабильные результаты получены в группе введения хондроцитов 10^5/сустав. Правые коленные суставы животных как контрольной, так и экспериментальных групп без воздействия, не имели признаков патологии на гистологических препаратах. Гистопатологические изменения в левых коленных суставах крыс контрольной группы коррелировали с клиническими признаками и соответствовали хроническому дегенеративно-дистрофическому ОА. У крыс из групп с внутрисуставным введением клеточного продукта на основе назальных хондроцитов при гистологическом исследовании были выявлены признаки восстановления хрящевой ткани пораженных суставов при каждой дозе введенных клеток. Гистологическая картина также коррелировала с клиническими проявлениями и результатами инструментальных измерений у этих животных.

Исследование выполнено в рамках ГЗ № 124030500023-8.

АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ И НОВООБРАЗОВАНИЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

Кашина А.В.[1*], Васильчикова Е.А.[1], Ермакова П.С.[1], Целоусова Ю.М.[1], Губарькова Е.В.[1], Потапов А.Г.[1], Гладкова Н.Д.[1], Буреев П.А.[1], Кучин Д.М.[1,2], Луговая Л.А.[1], Наралиев Н.У.[1], Загайнов В.Е.[1,3], Загайнова Е.В.[4]

[1] Приволжский исследовательский медицинский университет
603081, Нижний Новгород, ул. Медицинская, д. 1, корп. 3
[2] Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко
603093, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190
[3] Нижегородский областной клинический диспансер
603126, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1
[4] Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины
имени академика Ю.М. Лопухина
119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а

*e-mail: almele@ya.ru

Ключевые слова: аутотрансплантация, тотальная панкреатэктомия, инсулиндефицитные состояния, островки Лангерганса, онкобезопасность

Интрапортальная аутотрансплантация островков Лангерганса (TPIAT) рассматривается как перспективный метод профилактики сахарного диабета после тотальной панкреатэктомии. В мировой практике технология широко применяется при хроническом панкреатите (ХП), тогда как её использование при новообразованиях поджелудочной железы (ПЖ) ограничено недостатком данных об онкологической безопасности трансплантируемого материала. Работа включает клиническое и экспериментальное направления. В клиническом блоке разработан отечественный протокол выделения островков Лангерганса и проведены первые в России аутотрансплантации двум пациенткам с ХП после тотальной панкреатэктомии. Во всех случаях получены жизнеспособные и функционально сохранные островки, успешно трансплантированные в портальную систему печени. Несмотря на низкий выход островков вследствие выраженного фиброза и кальциноза ПЖ, после операции отмечены уменьшение болевого синдрома и улучшение качества жизни. Результаты подтверждают безопасность процедуры и возможность внедрения TPIAT в отечественную клиническую практику. Экспериментальный блок выполнен на материале 68 пациентов с опухолями ПЖ. С использованием ОКТ, FLIM, морфологических, цитологических и молекулярно-генетических методов изучены факторы, влияющие на эффективность выделения островков, и проведена оценка их онкологической безопасности. Двухэтапный протокол ферментативной обработки позволил увеличить выход островков до 300 ОЛ/г ткани против 60 ОЛ/г при стандартной методике при сохранении жизнеспособности около 90% и стабильной секреции инсулина. Вместе с тем молекулярно-генетические и цитологические исследования выявили опухолевое загрязнение части препаратов, что указывает на необходимость дальнейшей оптимизации очистки и контроля безопасности трансплантируемого материала.

Таким образом, работа демонстрирует успешное развитие TPIAT: клиническое внедрение метода при ХП и создание экспериментальной платформы для его безопасного применения при новообразованиях ПЖ.

Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания № ZKFN-2024-0001.

УДАЛЁННЫЕ ЭФФЕКТЫ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА: МНОГОУРОВНЕВОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПОЯСНИЧНОГО НЕЙРОНАЛЬНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ

Кабдеш И.М.[1*], Аминов Ш.У.[1], Гарифуллина Х.И.[1], Челышев Ю.А.[2]

[1] Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18
[2] Казанский государственный медицинский университет
420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49
*e-mail: ikabdesh@gmail.com

Ключевые слова: травма спинного мозга, нейроны, синапсы, нейрорегенерация, протеогликаны, нейропластичность

Травма спинного мозга (ТСМ) запускает ремоделирование не только вблизи очага повреждения, но и в удалённых сегментах. Особый интерес представляет поясничный отдел, нейронные сети которого играют важную роль в формировании и координации локомоторных паттернов. Их посттравматическая перестройка во многом зависит от изменений нейронального микроокружения, важными компонентами которого являются глипиканы (GPC) — мембранные гепарансульфат протеогликаны, регулирующие межклеточные взаимодействия и синаптическую пластичность. Целью работы было исследовать ремоделирование глипиканов и нейрально-синаптической организации удалённого поясничного отдела после грудной травмы.

У крыс моделировали контузионную ТСМ на уровне Th8. На 7-е (острый период) и 60-е (хронический период) сутки после ТСМ в сером веществе на уровнях Th10 и L3-4 методом вестерн-блоттинга определяли PSD-95 — белок постсинаптической плотности возбуждающих синапсов, методом ИФА — глицерофосфодиэстеразу 2 (GDE2), фермент, способный отщеплять GPC от клеточной поверхности, переводя их в более функциональное состояние. В сером веществе вентральных рогов (L3–4) методом конфокальной микроскопии оценивали ассоциацию GPC-4 и GPC-6 с тормозными PVALB+ нейронами, участвующими в координации двигательных сетей, и иммунореактивность ChAT — маркера холинергических нейронов, включая мотонейроны, непосредственно управляющих сокращением скелетных мышц.

На 7-е сутки PSD-95 повышался в Th10, но снижался в удалённом L3–4, к 60-м суткам показатели восстанавливались. Уровень GDE2 не изменялся. В L3–4 выявлено снижение ассоциации GPC-4 и GPC-6

с PVALB+ нейронами, наиболее выраженное для GPC-6 на 7-е и 60-е сутки, а для GPC-4 — только на 60-е. На 7-е сутки также возрастала ChAT-иммунореактивность с последующим снижением к 60-м суткам.

Таким образом, ТСМ в грудном отделе вызывает многоуровневое ремоделирование нейронального микроокружения удалённого поясничного отдела, затрагивающее постсинаптическую организацию, пространственную ассоциацию глипиканов с нейронами и холинергический фенотип. Посттравматическая пластичность спинного мозга, следовательно, выходит далеко за пределы зоны первичного повреждения.

Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ 25-74-00017.

БИОИНЖЕНЕРНЫЕ КОНСТРУКЦИИ НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНОГО СПИДРОИНА RS1/9 ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Казакова К.А.[1,2,3]*, Пасечник А.В.[1], Рамонова А.А.[1], Богуш В.Г.[4,5], Латанов А.В.[1], Мойсенович А.М.[1,6]

[1] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Биологический факультет
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12
[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1
[3] Институт общей генетики имени Н.И. Вавилова РАН
119991, Москва, ул. Губкина, д. 3
[4] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1
[5] Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной биотехнологии
127550, Москва, ул. Тимирязевская, д. 42
[6] Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119992, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40

*e-mail: krkan7@mail.ru

Ключевые слова: спидроин, регенерация периферической нервной ткани, нейриты, нервные волокна

Повреждения тканей периферической нервной системы (ПНС) представляют собой значимую медицинскую проблему, поскольку нередко приводят к стойкому снижению функциональной активности и качества жизни пациентов. В большинстве клинических случаев полное восстановление структуры и функции нерва не достигается. В связи с этим особый интерес представляют биоинженерные конструкции, имитирующие внеклеточный матрикс и способствующие регенерации нервной ткани. Среди перспективных материалов наибольшее внимание привлекают структурные белки шелка тутового шелкопряда и пауков, обладающие высокой биосовместимостью, низкой иммуногенностью, выраженной способностью поддерживать регенеративные процессы, а также оптимальной скоростью биодеградации.

В настоящем исследовании методом электроспиннинга сформированы трубчатые конструкции из раствора на основе рекомбинантного спидроина rS1/9 в гексафтор-2-пропаноле. Очищенный спидроин был выделен из дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. С использованием методов СЭМ и КЛСМ показано, что трубки на основе rS1/9 состоят из однонаправленных волокон с диаметром 0,15–2,0 мкм и средней пористостью 55,12%, что свидетельствует о высокой проницаемости материала для питательных веществ и хорошей газовой перфузии, что является определяющим фактором для выживаемости клеток. Конструкции поддерживали адгезию и высокую жизнеспособность дифференцированных нейроноподобных клеток линии SH-SY5Y, а также способствовали увеличению пролиферации, скорости роста и выравниванию нейритов. Для исследования эффективности применения разработанных конструкций *in vivo* использовали модель критического повреждения седалищного нерва (иссечение 10-мм сегмента). Показано, что разработанные конструкции не только способствовали формированию толстых миелинизированных нервных волокон, сопоставимых по своей морфологии с группой, получавшей аутотрансплантат, но и обеспечивали более полное восстановление функции денервированной конечности.

Работа выполнена в рамках государственного задания «Курчатовский институт» (выделение, очистка rS1/9 и создание конструкций), а также в рамках государственного задания Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова (культивирование и дифференцировка клеток, имплантация конструкций *in vivo*).

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

БИОИНЖЕНЕРНЫЕ СВОЙСТВА ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Казанцев И.Б.*

Томская областная клиническая больница
634000, Томск, ул. Ивана Черных, д. 96
*e-mail: ibkmdoctor@gmail.com

Ключевые слова: болюсный липофилинг, адипофиброзная капсула, тканевой матриск

Биоинжереные свойства тканей инвиво давно применяются в реконструктивной и пластической хирургии в виде префабрикации тканей.

Целью данной работы стало морфологическое изучение и клиническое обоснование применения новых свойств жира после болюсного введения.

Материалы и методы. Морфологическое исследование жировых болюсов проводилось у трех групп пациентов. В первой группе выполняли гистологическое исследование биоптатов мягких тканей, полученных как операционный материал при удалении скоплений жира после введения больших объемов аутологичного липоапирата (болюсным введением) у 5 пациентов. Во вторую группу входили 5 пациентов, которым 3 года назад выполняли препекторальную реконструкцию молочной железы методом болюсного введения жира. В третьей группе у 5 пациентов производили замену сформированного липоболюса, установленного 5 лет назад на другой липоболюс, и проводили его морфологическое исследование. Все препараты готовили по стандартному методу с окраской гематоксилином и эозином. Исследовали гистологическую структуру при 100-кратном увеличении. Всего изучали 40 гистологических препаратов.

Результаты. В структуре крупных липоболюсов определяли адипо-фиброзную капсулу — многослойную тканевую структуру с сосудистыми включениями, нейтрофильной и лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией и пастообразным клеточным детритом. Малые болюсы представляли собой плотноэластические образования, при рассечении которых определялось скопление фиброзной ткани с включениями жировой ткани и небольшим количеством масляных кист без тканевого детрита. Спустя 3 года структура жировых болюсов менялась. Так внутрь от капсулы отходили фиброзные трабекулы с кровеносными сосудами, вокруг которых были сконцентрированы группы живых адипоцитов и преадипоцитов. Спустя 5 лет в структуре липоболюса определяли тонкую капсулу, сформированные трабекулы и скопление живых адипоцитов вокруг трабекул с сосудистыми структурами внутри болюса.

Выводы. Липоболюсы большого и малого размера представляют собой новый безопасный подход и могут выступать как объем и форма образующий элемент при реконструкции груди и контурной пластике лица соответственно, как замена синтетическим имплантатам.

ПРИРОДНЫЕ АНТИСЕНЕСЦЕНТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАК ОСНОВА РЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ИГЛИСТЫХ МЫШЕЙ (*ACOMYS CAHIRINUS*)

Калинин А.П.[1,2]*, Зубкова Е.С.[1], Белоглазова И.Б.[1], Парфёнова Е.В.[1,2], Меньшиков М.Ю.[1]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова
121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а
[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1
*e-mail: alexanderpkalinin@gmail.com

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, клеточное старение, сенесценция, иглистые мыши

Клеточное старение или сенесценция лежит в основе патофизиологии различных заболеваний и старения организма в целом и характеризуется провоспалительным фенотипом вкупе с необратимой остановкой клеточного цикла, что является фатальным событием для мезенхимальных стволовых клеток (МСК), составляющих значительную долю регенеративного потенциала организма. Согласно гипотезе У.Д. Гамильтона, старение организма неизбежно, поскольку действие естественного отбора ослабевает после раннего репродуктивного возраста. Однако особи приобретают определённые адаптивные признаки, повышающие

приспособленность к условиям среды, и потому остаются объектом естественного отбора. Род *Acomys* (иглистые мыши) — один из таких примеров: в природе у этих животных сформировались эволюционно консервативные адаптивные особенности, в том числе высокий регенеративный потенциал. Иглистые мыши обитают в засушливых регионах, включая каменистые пустыни Ближнего Востока и некоторые области Африки. *Acomys cahirinus* является уникальной моделью для изучения механизмов регенерации и резистентности к процессам старения. Данному виду присущи выдающиеся репаративные способности: восстановление обширных дефектов кожи без значительного рубцевания, а также регенерация ряда тканей и органов, включая кожу, ушную раковину, скелетные мышцы, почки и спинной мозг. Мы предположили, что в основе уникальной способности *Acomys* к регенерации лежит специфическая регуляция жизнедеятельности сенесцентных клеток и обнаружили, что МСК от *Acomys cahirinus* в значительно меньшей степени подвержены развитию фенотипа клеточного старения по сравнению с МСК от человека и *Mus musculus*. Нами была разработана модель клеточного старения для МСК от *Acomys cahirinus* и проведена сравнительная комплексная оценка сенесцентного фенотипа данных клеток. В связи с этим *Acomys cahirinus* может рассматриваться как перспективная сравнительно-биологическая модель для анализа взаимосвязи между сенесценцией, воспалением и регенерацией, а также для поиска молекулярных мишеней, потенциально применимых в антисенесцентной терапии и регенеративной медицине.

Работа поддержана грантом РНФ № 24-15-00308.

СЕНЕСЦЕНТНОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ КАК МОДУЛЯТОР АКТИВНОСТИ АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩЕГО АППАРАТА МАКРОФАГОВ *IN VITRO*

Калиш С.В.*, Кожевникова Е.О., Лямина С.В.

Российский университет медицины Минздрава России
127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

*e-mail: svlvs@mail.ru

Ключевые слова: клеточное старение, макрофаги, антигенпрезентирующий аппарат, сокультивирование, МСК, инфламэйджинг

Способность иммунной системы распознавать и элиминировать сенесцентные клетки определяет эффективность тканевой регенерации и выраженность инфламейджинга, сопровождающего возраст-ассоциированные заболевания. Одним из ключевых звеньев клиренса сенесцентных клеток является функция антигенпрезентирующего аппарата макрофагов (АРМ), включающего в том числе субъединицы иммунопротеасомы (PSMB1, PSMB2, PSME1, PSME2), транспортеры TAP1/TAP2 и трансактиваторы MHC I/II (NLRC5, CIITA). Тем не менее эффект сенесцентного микроокружения клеток на функциональную активность АРМ макрофагов остаётся малоизученным.

Цель: оценить *in vitro* эффект сенесцентного микроокружения на изменение активности антигенпрезентирующего аппарата макрофагов.

Материалы и методы. Интактные и активированные LPS 100 нг/мл макрофаги, дифференцированные из THP-1 (PMA), сокультивировали бесконтактным способом с интактными и сенесцентными мезенхимальными стромальными клетками (МСК). Сенесцентность МСК индуцировали субцитотоксическими дозами H_2O_2 (стресс-индуцированное старение, SIPS) с подтверждением первичными и вторичными маркерами сенесценса. Экспрессию генов АРМ оценивали методом ОТ-ПЦР-РВ ($2^{-}\Delta\Delta Ct$, референсные гены GUSB, RPLP0).

Результаты. Сокультивирование с сенесцентными МСК приводило к выраженному дозозависимому повышению экспрессии генов АРМ в макрофагах по сравнению с базовым уровнем интактных макрофагов: TAP2 — до 64,9 раза, CIITA — до 148,6 раза, PSMB2 — до 113,0 раза, PSME2 — до 148,6 раза. Наибольшие изменения были зарегистрированы в группе LPS-активированных макрофагов, сокультивированных с сенесцентными МСК, что подтверждает синергизм провоспалительной активации и сенесцентного паракринного сигнала.

Выводы. В условиях сенесцентного микроокружения макрофаги приобретают особый сенесценс-ассоциированный фенотип (senescence-associated macrophages, SAM) с усиленной активностью антигенпрезентирующего аппарата, что может отражать компенсаторную активацию иммунного надзора за сенесцентными клетками и рассматриваться как потенциальная молекулярная мишень регенеративных стратегий, направленных на восстановление иммунного клиренса.

Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 25-75-00081.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ИНГИБИТОРОВ HDAC ПРИ ОДИНОЧНОЙ И ПОВТОРНОЙ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ АТАКЕ У МЫШЕЙ

Калюжная Ю.Н.*

Лаборатория молекулярной нейробиологии, Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета
344090, Ростов-на-Дону, пр-т Стачки, д. 194/2

*e-mail: ykalyuzhnaya@sfedu.ru

Ключевые слова: нейрохимия, транзиторная ишемическая атака, ингибиторы HDAC, апоптоз, GAP43

Транзиторная ишемическая атака (ТИА) — эпизод неврологической дисфункции вследствие локальной церебральной ишемии без инфаркта мозга. HDAC вовлечены в патогенез ишемического инсульта и ряда нейродегенеративных заболеваний. Ингибиторы HDAC оказывают нейропротекторное действие в *in vitro* и *in vivo* моделях ишемического инсульта.

Исследование проводилось на самцах аутбредных мышей CD1. Операция проводилась под общей анестезией. Одиночную ТИА моделировали методом фототромбоза с бенгальским розовым. Повторная ТИА проводилась спустя 48 часов после первой. Ингибиторы HDAC вводились интраназально через 1 ч после каждой операции.

Повторная ТИА приводила к резкому увеличению уровня апоптоза относительно одиночной в 2 раза. Одиночная ТИА приводила к умеренному повышению уровня GAP43, повторная ТИА приводила к понижению его уровня относительно одиночной.

Введение MI192 (ингибитор HDAC2/3) как после одиночной, так и после повторной ТИА приводило к значительному снижению апоптотического индекса, относительно соответствующих групп без ингибитора. Введение MI192 после одиночной и повторной ТИА приводило к значительному увеличению уровня GAP43 относительно соответствующих групп без ингибитора.

Введение Тубастатина А (ингибитор HDAC6) после одиночной ТИА приводило к снижению апоптоза относительно группы, не получавшей ингибитор. Введение Тубастатина А после повторной ТИА приводило к значительному снижению апоптотического индекса относительно всех групп и являлось сопоставимым с группами контроля. Введение Тубастатина А после одиночной и повторной ТИА приводило к значительному повышению уровня GAP43 относительно соответствующих групп без введения ингибитора.

Интраназальное применение ингибиторов HDAC (особенно блокатора HDAC6 Тубастатина А) эффективно ограничивает апоптоз и стимулирует процессы нейрорегенерации (рост GAP43) как при одиночной, так и при повторной транзиторной ишемии мозга.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ № FENW-2026-0009.

ЯДЕРНАЯ ЛОКАЛИЗАЦИЯ PTEN СОПРЯЖЕНА С ИЗМЕНЕНИЕМ ИНСУЛИН-ЗАВИСИМОГО ОТВЕТА МСК

Каменков С.С.[1]*, Шлыков М.А.[2], Бодунова Д.А.[2], Максимов Е.Г.[2], Попов Д.В.[3], Борзых А.А., Кулебякин К.Ю.[1], Ефименко А.Ю.[1], Чечехин В.И.[1], Чечехина Е.С.[1]

[1] Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1

[2] Биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

[3] Институт медико-биологических проблем РАН
123007, Москва, Хорошевское ш., д. 76а

*e-mail: kamenkovss@my.msu.ru

Ключевые слова: мультипотентные стромальные клетки, PTEN, кальциевая сигнализация, инсулин

Нормальное обновление жировой ткани — необходимое условие метаболического здоровья человека. Этот процесс обеспечивается мультипотентными стромальными клетками (МСК), способными дифференцироваться в адипоциты. Ключевым индуктором адипогенной дифференцировки МСК является инсулин. С возрастом чувствительность МСК к инсулину снижается, что приводит к нарушению обновления жировой ткани. Одним из основных регуляторов инсулин-зависимого PI3K-каскада является белок PTEN. Он локализован не только в цитоплазме, но и в ядре клетки, где он вовлечен в поддержание генетической стабильности и ограничении пролиферации. Ранее нами было показано, что в МСК пожилых доноров повышается доля ядерного PTEN. Целью данной работы было изучение сопряжения ядерного накопления PTEN с перестройкой инсулин-зависимого ответа.

Анализ профиля активации PTEN показал, что в ответ на инсулин PTEN приобретает активную конформацию преимущественно в ядре, тогда как в цитоплазме доля его активной формы оказалась низкой. Поскольку именно активная форма PTEN необходима для защиты кальциевых каналов ЭПР от Akt-опосредованного ингибирующего фосфорилирования, ее дефицит в цитоплазме может ослаблять этот защитный механизм и способствовать нарушению регуляции кальциевого гомеостаза. В связи с этим мы проанализировали кальциевую сигнализацию в МСК в ответ на инсулин. Мы обнаружили, что в МСК пожилых доноров были зафиксированы кальциевые осцилляции, нехарактерные для МСК молодых доноров. Анализ экспрессии кальциевых каналов ЭПР выявил повышение RYR1 и снижение ITPR3, а также рост экспрессии убиквитин-лигазы FBXL2, способствующей дополнительной деградации ITPR3. Обнаруженный сдвиг экспрессии кальциевых каналов может формировать в клетке более резкие и высокоамплитудные Ca^{2+}-ответы на гормон, а также дополнительно усиливать накопление PTEN в ядре за счет кальций-зависимых механизмов транспорта.

Таким образом, мы обнаружили, что в МСК пожилых доноров наблюдается смещение локализации активного PTEN в ядро. Также мы полагаем, что это изменение способствует сдвигу инсулин-зависимого ответа в сторону кальциевых осцилляций. Работа поддержана грантом РНФ № 25-75-30005.

СОЕДИНЯЯ НАУКУ И МЕДИЦИНУ: НОВЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ МЫШЕЙ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПСИХОПАТОЛОГИЙ ЧЕЛОВЕКА

Карагяур М.Н.[1*], Аверина О.А.[2], Бозов К.Д.[1], Джауари С.С.[1], Хайбуллина Р.Т.[1], Приймак А.В.[2], Пермяков О.А.[2], Григорьева О.О.[2], Шкарина Л.Н.[1], Илларионова М.Е.[1], Семина Е.В.[1,3], Примак А.Л.[1], Климович П.С.[1], Шелег Д.А.[1], Самоходская Л.М.[1], Сергиев П.В.[2], Попов В.С.[1], Ткачук В.А.[1], Цыганков Б.Д.[4], Нейфельд Е.А.[1,3]

[1] Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119992, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10
[2] Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119992, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40
[3] Российский научный центр психического здоровья
115230, Москва, Каширское ш., д. 34
[4] Российский университет медицины Минздрава РФ
127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

*e-mail: m.karagyaur@mail.ru

Ключевые слова: развитие мозга, молекулярная психиатрия, *PlxnA3*, *Plau*, ОКР, РАС

Психические заболевания и когнитивные расстройства представляют собой серьезную проблему современного общества. По данным ВОЗ, за последние 30 лет число лиц, страдающих психическими расстройствами, выросло вдвое и достигло 13% от населения Земли к 2022 году. Многие исследования указывают на то, что психические расстройства носят полигенный характер и что нарушения развития и формирования головного мозга могут закладывать основу для их манифестации. Изучение функциональной значимости генетических вариантов морфогенетических факторов головного мозга в сохранении психического и когнитивного здоровья на мышиной модели является основной целью данного исследования.

Для изучения роли генов морфогенеза нервной ткани *PlxnA3* и *Plau* в развитии психических заболеваний нами были получены уникальные линии мышей, несущие точечные нуклеотидные миссенс-замены в эволюционно высоко консервативных участках этих генов. Анализ поведения полученных линий мышей PlxnA3–P654L и Plau-D277N позволил выявить у них ряд поведенческих отклонений. Так, мыши линии PlxnA3-P654L

характеризовались повышенной тревожностью, высокой степенью стремления к порядку и повторяющимся действиям, сниженной чувствительностью к внешним стимулам, что потенциально можно интерпретировать как симптомы обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) личности. В то же время мыши Plau-D277N проявляли высокий уровень тревожности, нарушенное социальное поведение, замедленную динамику обучения и нарушенную адаптацию к повторяющимся стрессовым воздействиям, что потенциально можно интерпретировать как симптомы расстройства аутистического спектра (РАС).

Потенциально данные линии мышей могут быть использованы для установления молекулярных механизмов возникновения ряда психических заболеваний, а также как удобная и стабильная животная модель для разработки перспективных диагностических, терапевтических и профилактических подходов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-00125-П, https://rscf.ru/project/22-15-00125/.

ИЕРАРХИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ TGF-β, NOTCH И ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА RUNX2 ПРИ РАЗВИТИИ ФИБРОЗА

Караман И.А.*, Смирнова Д.В., Малашичева А.Б.

Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
*e-mail: i.a.karaman@mail.ru

Ключевые слова: TGF-β, Notch, RUNX2, остеогенная дифференцировка, фиброз

Введение. Фиброз — патологический процесс, в основе которого лежит избыточное разрастание соединительной ткани и накопление внеклеточного матрикса. Ключевую роль в его развитии играют сигнальные пути TGF-β и Notch, однако механизмы их взаимодействия остаются недостаточно изученными. Оба пути регулируют также остеогенную дифференцировку через транскрипционный фактор RUNX2, который рассматривается как недостающее звено между ними. Открытым остаётся вопрос, на каком уровне эти три участника связаны.

Цель. Установить иерархию взаимодействия TGF-β, Notch и RUNX2 и уровень, на котором она реализуется, в регуляции фибротической программы.

Материалы и методы. Использована модель остеогенной дифференцировки *in vitro* на иммортализованной линии остеобластов человека. Экспрессию компонентов путей модулировали лентивирусными конструкциями, несущими кодирующие последовательности (NICD1, RUNX2) и короткие шпилечные РНК (shNOTCH1, shRUNX2, shCSL), а также рекомбинантным TGF-β1 (2 нг/мл) и ингибиторами SB431542 (10 мкМ, ингибитор киназы ALK5/TGFBR1) и CADD522 (50 мкМ, ингибитор связывания RUNX2 с ДНК). Экспрессию генов оценивали методом ОТ-ПЦР в реальном времени через 72 ч (метод ΔΔCq, нормировка на GAPDH).

Результаты. Совместное действие TGF-β1 и активация Notch синергично повышают экспрессию эффектора Notch HEY1 и маркеров фиброза COL1A1 и ACTA2; подавление CSL снижает уровень RUNX2, ACTA2, SMAD2 и SMAD3.

Уровень мРНК RUNX2 не повышался ни в одном из исследованных условий. При этом ингибитор CADD522 в комбинации с NICD1 снижал экспрессию ACTA2, тогда как подавление экспрессии RUNX2 такого эффекта не давало. Это указывает, что RUNX2 включается в фибротическую программу на уровне активности белка, а не количества транскрипта.

Заключение. Полученные данные указывают на то, что TGF-β, Notch и RUNX2 образуют не линейный каскад, а сеть с перекрёстной регуляцией: TGF-β через ALK5 задаёт уровень SMAD3, статус Notch определяет знак этого ответа, а RUNX2 реализует сигнал на уровне активности белка. NICD1 в отсутствие TGF-β1 способен самостоятельно вызывать фибротические изменения.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ (проект № 26-15-00280).

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ «КОЖА-НА-ЧИПЕ» НА ОСНОВЕ КЛЕТОЧНЫХ СФЕРОИДОВ С ДОБАВЛЕНИЕМ МИКРОБИОМНОГО КОМПОНЕНТА

Кардош А.В.[1*], Бикмулина П.Ю.[1], Голубчиков Д.О.[1,2], Цибульников С.В.[1], Шпичка А.И.[1], Тимашев П.С.[1,3]

[1] Институт регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8
[2] Факультет наук о материалах, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 73 (лабораторный корпус Б)
[3] Кафедра биологической химии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
105043, Москва, ул. 5-я Парковая, д. 21, стр. 1 (химический корпус)

*e-mail: ankardosh@gmail.com

Ключевые слова: кожа-на-чипе, микробиом, сфероиды, микрофлюидная система

В настоящее время трехмерные модели кожи человека *in vitro* широко применяют для тестирования косметических средств и дерматологических лекарственных препаратов. По сравнению с животными моделями они характеризуются лучшей воспроизводимостью, масштабируемостью и отсутствием этических ограничений. Развитие микрофлюидных технологий привело к появлению систем «кожа-на-чипе», способных воспроизводить не только структуру кожи, но и ее динамическое микроокружение за счет тока питательной среды по микроканалам. Однако такие системы редко включают микробиом — важный компонент нативной кожи человека. Целью исследования стало создание модели «кожа-на-чипе» с включением микробиомного компонента.

В ходе работы была разработана микрофлюидная ячейка оригинальной геометрии, включающая центральную культуральную камеру, два резервуара и два соединяющих их микроканала. Чип изготавливали из силиконового компаунда методом отливки в фотополимерный молд. Работоспособность системы предварительно оценивали *in silico* путем моделирования потока и диффузии растворенных веществ. Установлено, что за сутки концентрация модельного вещества в центральной камере достигает 0,85–1 С от исходной.

Клеточной основой модели служили сфероиды из кератиноцитов и фибробластов человека. Их высаживали на коллагеновую мембрану и культивировали в течение четырех суток, после чего мембрану помещали в микрофлюидный чип и добавляли бактериальный консорциум, состоящий из *S. aureus* и *S. epidermidis*. Сокультивировали эквивалент кожи с бактериями четыре дня, а впоследствии оценивали жизнеспособность эукариотических клеток, морфологию поверхности методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и проницаемость модели для тестовых веществ.

Показано, что клетки из сфероидов эффективно заселяют коллагеновую мембрану и сохраняют высокий уровень жизнеспособности после сокультивирования. СЭМ подтвердила структурную целостность эквивалента кожи и адгезию бактерий к поверхности эукариотических клеток. Тест на проницаемость показал пригодность разработанной модели «кожа-на-чипе» для исследования проникновения лекарственных средств через кожный барьер.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 26-75-10148).

ВЛИЯНИЕ NT-3- И NGF-ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ ОБКЛАДОЧНЫХ КЛЕТОК НА СОДЕРЖАНИЕ β-АМИЛОИДА И ФОСФОРИЛИРОВАННОГО ТАУ-БЕЛКА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Карсунцева Е.К.[1*], Воронова А.Д.[1], Шишкина В.С.[1], Покидько В.Ю.[1,2], Фурса Г.А.[1,3], Чадин А.В.[1], Степанова О.В.[1], Чехонин В.П.[1,3,4]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского
119034, Москва, Кропоткинский пер., 23
[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Биологический факультет
119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12
[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)
17513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7
[4] Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова
117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

*e-mail: katya.karsunceva@gmail.com

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, обкладочные клетки, нейротрофические факторы, β-амилоид, pTau

Болезнь Альцгеймера (БА) сопровождается накоплением β-амилоида (Aβ) и гиперфосфорилированного таубелка (pTau), ассоциированных с прогрессирующей нейродегенерацией в головном мозге. Одним из перспективных направлений терапии БА является разработка генно-клеточных конструкций, обеспечивающих локальную экспрессию терапевтических нейротрофических факторов. Целью работы стала оценка влияния обкладочных клеток (ОК) обонятельной выстилки, генетически модифицированных для экспрессии нейротрофических факторов NT-3 или NGF, на содержание Aβ1-42 и pTau при экспериментальной БА.

БА моделировали билатеральным стереотаксическим введением пептида Aβ1-42 в гиппокамп самок крыс линии Вистар в возрасте 4 мес. Через 8 недель по тем же стереотаксическим координатам животным трансплантировали нетрансдуцированные ОК либо ОК, трансдуцированные аденовирусными векторами Ad5RGD-CAG-NT-3 и Ad5RGD-CAG-NGF, в количестве $0{,}75\times10^6$ клеток. Контрольным животным вводили культуральную среду DMEM/F12. В каждой экспериментальной группе использовали по 10 животных. Через 4 недели после трансплантации методом ИФА определяли содержание Aβ1-42 и pTau в образцах ткани головного мозга, включавших гиппокамп, прилежащую кору и часть мозолистого тела в зоне введения клеток.

Введение нетрансдуцированных ОК не сопровождалось статистически значимым изменением содержания Aβ1-42 и pTau по сравнению с группой животных с БА без терапии. Трансплантация NT-3-экспрессирующих ОК приводила к статистически значимому снижению содержания Aβ1-42 относительно группы БА без терапии. Трансплантация NGF-экспрессирующих ОК приводила к статистически значимому снижению содержания pTau относительно группы БА без терапии.

Таким образом, впервые показано, что NT-3- и NGF-экспрессирующие ОК обонятельной выстилки способны селективно воздействовать на различные патологические белки экспериментальной БА, что подтверждает перспективность дальнейшего изучения данного генно-клеточного подхода.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 22-15-00141-П.

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ АКТИВИРУЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ В ИММУННОМ ОТВЕТЕ NK-КЛЕТОК НА КАРДИАЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИПСК

Кастуева Э.А.[1,2*]

[1] Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина, Лаборатория клеточной биологии
119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а

[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет
119234, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1

*e-mail: elyakastueva@gmail.com

Ключевые слова: ИПСК, нокаут B2M, нокаут MICA, гипоиммуногенность, NK-клетки

Кардиальные производные индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) представляют особый интерес для терапии сердечной недостаточности. Аллогенная трансплантация производных ИПСК ограничена высоким риском иммунного ответа из-за несовместимости по HLA. Возможный подход к снижению иммуногенности аллогенных производных ИПСК включает нокаут гена *B2M*, что прекращает экспрессию HLA-I и устраняет мишень для Т-клеточного ответа, но делает клетки мишенью NK-клеток из-за потери ингибирующего сигнала. Как известно, активация NK-клеток происходит в результате перевеса сигналов от активирующих рецепторов при сниженной сигнализации от ингибирующих рецепторов.

Целью работы является изучение роли активирующих и ингибирующих рецепторов NK-клеток в иммунном ответе на кардиальные производные ИПСК и разработка стратегии снижения их иммуногенности путём геномного редактирования CRISPR-Cas9.

Кардиальные производные ИПСК дикого типа (iPS-CM) и с нокаутом *B2M* (ΔiPS-CM) были получены в ходе направленной дифференцировки и охарактеризованы положительной экспрессией сердечного тропонина Т. Анализ экспрессии NK-клеточных лигандов методом проточной цитометрии показал, что по сравнению с исходными изогенными фибробластами, iPS-CM характеризуются повышенной экспрессией лигандов активирующих рецепторов DNAM-1 (PVR и Nectin-2) и NKG2D (MICA). В то же время экспрессия B2M и HLA-I была снижена. Таким образом, на поверхности кардиальных производных ИПСК формируется активирующий профиль. Функциональные иммунные тесты с использованием мононуклеаров периферической крови 7 доноров подтвердили высокую иммуногенность iPS-CM, с еще большей иммуногенностью ΔiPS-CM. Блокада NKG2D и DNAM-1 с помощью блокирующих антител значимо снижала цитотоксический ответ NK-клеток. В связи

с важной ролью рецептора NKG2D был проведен нокаут гена *MICA* в HLA-дефицитных клетках, который приводил к снижению NK-клеточного ответа по сравнению с ΔiPS-CM.

Полученные данные показывают, что на поверхности кардиальных производных ИПСК формируется активирующий профиль. Блокада NKG2D значимо снижает иммунную реактивность, поэтому двойной нокаут генов *B2M* и *MICA* является перспективным методом снижения Т- и NK-клеточного ответа для создания гипоиммуногенных кардиальных производных ИПСК.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 25-25-0094.

ВЛИЯНИЕ НЕТРИНА-1 НА СЕКРЕТОМ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В УСЛОВИЯХ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОЙ СЕНЕСЦЕНЦИИ

Каширина Д.Н.*, Мухутдинов А.Р., Ларина И.М., Ратушный А.Ю.

Институт медико-биологических проблем РАН
123007, Москва, Хорошевское ш., д. 76а

*e-mail: ayaz126@mail.ru

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, секретом, стресс-индуцированная сенесценция, нетрин-1

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) являются ключевыми регуляторами тканевого гомеостаза, реализующими свои эффекты преимущественно через паракринную активность. В процессе старения в МСК накапливаются изменения, ведущие к снижению их регенеративного потенциала и формированию провоспалительного секретома. В связи с этим особую значимость приобретает поиск молекул, способных модулировать секреторный профиль МСК в сторону «омоложения». Перспективным кандидатом является Нетрин-1, показавший геропротекторные свойства в исследованиях на животных. Целью данной работы была оценка влияния Нетрина-1 на секретом МСК человека и их функциональную активность.

Стресс-индуцированную сенесценцию МСК осуществляли с помощью митомицина С. К части образцов добавляли Нетрин-1. Образцы кондиционированной среды подвергались протеомному анализу на хроматографе Dionex Ultimate3000 и масс-спектрометре TimsTOF Pro.

Было идентифицировано более 550 белков. Моделирование сенесценции митомицином С привело к повышению уровней провоспалительного цитокина IL-6, а также белков, ассоциированных с путем TGF-β (TGFBI, CD109) и белка теплового шока HSPB1. В то же время снижались уровни структурных белков внеклеточного матрикса (коллагены, тенасцин, PTX3, LOXL1).

Обработка Нетрином-1 оказывала противоположный митомицину С эффект на уровни HSPB1 и TGFBI, а также смягчала их повышение в группе образцов сенесцентных МСК. Также повышался уровень CD56, маркера «молодости» МСК. В то же время воздействие Нетрином-1 никак не затрагивало многочисленные белки внеклеточного матрикса, уровни которых снижались при стресс-индуцированном старении. Таким образом, Нетрин-1 оказывал частичный геропротекторный эффект. Это указывает на ограниченность его влияния и необходимость дальнейшего изучения механизмов.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 24-75-10098.

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ПРИГОТОВЛЕНИЯ КУЛЬТУР СТВОЛОВЫХ И ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ДЕСНЫ В КАЧЕСТВЕ БИОМЕДИЦИНСКОГО КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА

Квачева З.Б.[1]*, Василевич И.Б.[1], Андреева В.А.[2], Рубникович С.П.[2], Пинчук С.В.[1], Суховеева С.В.[1]

[1] Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси
220072, Республика Беларусь, Минск, ул. Академическая, д. 27
[2] Белорусский государственный медицинский университет
220083, Республика Беларусь, Минск, пр-т Дзержинского, д. 83

*e-mail: kvachzb@mail.ru

Ключевые слова: десна, стволовые клетки, 2D-культивирование, 3D-культивирование

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

Мезенхимальные стволовые и прогениторные клетки (МСПК), полученные из тканей полости рта человека и имеющие происхождение из нейроэктодермального гребня, обладают иммуномодулирующими и регенеративными свойствами и рассматриваются как потенциальный терапевтический инструмент для лечения заболеваний в различных областях медицины. Для оптимизации функций МСПК используют ряд направлений, включая манипулирование условиями культивирования. Целью исследования является оптимизация условий культивирования МСПК десны путем сравнения их характеристик после 2D- и 3D-культивирования. МСПК выделяли из ретромолярной области десны доноров. Для получения первичных 2D-культур был применен метод эксплантов с кратковременной обработкой ткани десны раствором коллагеназы. Данная обработка ткани увеличивала скорость миграции клеток из фрагментов, что сокращало сроки формирования монослоя на 2–3 дня. Время удвоения популяции клеток составляло 36,0 ± 1,2 часа, индекс пролиферации — 2,7–3,1, жизнеспособность — 97,0 ± 1,5%. Популяция клеток в монослойной культуре была представлена МСПК, что подтверждается экспрессией маркеров CD105, CD90, CD73, CD44. 3D-культивирование МСПК проводили методом висячей капли с формированием сфероидов после перевода клеток из монослойного культивирования в суспензионное. При посевной дозе 200 тысяч/мл клеток в питательной среде через 3-е суток наблюдали формирование округлых конгломератов клеток — сфероидов, которые увеличивались в размерах в процессе культивирования. Исследования методом иммунофлуоресценции показали, что после 3-х суток 3D-культивирования наблюдался рост экспрессии в клетках белков Oct-4, Nanog, SOX-2 — важных транскрипционных факторов, участвующих в регуляции и поддержании стволовости и самообновления различных типов стволовых клеток. Параллельно отмечено снижение в клетках сфероидных культур экспрессии CD105, CD90 и CD44. Через 14 суток наблюдается снижение доли жизнеспособных клеток в сфероидах до 65–70%, что ставит под сомнение целесообразность использования для трансплантации МСПК десны после длительного 3D-культивирования. Полученные результаты свидетельствуют в пользу улучшения биологических свойства и терапевтического потенциала МСПК десны на ранних сроках 3D-культивирования по сравнению с 2D-культивированием.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНОЙ КУЛЬТУРЫ ПМК ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПОВЫШЕННОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ

Килина Е.А.*, Храмцова Ю.С.

Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН
620078, Екатеринбург, ул. Первомайская, стр. 106

*e-mail: ekat.kilina20@yandex.ru

Ключевые слова: перитубулярные миоидные клетки (ПМК), повышенная температура, МТТ-тестирование, криоконсервация

Перитубулярные миоидные клетки (ПМК) — важный и наименее изученный компонент микроокружения семенников. Среди наиболее распространенных патологий, ассоциированных с нарушением фертильности у мужчин, выделяют варикоцеле и крипторхизм, имеющих одинаковый патогенетический фактор — повышение температуры семенников. Цель работы — исследовать влияние повышенной температуры на первичную культуру ПМК.

Первичные культуры получали из семенников самцов крыс линии Wistar возрастом 1–1,5 месяца. Клетки нагревали при 39, 40 и 41 °С кратковременно (15 мин) и долговременно (30 мин). Оценивали метаболическую активность методом МТТ-тестирования, определяли морфометрические показатели клеток. Оценивали эффективность протокола «медленной» криоконсервации.

В стандартных условиях ПМК активно пролиферируют и формируют монослой конфлюэнтностью 80-95% к 7-м суткам. После кратковременного воздействия повышенной температуры всех используемых значений снижаются метаболическая активность, площади клеток и ядер, ЯЦО возрастает. При долговременном воздействии культура реагировала по-разному. При 39 °С метаболическая активность повышается. При 40 °С активность снижается, культура разделяется по морфологии на две субпопуляции. При 41 °С сохраняется низкая метаболическая активность, уменьшаются площади клеток и ядер, показатель ЯЦО.

После цикла «заморозка — разморозка» сохраняется от 2-12% жизнеспособных клеток. При этом также формируются 2 различные субпопуляции клеток, сходные с полученными при нагреве. Использованный протокол криоконсервации малоэффективен для первичной культуры ПМК.

Повышенная температура вызывает зависящие от режима морфофункциональные изменения первичной культуры ПМК. При 39 °С наблюдается стресс-адаптивная реакция. Воздействие 40–41 °С оказывает выраженное повреждающее действие.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ГЕННО-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА: РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МОДЕЛИ ИШЕМИИ МИОКАРДА НА КРУПНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Ким Е.С.*, Гайнуллин И.И., Футин Э.В., Караманян О.В., Бекмухамедова Э.Э., Сафин А.И., Федосеенков Т.В., Ким С.С., Равилов Б.А., Маркосян В.А., Исламов Р.Р.

Казанский государственный медицинский университет
420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49
*e-mail: profzh@yandex.ru

Ключевые слова: инфаркт миокарда, свиньи, перевязка ПМЖА, генно-клеточная терапия, регенерация

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания, и, в частности, ОИМ, остаются ведущей причиной смертности и инвалидизации во всем мире. Несмотря на успехи реваскуляризации, необходимы новые классы препаратов, способных минимизировать размеры некроза и патологическое ремоделирование миокарда. Ранее в исследованиях на модели инсульта у свиней была доказана эффективность препарата на основе аутологичного лейкоконцентрата и генов *vegf, gdnf, ncam* с нейротрофическим действием при лечении в острую фазу, а также в условиях превентивной терапии (Safiullov Z., et al., 2022). Результаты позволяют предположить применимость и при ОИМ. Для трансляции подхода необходима воспроизводимая модель ОИМ на крупных животных.

Цель исследования. Разработать модель ОИМ на работающем сердце свиней для оценки потенциала генно-клеточной терапии аутологичным лейкоконцентратом, обогащенным кардиопротекторными генами.

Материалы и методы. Исследование выполнено на свиньях обоего пола. Операции проводили под общим наркозом и ИВЛ без аппарата искусственного кровообращения. Были протестированы два хирургических подхода: перевязка ПМЖА в области нижней трети и наложение кисетного шва на миокард в области верхушки сердца. Для подтверждения специфических ишемических изменений проводили непрерывный ЭКГ-мониторинг и макроскопическое наблюдение за изменениями до, во время и после создания ишемии.

Результаты. Подходы различались по выраженности изменений. При перевязке ПМЖА регистрировались выраженные изменения ST, зубца Т и ритма. Кисетный шов также формировал локальный ишемический очаг, но результаты ЭКГ и макроскопии были менее стабильны. Модель с перевязкой ПМЖА обеспечивала более выраженные и воспроизводимые изменения ЭКГ у всех животных группы и была выбрана для дальнейших исследований.

Ожидаемые результаты (заключение). На основе полученных ранее результатов планируется разработка генно-клеточного препарата. Исследуется комбинация генов, направленных на сохранение кардиомиоцитов, реваскуляризацию и реиннервацию ишемизированного миокарда. Рассматриваются ангиогенные (*vegf, ang*), антиапоптотические (*bcl2, xiap*) и нейротропные (*ngf, ntf*) гены. Ожидается снижение зоны инфаркта, воспаления и реперфузионных аритмий с сохранением функции левого желудочка.

ПАРАКРИННЫЙ АНТИФИБРОТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЛИМБА

Ким И.И.[1]*, Суровцева М.А.[1], Авдонина С.А.[1], Бондаренко Н.А.[1], Трунов А.Н.[2], Черных В.В.[2], Повещенко О.В.[1]

[1] Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Института цитологии и генетики СО РАН
630117, Новосибирск, ул. Арбузова, д. 6
[2] Новосибирский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России
630096, Новосибирск, ул. Колхидская, д. 10
*e-mail: kii5@yandex.ru

Ключевые слова: бесклеточный секреторный продукт МСК лимба миофибробласты роговицы

В Российской Федерации удельный вес роговичной слепоты достигает 5,9% от общего числа причин слабовидения взрослого населения и в 9% случаев приводит к офтальмологической инвалидности. В структуре роговичной слепоты в РФ 21% приходится на рубцы и помутнения роговицы, возникающие в результате патологического фиброза. На данный момент основным методом лечения тяжелых форм роговичной слепоты является трансплантация донорской роговицы (кератопластика), но применимость этого метода крайне мала в связи с дефицитностью данного типа донорского материала (в среднем 1 роговица на 70 человек), а также с большим спектром посттрансплантационных осложнений. Одним из подходов, направленных на восстановление прозрачности и толщины поврежденной роговицы, может являться клеточная терапия, основанная на использовании человеческих мезенхимных стволовых клеток (МСК), а также их бесклеточного суммарного растворимого секреторного продукта.

В данной работе исследовали влияние 2-суточного бесклеточного суммарного растворимого секреторного продукта МСК лимба роговицы на миофибробласты, полученные из фибробластов роговицы. Индукцию миофибробластов вызывали добавлением 10 нг/мл TGF-β1 в течение 3 суток. Пролиферативную активность миофибробластов после воздействия бесклеточного суммарного растворимого секреторного продукта МСК лимба определяли в МТТ-тесте. Для количественной оценки миграционной активности применялся метод «scratch assay» — тест закрытия раны. Иммуноцитохимическим окрашиванием определяли экспрессию α-SMA, collagen III, vimentin, TGF-β. Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программных пакетов «Statistica 10.0».

В результате было показано, что бесклеточный суммарный растворимый секреторный продукт МСК лимба роговицы снижает пролиферацию миофибробластов, полученных из фибробластов роговицы, на 23% к 3-м суткам наблюдения ($p \leqslant 0{,}01$), не влияет на миграционную активность этих клеток, а также снижает экспрессию маркеров фиброза α-SMA, collagen III, vimentin, TGF-β (на 24, 54, 37, 43% соответственно, $p \leqslant 0{,}01$).

Таким образом, мезенхимные стволовые клетки лимба обладают антифибротическим эффектом.

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНЗИЕНТНО МОДИФИЦИРОВАННЫХ М2-МАКРОФАГОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

Киселева В.В.*, Косырева А.М., Карпулевич Е.А.

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова
117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

*e-mail: victoria.kurnosova.1991@gmail.com

Ключевые слова: ОРДС, модифицированные макрофаги, клеточная терапия макрофагами

ОРДС — состояние с высокой смертностью и отсутствием патофизиологического лечения. Ключевую роль в патогенезе ОРДС играют макрофаги, функциональный баланс которых (М1-провоспалительные против М2-прорегенеративных) определяет исход заболевания. Клеточная терапия с использованием макрофагов рассматривается как перспективный подход, однако методы поляризации требуют оптимизации. Использование РНК-интерференции для направленной модификации макрофагов может стать альтернативой цитокиновой поляризации.

Цель исследования: получить макрофаги с М2-подобным фенотипом путем нокдауна генов, выбранных на основании результатов bulk RNA-seq и оценить влияние этих клеток на течение ОРДС у крыс.

Макрофаги получали из костного мозга самцов Sprague-Dawley. Иммуноцитохимически подтверждали фенотип $CD68^{+}CD43^{+}CD34^{-}$. Для поляризации использовали ЛПС (М1) или IL-4+IL-10 (М2), затем проводили RNA-seq. На основе транскриптомных данных выбраны гены-мишени: *Scn1b* (регулятор ионных каналов) и *Gsdmd* (эффектор пироптоза). Нокдаун выполняли липофекцией siRNA. Оценивали изменения транскриптома, метаболизма (соотношение NAD(P)H свободный/связанный), а также функциональную активность в скрэтч-тесте на мезенхимальных стромальных клетках (МСК) и клетках глиобластомы. Модифицированные макрофаги вводили внутривенно крысам с LPS-индуцированным ОРДС. Через 24 ч и 7 сут анализировали экспрессию цитокинов (ИФТ-ПЦР) и гистологию лёгких.

Нокдаун *Scn1b* и *Gsdmd* вызывал транскриптомные изменения, сходные с М2-поляризацией, и метаболический сдвиг в сторону окислительного фосфорилирования (снижение соотношения свободного/связанного NAD(P)H).

Кондиционированная среда модифицированных макрофагов стимулировала пролиферацию МСК, но не клеток глиобластомы.

Через 24 ч после введения у крыс с ОРДС снижалась экспрессия IL-18 и TIMP2.

На 7-е сутки отмечалось повышение VEGF и снижение IL-6, IL-18 и M2-маркера CD206. Гистологически уменьшались толщина межальвеолярных перегородок и содержание коллагеновых волокон.

Таким образом, двойной нокдаун *Scn1b* и *Gsdmd* формирует у макрофагов M2-подобный фенотип *in vitro*. Системное введение таких клеток при ОРДС у крыс ослабляет воспалительный ответ и уменьшает фиброзные изменения в лёгких.

Выполнено при поддержке гранта РНФ 26-15-00088.

ЛОКАЛЬНЫЙ ЭКСТРЕМУМ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ДОЗЫ БИОМЕДИЦИНСКОГО КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА НА ОСНОВЕ НАЗАЛЬНЫХ ХОНДРОЦИТОВ

Клабуков И.Д.[1,2,3]*, Исаева Е.В.[1], Эйгель Д.М.[1], Лагода Т.С.[1], Кисель А.А.[1], Шестакова В.А.[1,2,3], Смирнова Е.И.[1], Яценко Е.М.[1], Барановский Д.С.[2], Иванов С.А.[1,2], Шегай П.В.[1,2], Каприн А.Д.[1,2]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр радиологии
249036, Калужская обл., Обнинск, Королева, д. 4
[2] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
[3] Обнинский институт атомной энергетики НИЯУ МИФИ
249034, Калужская обл., Обнинск, Студгородок, д. 1

*e-mail: ilya.klabukov@gmail.com

Ключевые слова: биомедицинский клеточный продукт, иБМКП, локальный экстремум, назальные хондроциты

Эффективность применения индивидуального биомедицинского клеточного продукта (БМКП) на основе назальных хондроцитов не обязательно возрастает пропорционально количеству введенных клеток. При увеличении дозы может наблюдаться максимум терапевтического эффекта, после которого дальнейшее повышение дозы не усиливает, а иногда снижает размер эффекта. В регенерирующей ткани действуют механизмы балансирования механизмов положительной и отрицательной обратной связи, когда при определенной концентрации клеток активируются процессы восстановления. Однако при превышении порога могут включаться такие тормозящие механизмы как контактное ингибирование, стрессовые реакции, снижение пролиферации и секреции матрикса. При этом даже аутологичный (слабоиммуногенный) клеточный продукт может вызывать локальную реакцию тканей, что может усиливать воспаление и снижать регенеративный потенциал продукта. Например, при увеличении дозы клеточного продукта с неоднородным составом могут усиливаться нежелательные эффекты менее функциональных клеточных субпопуляций. При этом на сегодняшний день в доклинических исследованиях и клинических наблюдениях показано, что даже низкодозовая клеточная терапия может оказывать размер эффекта, сопоставимый с эффектом при применении на порядки превосходящей дозировки (Maksimova NV et al., 2022).

В нашей работе при проведении доклинических исследований БКМП на модели остеоартрита коленного сустава у крыс Wistar было установлено, что локальный максимум эффективности сингенного БМКП на основе назальных хондроцитов достигается при внутрисуставном введении в дозе $4{,}5\times10^5$ жизнеспособных клеток на 1 кв. см суставного хряща. При этом оценка эффективности проводилась на основе изменения объема воспаленного сустава и гистологических исследований. Введение хондроцитов в дозе $4{,}5\times10^4$ кл/см^2 оказывало кратковременный эффект. Доза $4{,}5\times10^6$ кл/см^2 была вероятно избыточной, так как лечебный эффект в этой группе не был выше, чем в группе $4{,}5\times10^5$ кл/см^2.

Выводы: В экспериментальном исследовании сингенного БМКП на основе назальных хондроцитов на модели остеоартрита коленного сустава у крыс Wistar был установлен локальный экстремум эффективности терапевтической дозы в $4{,}5\times10^5$ клеток на 1 см^2 площади поверхности сустава.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ГЕНЫ-ОНКОСУПРЕССОРЫ КАК РЕГУЛЯТОРЫ ПРЕДЕЛОВ РЕГЕНЕРАЦИИ: БАЛАНС МЕЖДУ РЕПАРАЦИЕЙ ТКАНЕЙ И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЗАЩИТОЙ

Клабуков И.Д.*, Потиевский М.Б., Траспов А.А., Шаталов П.А., Шегай П.В., Каприн А.Д.

Национальный медицинский исследовательский центр радиологии
249036, Калужская обл., Обнинск, ул. Королева, д. 4

*e-mail: ilya.klabukov@gmail.com

Ключевые слова: регенеративная медицина, онкосупрессоры, клеточное старение, регенерация, опухолевая трансформация

Регенеративная медицина направлена на восстановление структуры и функции поврежденных тканей, однако ключевым ограничением ее внедрения остается необходимость внимательно контролировать пролиферацию, дифференцировку и пластичность клеток. Данные процессы тесно связаны с механизмами онкосупрессии, поскольку активация регенеративных программ часто требует временного усиления механизмов, которые при нарушении контроля могут способствовать опухолевой трансформации. Гены-онкосупрессоры, такие как *p53, RB, PTEN, APC, NF2, LKB1*, а также компоненты сигнальных путей Wnt/β-катенин и PI3K/AKT/mTOR, играют двойную роль (Pomerantz & Blau, 2013). Они предотвращают накопление генетических повреждений, ограничивают неконтролируемую пролиферацию, индуцируют апоптоз или клеточное старение. Однако чрезмерная активация данных механизмов может снижать регенеративный потенциал тканей, препятствовать самообновлению стволовых и прогениторных клеток, а также усиливать фиброз и возраст-зависимое истощение регенеративного потенциала.

В нашей работе по изучению эволюции механизмов канцерогенеза и противоопухолевой защиты была построена корреляционная модель, включающая K-стратегию (продолжительность жизни и массу животного), факторы адаптации к подземному и ночному образу жизни, а также социальному поведению животных (Potievskiy et al., 2025). Проведено исследование скорости эволюции протоонкогенов и онкосупрессорных генов у 241 вида млекопитающих, а также на тестовом наборе из 100 видов позвоночных. На основе множественного выравнивания на геном человека для 19445 генов построены филогенетические деревья и исследовано изменение скорости эволюции видов имеющих исследуемый фенотипический признак. Выявлены изменения скорости эволюции онкогенов в предковых и терминальных ветвях и во всей кладе. Наблюдалось усиление отрицательного отбора, воздействующего на консервативные онкосупрессорные гены, связанные с регуляцией клеточного цикла. Выявлено разнонаправленное воздействие отбора на гены репарации ДНК и регуляторы клеточного цикла.

Выводы: гены-онкосупрессоры следует рассматривать не только как барьеры канцерогенеза, но и как ключевые регуляторы регенеративной компетентности тканей.

Настоящая работа поддержана грантом РНФ № 25-24-20176.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСДУКЦИИ КЛЕТОК ГОЛОВНОГО И СПИННОГО МОЗГА МЫШЕЙ ЛИНИИ CD-1 ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ АДЕНОАССОЦИИРОВАННЫХ КОНСТРУКЦИЙ

Клещетников А.В.*, Герасименко А.И.

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

*e-mail: sanches4rash@gmail.com

Ключевые слова: аденоассоциированные конструкции, центральная нервная система, трансдукция, нейроны, глия

Нейродегенеративные заболевания характеризуются избирательным поражением нейронов в определенных анатомических областях, что определяет их клиническую картину. Для эффективного лечения данных заболеваний требуется достижение той зоны, где располагаются пораженные клетки. Цель — оценить распределение трансдуцированных клеток ЦНС у мышей линии CD1 при различных способах введения AAV9-вектора, а также определить долю (%) нейронов и глиальных клеток, несущих трансген, для каждого способа введения и каждой исследуемой области ЦНС. Материалом для исследования послужили комплекс головного и спинного мозга

мышей CD1 возрастом 2 месяца, выделенные через 28 суток после введения конструкции AAV9-EGFP. Животные были разделены на группы по способу введения препарата, по 5 особей в каждой группе. С каждого органокомплекса вырезали тканевые блоки для криотомии, которые окрашивали. После сканирования срезов проводили ручную сегментацию изображений на анатомические отделы ЦНС, в пределах которых подсчитывали абсолютное количество и концентрацию трансдуцированных EGFP-позитивных клеток с дифференцировкой на нейроны и глию по морфологическим критериям, ассоциированным с DAPI-окрашиванием ядер. Значения отражались в виде медиан и перового-третьего квартиля. Результаты исследования: Наибольшее количество трансдуцированных клеток при субокципитальном введении наблюдалось в спинном мозге: *Me* нейронов и *Me* глии для передних рогов = 62,2, 87; для задних рогов: 73, 81,44. При интрацеребровентрикулярном введении в коре *Me* (*Q*1–*Q*3) нейронов = 0,12 (0–0,15), глии = 0,059 (0–0,78), мозолистом теле *Me* (*Q*1–*Q*3) нейронов = 1,095 (0–1,29), глии = 0,67 (0,26-1,28) в ядрах *Me* (*Q*1–*Q*3) нейронов = 0,1 (0–2,36). При интраназальном — в обонятельных луковицах *Me* (*Q*1–*Q*3) нейронов = 0,62 (0–2,32) глии = 0,23 (0–0,67). На основании данных результатов были сформулированы следующие выводы: субокципитальное и интратекальное введение рекомендуется для доставки векторов в отделы спинного мозга. В свою очередь, интрацеребровентрикулярное позволит достичь широкого распространения конструкций в различных отделах головного мозга(коре, мозолистом теле, ядрах). Также было установлено, что в головном мозге *Me* (*Q*1–*Q*3) нейронов > *Me* (*Q*1–*Q*3) глии, а в спинном мозге наоборот.

РОЛЬ УРОКИНАЗНОЙ СИСТЕМЫ В ПОВЫШЕНИИ РЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ

Климович П.С.[1, 2]*, Дзреян В.А.[1], Чечехина Е.С.[1], Гуриелидзе Л.М.[1]

[1] Факультет фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1

[2] Лаборатория молекулярной эндокринологии института экспериментальной кардиологии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова
121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

*e-mail: lex2050@mail.ru

Ключевые слова: регенерация, МСК, нейрогенез, внеклеточные везикулы, uPA, uPAR

Повреждения периферической нервной системы сопровождаются ограниченной способностью нервной ткани к восстановлению, что определяет необходимость разработки новых регенеративных подходов. В этой связи внеклеточные везикулы (ВВ) мезенхимных стромальных клеток (МСК) рассматривается как перспективный инструмент для стимуляции восстановления повреждённой ткани, поскольку могут стимулировать процессы регенерации и являются более безопасными по сравнению с клеточной терапией. Вместе с тем молекулярные механизмы, определяющие биогенез ВВ и их нейропротективные свойства, изучены недостаточно. Данные наших исследований свидетельствуют о том, что урокиназная система, служит эффективным стимулятором регенерации, а ее компоненты входят в состав ВВ и могут регулировать физиологические эффекты.

В настоящей работе изучено влияние урокиназы (uPA) и ее рецептора (uPAR) на биогенез ВВ МСК и их способность стимулировать дифференцировку, пролиферацию и выживаемость клеток нейробластомы N2A. ВВ выделяли из среды культивирования МСК дикого типа (WT) и нокаутных по uPA и uPAR. При анализе влияния на биогенез ВВ, мы обнаружили, что нокаут uPAR приводил к увеличению секреции и среднего диаметра ВВ в 2,5 раза по сравнению с клетками WT ($p < 0,05$). При этом нокаут uPA не влиял на данные характеристики.

При анализе влияния на функциональные свойства оказалось, что ВВ uPAR-/- МСК теряли способность стимулировать пролиферацию N2a, но при этом усиливали ее дифференцировку, тогда как ВВ uPA-/- МСК такими свойствами не обладали. При анализе активируемых ВВ сигнальных путей, регулирующих дифференцировку, оказалось, что ВВ uPAR-/- МСК избирательно усиливали активацию киназы SRC и p38, тогда как ВВ uPA-/- МСК преимущественно активировали ERK1/2.

Таким образом, мы показали, что компоненты урокиназной системы регулируют количественные и качественные характеристики ВВ, а также их регенеративные свойства. Отсутствие uPAR приводит к увеличению гетерогенности ВВ, потери их способности стимулировать пролиферацию, однако усиливает дифференцировку по Src-зависимому пути, что обосновывает перспективность дальнейшего изучения uPAR в составе ВВ как инструмента регенеративной медицины.

Исследование выполнено за счет грана Российского научного фонда № 25-25-00632, https://rscf.ru/project/25-25-00632.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ВЛИЯНИЕ УРОКИНАЗНОГО РЕЦЕПТОРА UPAR В СОСТАВЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ МСК НА МИГРАЦИЮ И ПРОЛИФЕРАЦИЮ СОСУДИСТЫХ КЛЕТОК

Климович П.С.[1,2]*, Дзреян В.А.[1], Ивлева М.И.[1], Плеханова О.С.[1,2], Ткачук В.А.[1,2]

[1] Факультет фундаментальной медицины медицинского научно-образовательного института, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т 27-1
[2] Лаборатория молекулярной эндокринологии института экспериментальной кардиологии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова
121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

*e-mail: lex2050@mail.ru

Ключевые слова: uPAR, ангиогенез, урокиназа, внеклеточные везикулы, мезенхимные стромальные клетки

Ангиогенез представляет собой важный этап регенерации, обеспечивающий формирование новых капиллярных сетей и восстановление перфузии повреждённых тканей. Система активаторов плазминогена, компонентами которой являются урокиназа (uPA) и урокиназный рецептор (uPAR), вовлечена в регуляцию всех этапов неоангиогенеза — от деградации базальной мембраны до миграции и пролиферации эндотелиальных клеток (ЭК). Несмотря на доказанную роль uPA/uPAR в протеолитической перестройке внеклеточного матрикса, нами установлено, что данные белки входят в состав внеклеточных везикул (ВВ), секретируемых мезенхимными стромальными клетками (МСК). Это позволяет предположить существование дополнительного, везикулярно-опосредованного механизма влияния на ангиогенез. Однако конкретные молекулярные пути реализации этого эффекта остаются неизученными. Для выяснения роли uPA/uPAR в данном процессе ВВ выделяли из кондиционированной среды МСК жировой ткани мышей дикого типа (WT) и мышей с нокаутом гена *plaur* (uPAR-/-) после чего оценивали эффект выделенных ВВ на миграцию и пролиферацию эндотелиальных (ЭК) и гладкомышечных клеток (ГМК) на модели эксплантов аортального кольца в Матригеле. Было показано, что ВВ WT существенно стимулируют формирование капилляроподобных структур по сравнению с контрольной средой, тогда как uPAR-/- ВВ утрачивали способность стимулировать миграцию ЭК, однако усиливали пролиферацию и миграцию ГМК. Мы предполагаем, что данный эффект был опосредован не только отсутствием uPAR, но и дерегуляцией экспрессии uPA. Так, нокаут plaur в МСК приводил к увеличению содержания uPA во ВВ.

Полученные данные свидетельствуют, что ЭК более чувствительны к отсутствию uPAR, тогда как uPA преимущественно стимулирует миграцию ГМК. Таким образом, uPAR выступает молекулярным переключателем, определяющим ангиогенный потенциал ВВ МСК, что необходимо учитывать при разработке терапии на основе внеклеточных везикул.

Данное исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 25-25-00632), https://rscf.ru/project/25-25-00632/.

РЕГЕНЕРАЦИЯ КОЖНЫХ РАН У IL33-НОКАУТНЫХ МЫШЕЙ

Кобылянская В.[1]*, Рогачева Д.А.[1], Кузьменко Е.В.[2,3], Ржанова Л.А[2], Пермякова А.А.[2,4], Рябинин А.А.[2], Воротеляк Е.А.[2,4], Моргун Е.И.[1,2]

[1] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
[2] Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26
[3] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9
[4] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1

*e-mail: vikakoba26872@gmail.com

Ключевые слова: IL-33, регенерация, кожная рана

Актуальность. IL-33 — представитель семейства IL-1, локализованный в ядрах эпителиальных и эндотелиальных клеток и высвобождающийся в межклеточное пространство при нарушении целостности клеточных

мембран. Данный цитокин рассматривается как один из ключевых триггеров воспалительных реакций, однако в последние годы появляется всё больше данных о его вовлечённости в репаративные процессы.

Цель исследования. Провести сравнительную оценку гистоморфологических показателей регенерации кожной раны у мышей линии дикого типа и гомозиготных нокаутных по гену, кодирующему IL33–Il33/d4(1) и Il33/d4(2).

Материалы и методы. Все манипуляции с животными происходили с одобрения Комиссии по биоэтике ИБР РАН под общим наркозом. Исследование проведено на мышах Il33/d4(1) и Il33/d4(2), а также на животных дикого типа. На дорсальную поверхность животных наносили полнослойный кожный дефект площадью 1 см^2. Забор материала осуществляли на 5, 10 и 15-е сутки. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Измеряли толщину эпителия в области раневого ложа. Статистический анализ выполняли в программе «GraphPad Prism 8» с использованием непараметрического статистического теста — *U*-критерия Манна — Уитни.

Результаты. У мышей Il33/d4(2) по сравнению с мышами дикого типа толщина эпителия на 5-е сутки была достоверно выше в то время, как на 15-е сутки данный показатель достоверно снижался. У мышей Il33/d4(1) толщина эпителия в раневом ложе на 15-е сутки была достоверно меньше, чем у животных дикого типа.

Выводы. Данный результат свидетельствует о большей реактивность эпителия на начальных этапах заживления и ускоренном ремоделировании толщины эпителия на поздних сроках регенерации у мышей в отсутствие IL-33.

Авторы выражают благодарность директору НИИ Физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ, член-корр. РАН, проф. д.б.н. Сергиеву П.В.

Финансирование. Работа поддержана Министерством науки и высшего образования РФ (Соглашение № 075-15-2024-539, 24 апреля 2024).

Авторы Кобылянская В. и Рогачева Д.А. внесли равный вклад в работу.

НАРУЖНЫЙ *IN VIVO* БИОРЕАКТОР: РАЗМЕЩЕНИЕ ОСТЕОГЕННЫХ КЛЕТОЧНЫХ СФЕРОИДОВ НА САЛЬНИКОВОМ ЛОСКУТЕ ВНЕ ТЕЛА ЖИВОТНОГО КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ ЭТАПНОЙ БИОПЕЧАТИ *IN SITU*

Ковалев А.В.[1*], Усанова А.П.[1], Балхиева Л.Х.[1], Кузнецова С.М.[1], Миронов В.А.[1,2]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова
127299, Москва, ул. Приорова, д. 10

[2] Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС»
119049, Москва, Ленинский пр-т, д. 4

*e-mail: kovalyov1@mail.ru

Ключевые слова: наружный биореактор, биопечать *in situ*, сальниковый лоскут, сфероиды

Тканеинженерная конструкция для замещения массивного костного дефекта требует васкуляризованного носителя и времени на созревание, несовместимого с однократной укладкой клеточного материала. Цель — техническая апробация наружного *in vivo* биореактора со съемной крышкой как платформы, объединяющей этапную биопечать *in situ* с пребыванием конструкции в организме.

Работа выполнена на 6 лабораторных крысах. Остеогенные сфероиды диаметром около 250 мкм получали из аутологичных культур клеток надкостницы в агарозных микролунках (3D Petri Dish, 81 лунка). Сальниковый лоскут на правых желудочно-сальниковых сосудах выделяли лапаротомией и выводили из брюшной полости в камеру наружного биореактора. С поверхности сальника удаляли мезотелиальный покров; в камере лоскут оборачивали вокруг трубки из костного цемента, на обнаженную субмезотелиальную основу укладывали первый слой сфероидов. Срок наблюдения 6 суток.

Герметичность камеры и контролируемая локальная среда поддерживались у всех 6 животных на всем сроке. Второй слой сфероидов укладывали вручную на 3-и сутки через отверстие со съемной крышкой, без реоперации. Выведенный за пределы брюшной полости сальниковый лоскут оставался жизнеспособным также у всех 6 животных, размещенные на нем остеогенные сфероиды сохраняли жизнеспособность и интегрировались с лоскутом.

Наружное расположение камеры позволило собрать гибридную тканеинженерную конструкцию на животном и защитить ее от деформации. Биопечать не выполнялась, однако послойное внесение клеточного материала удалось разнести во времени и провести в биореакторе без реоперации — именно так на этой платформе может быть организована печать *in situ*. Срок 6 суток и отсутствие групп сравнения позволяют говорить только о технической состоятельности устройства.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

АПОПТОТИЧЕСКИЕ ТЕЛЬЦА ГЛИОБЛАСТОМЫ КАК РЕГУЛЯТОРЫ СТРОМАЛЬНЫХ И ИММУННЫХ КЛЕТОК ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ

Ковальская К.В.[1]*, Голубева А.А.[1], Баскаев К.К.[1], Сусова О.Ю.[2], Лупатов А.Ю.[1], Ярыгин К.Н.[1], Холоденко И.В.[1]

[1] Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича
119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8
[2] Центр онкологии им. Н.Н. Блохина
115478, Москва, Каширское ш., д. 24
*e-mail: goodandbye@list.ru

Ключевые слова: апоптотические тельца, опухолевое микроокружение, опухоль-ассоциированные фибробласты, внеклеточные везикулы

Опухолевое микроокружение (ОМ) представляет собой адаптивную систему, включающую опухолевые и неопухолевые клетки, внеклеточный матрикс и сигнальные молекулы. Опухолевые клетки регулируют функции ОМ посредством паракринных факторов и внеклеточных везикул. Индукция апоптоза, используемая в противоопухолевой терапии, сопровождается образованием апоптотических телец (апоТ) — мембранных везикул, содержащих компоненты клетки-донора. Ранее в нашей лаборатории было показано, что опухоль-ассоциированный ганглиозид GD2 и эпитоп A2B5 сохраняются на поверхности глиомных апоТ и переносятся на фагоциты при их поглощении. Нами было предположено, что образование апоТ может способствовать функциональной перестройке клеток ОМ.

АпоТ получали из клеточной линии глиобластомы T98G и культуры Gbl25, полученной из биопсийного материала. Глиомные апоТ сокультивировали с фибробластами, лимфоцитами, дендритными клетками (ДК) и моноцитами.

Под действием апоТ в фибробластах повышалась экспрессия маркеров активации и опухоль-ассоциированного фенотипа CD49b, FAP и α-SMA. Одновременно наблюдалось повышение экспрессии генов провоспалительных цитокинов и снижение экспрессии генов, способствующих опухолевой инфильтрации иммунными клетками. Это свидетельствует о трансформации фибробластов в провоспалительные опухоль-ассоциированные клетки.

При прямом сокультивировании апоТ стимулировали пролиферацию лимфоцитов, преимущественно $CD3^+CD4^-CD8^-$ дабл-негативных Т-клеток. Таким образом, нами впервые на данной модели была продемонстрирована возможность стимуляции лимфоцитов опухолевыми апоТ в отсутствие антиген-презентирующих клеток. Глиомные апоТ индуцировали спонтанную дифференцировку моноцитов и ингибировали их цитокин-индуцированную дифференцировку в ДК. Кроме того, апоТ повышали экспрессию CD83 и HLA-DR на ранее дифференцированных ДК, то есть индуцировали их созревание.

В совокупности результаты указывают на способность глиомных апоТ изменять функциональное состояние стромальных и иммунных клеток и участвовать в формировании ОМ. Полученные данные подчёркивают необходимость учитывать биологические эффекты опухолевых апоТ при оценке последствий индукции апоптоза в ходе противоопухолевой терапии.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 23-15-00149-П.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЛОГЕННЫХ МСК И ЭКЗОСОМАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА МСК В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ ТЕРАПИИ КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У КРЫС

Ковальчук А.М.[1]*, Букова В.И.[2], Морозова О.А.[3], Макарова И.В.[2], Дорошенко Ю.С.[1], Гурылева А.В.[2], Мачихин А.С.[2], Баклаушев В.П.[1,4]

[1] Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10
[2] Научно-технологический центр уникального приборостроения РАН
117342, Москва, ул. Бутлерова, д. 15
[3] Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН
119991, Москва, ул. Вавилова, д. 32

[4] Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России
115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28
*e-mail: kleshchevvva.anna@mail.ru

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, экзосомы МСК, ангиогенез, микроциркуляция, ишемия

Критическая ишемия нижних конечностей (КИНК) — тяжелое патологическое состояние, характеризующееся ишемическим повреждением тканей, гипоперфузией и нарушением микроциркуляции. Несмотря на совершенствование хирургической реваскуляризации, часть пациентов остаётся неоперабельной, что определяет необходимость поиска альтернативных регенеративных подходов.

Перспективными направлениями являются терапия мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) и применение их экзосом. МСК оказывают комплексное действие за счёт секреции проангиогенных факторов, иммуномодуляции и формирования репаративного микроокружения. Экзосомы, являясь компонентом секретома МСК, также переносят белки и микроРНК, регулирующие ангиогенез и восстановление тканей, но характеризуются лучшим профилем безопасности и легко масштабируемым производством.

Цель исследования: сравнить эффективность локального введения аллогенных МСК и введения сопоставимого количества экзосом МСК в терапии экспериментальной критической ишемии у крыс.

Критическую ишемию задней конечности у крыс индуцировали односторонней эмболизацией бедренной артерии полимерными микрочастицами. Препараты вводили внутримышечно в ишемизированную конечность. Для оценки восстановления микроциркуляции на 7, 14, 21 и 28-е сутки применяли неинвазивные оптические методы: фотоплетизмографию — для оценки тканевой перфузии и видеокапилляроскопию — для расчета плотности сосудов. По завершении эксперимента на 28-е сутки проводили иммуногистохимический анализ маркеров ангиогенеза и пролиферации и подсчитывали микрососуды в тканях конечности, окрашенных антителами к α-SMA.

Оба терапевтических подхода способствовали улучшению микроциркуляции и активации неоангиогенеза в сравнении с контролем. Сравнение МСК и экзосом МСК позволило выявить особенности их регенеративного действия и оценить перспективность клеточной и бесклеточной терапии при КИНК.

Комплексное применение фотоплетизмографии, видеокапилляроскопии и количественного анализа ИГХ данных обеспечивает многоуровневую валидацию терапевтических эффектов и создаёт основу для дальнейшей оптимизации стратегий лечения КИНК.

Работа выполнена в рамках государственного задания НТЦ УП РАН (FFNS-2025-0008) и при поддержке ФМБА РФ.

КЛЕТОЧНОЕ СТАРЕНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК И ПОЛЯРИЗАЦИЯ МАКРОФАГОВ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ОЖИРЕНИЯ: БИОМАРКЕРЫ И МИШЕНИ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Кожевникова Е.О.[1]*, Калиш С.В.[1], Лямина Н.П.[2], Лямина С.В.[1]

[1] Российский университет медицины Минздрава России
127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4
[2] Институт биологии старения и медицины здорового долголетия с клиникой превентивной медицины, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2
*e-mail: katena_94@list.ru

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, ожирение, клеточное старение, SASP, макрофаги, инфламейджинг

Ожирение сопровождается ранним старением мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани (МСКж) с формированием провоспалительного секреторного фенотипа (SASP), снижающего их регенеративный потенциал. Дисбаланс фенотипического континуума макрофагов усугубляет этот процесс за счёт паракринной индукции сенесцентных изменений МСКж.

Цель: оценить биомаркеры клеточного старения МСКж и поляризационный фенотип макрофагов у пациентов с ожирением I–III степени *in vitro* для определения мишеней воздействия на регенеративный потенциал микроокружения.

Материалы и методы. Исследование выполнено на МСК и макрофагах из образцов висцеральной жировой ткани пациентов с ожирением (n = 75) I (ИМТ 30,0–34,9), II (35,0–39,9) и III (⩾40,0) степени и лицах группы контроля (ИМТ < 30,0) (n = 25). Для МСКж проводили окраску на SA-β-Gal, ОТ-ПЦР для первичных (p21, p16, p53) и вторичных маркеров старения — SASP (IL-6, IL-8, TGF-β). В макрофагах методом цитофлуориметрии оценивали поляризационный фенотип (CD80/CD86, CD206/CD163).

Результаты. Изменения носили градиентный характер, нарастая с увеличением степени ожирения. У пациентов с III степенью в МСКж выявлено наибольшее повышение доли SA-β-Gal-позитивных клеток и первичных маркёров старения (p21, p16, p53), а также IL-6 и IL-8 (p < 0,05) относительно контроля; в группах I и II степени изменения выражены слабее относительно группы контроля. У пациентов с III степенью макрофаги демонстрировали наиболее выраженный сдвиг к М1-подобному профилю (CD80/CD86$^+$) со снижением доли CD206/CD163$^+$ клеток. Изменения согласовывались с накоплением SA-β-Gal-позитивных МСКж, что может отражать функциональный ответ макрофагов на сенесцентный характер микроокружения. Индукция окислительного стресса в МСКж воспроизводила аналогичный секреторный паттерн, подтверждая связь метаболической нагрузки и старения МСКж.

Выводы: степень ожирения ассоциирована с выраженностью SASP-профиля и сенесцентных изменений МСКж, а также выраженностью сдвига поляризации макрофагов, что определяет необходимость учёта сенесцентного статуса МСКж и поляризационного статуса макрофагов и обосновывает стратегию воздействия на клеточное микроокружение при метаболических нарушениях.

Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ № 25-75-00081.

ОПТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ РЕГЕНЕРАТОРНОГО ПОТЕНЦИАЛА ПЕЧЕНИ ПРИ РАЗВИТИИ ОСТРОЙ ПАТОЛОГИИ

Козлова В.А.[1*], Родимова С.А.[1], Бобров Н.В.[2], Щечкин И.Д.[1], Козлов Д.С.[1,3], Загайнов В.Е.[4], Загайнова Е.В.[1,5], Кузнецова Д.С.[1,3]

[1] Приволжский исследовательский медицинский университет
603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1
[2] Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства России
603001, Нижний Новгород, Нижне-Волжская наб., д. 2
[3] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)
119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
[4] Научно-исследовательский институт клинической онкологии
«Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»
603163, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1
[5] Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины
имени академика Ю.М. Лопухина
119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а

*e-mail: Kozlova.Vera2002@yandex.ru

Ключевые слова: регенерация, печень, острое печёночное повреждение, многофотонная микроскопия, FLIM

Здоровая печень обладает высоким регенераторным потенциалом, который значительно снижается при развитии патологий. Для изучения механизма регенерации печени на фоне патологии подходит модель острого повреждения печени (ОПП) у крыс. Важным маркером состояния печени является энергетический метаболизм гепатоцитов, который можно оценивать с применением методов многофотонной микроскопии и FLIM.

Эксперименты проводились на самцах крыс линии Wistar. Индукцию ОПП осуществляли путём инъекции раствора парацетамола в концентрации 1 г/кг веса животного. Индукцию регенерации проводили через 24 часа после введения парацетамола с помощью резекции 70% ткани печени. Мониторинг изменений осуществляли на 3-й и 7-й день регенерации. В качестве стандартных методов оценки состояния ткани применяли гистологический и морфометрический анализ, биохимический анализ крови животных, ПЦР анализ уровня мРНК в клетках печени. Также состояние ткани печени оценивали с помощью современных оптических методов, которые позволяют прижизненно определить регенераторную способность ткани печени.

В результате работы было показано, что в норме сигнал флуоресценции НАДН распределён равномерно, а методом FLIM показан резкий скачок параметров a2,% и a3,% на третий день регенерации, что свидетельствует

об увеличении интенсивности процессов окислительного фосфорилирования и биосинтетических процессов в ткани печени. При развитии ОПП методом многофотонной микроскопии выявлены зоны со сниженным сигналом флуоресценции НАДН, а методом FLIM не было выявлено характерного для нормальной регенерации увеличения значений параметров a2,% и a3,%. Такой результат согласуется с данными, полученными стандартными методами оценки состояния ткани печени.

В данной работе были выявлены оптические критерии оценки регенераторного потенциала ткани печени при развитии ОПП. В дальнейшем данные критерии могут быть использованы в клинике.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 24-75-10007.

МНОГОПАРАМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ОЦЕНКИ РЕГЕНЕРАТОРНОГО ПОТЕНЦИАЛА ПРИ ОЖОГАХ

Козлова М.Н.*, Земсков В.М., Демидова В.С., Алексеев А.А.

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского
117997, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27

*e-mail: mnkozlova@rambler.ru

Ключевые слова: гемопоэтические стволовые клетки, регенераторный потенциал, ожоги

Исследования последних лет показали, что гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) не однородная гомогенная популяция, одинаковая по своим свойствам, клеток, а это сложная, гетерогенная смесь субпопуляций ГСК, обладающих различными кластерами дифференцировки разной степени зрелости, временем жизни, краткосрочной и долгосрочной регенеративной активностью. В то же время роль гемопоэтических стволовых клеток при заживлении обожженных тканей остается малоизученной и дискутабельной.

Нами разработан способ объективной оценки регенераторного потенциала у больных с ожогами, основанный на определении в периферической крови методом проточной цитометрии совокупности маркеров — жизнеспособных субпопуляций ГСК с коэкспрессией $CD45dimCD34^+$, $CD45dimCD34^+CD38^+$, $CD45dimCD34^+CD38^-$, обладающих разной степенью зрелости и регенеративной активностью, а также расчетом конкретных числовых/пороговых показателей (относительных и абсолютных) и их соотношений в зависимости от содержания общих белых клеток крови в пробе, общей популяции жизнеспособных ГСК и уровня лейкоцитов крови пациента. Диагностические пороговые значения по каждому показателю получены в результате проведения 4840 анализов у здоровых доноров (n = 50) и у больных с ожогами (n = 240) и статистической обработки результатов. Предлагаемый способ продемонстрировал высокую степень достоверности, процент ошибки составил не более 7%, а точность достигала 93%.

Таким образом, многопараметрический анализ субпопуляций ГСК позволяет наиболее полно оценить системный регенераторный потенциал у пациента на этапах комплексного лечения ожоговой болезни и служит одним из важнейших критериев в выборе персонифицированной тактики хирургического лечения по восстановлению кожного покрова. Динамическое исследование показателей регенераторного потенциала у больных с ожогами также даёт возможность оценить эффективность лечения по пластическому закрытию ран.

АНТИРОСТОВОЕ ДЕЙСТВИЕ AGE'S В КУЛЬТУРЕ ФИБРОБЛАСТОВ КОЖИ И ЭФФЕКТЫ КОМПЛЕКСНЫХ ФИТОАДАПТОГЕНОВ, СВЯЗЬ С ЭКСПРЕССИЕЙ ГЕНОВ *CCND1* И *PTEN*

Кокаев Р.И.*, Ислаев А.А., Кокаев С.Г., Кулумбегова М.В.

Институт биомедицинских исследований — филиал ФГБУН ФНЦ «Владикавказский научный центр РАН»
363110, с. Михайловское, ул. Вильямса, д. 1

*e-mail: romeshkokaev@gmail.com

Ключевые слова: фибробласты, AGEs, старение, фитоадаптогены, пролиферация, митохондрии, оксидативный стресс

Накопление конечных продуктов гликирования (AGEs) в тканевых нишах стволовых клеток считается одним из фундаментальных механизмов осложнений сахарного диабета, возраст-ассоциированных заболеваний, клеточной сенесценции и старения организма в целом. AGEs, через рецепторы (RAGE), запускает оксидативный стресс и воспаление, что нарушает регуляцию многих сигнальных путей (PI3K/Akt/mTOR, MAPK/ERK и др.) отвечающих за метаболизм и пролиферацию клеток. Работа посвящена изучению клеточных механизмов нарушения регенерации под влиянием AGE и поиску методов профилактики и нивелирования их эффектов. Учитывая механизмы влияния AGEs, потенциально оправдывал себя выбор, зарекомендовавшего себя ранее комплекс, получаемых нами путем водной экстракции, фитоадаптогенов (КФА: *Glycyrrhiza glabra, Rhodiola rosea, Acanthopanax senticosus*).

Инкубирование культуры фибробластов кожи (ФК) в условиях AGEs уменьшает прирост ФК на 5-й день ($p < 0,0001$) и приводит к удлинению времени их удвоения. Также снижается миграционная активность ($p < 0,0001$), определяемая методом «scratch-assay». Отмечено понижение показателя Int-Den флуоресценции (Rh-6G) на 50% ($p < 0,0001$), что косвенно указывает на снижение митохондриального потенциала клеток. Также отмечено усиление общего окислительного стресса в клетках (краситель H_2DCFDA). Вопреки ожиданию, эффект КФА на ФК на фоне влияния AGEs проявился в усилении антипролиферативного действия ($p < 0,0001$), снижении миграционной активности ($p < 0,0001$), однако при этом отмечено восстанавливающее влияние на митохондриальный потенциал на 21% ($p < 0,0001$), а также в выраженные антиоксидантные эффекты ($p < 0,02$). Определяемая нами экспрессия гена белка циклина D1 (*Ccnd1*) в серии ФК с AGEs парадоксально (относительно пролиферации) была увеличена ($p < 0,0006$), что, возможно, объясняется оксидативной активацией киназ (GSK3β), фосфорилированием циклина D1 и убиквитин-зависимой его деградацией в протеасомах. При этом уровень экспрессии негативного регулятора сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, белка PTEN, также оказался выше ($p < 0,008$). Антипролиферативный эффект КФА, возможно, объясняется содержащимися в его составе салидрозидом и розавином, способными активировать стресс-киназы p38 и JNK, блокирующие вход клеток в S-фазу, при наличии высокой экспрессии *Ccnd1*.

МЕЖСЕГМЕНТАРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ АКТИВАЦИИ NLRP3-ИНФЛАММАСОМЫ В ХРОНИЧЕСКОЙ ФАЗЕ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА У КРЫС

Коковихина С.А.*, Тимофеева А.В., Ахметзянова Э.Р.

Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Казань, ул. Кремлёвская, д. 18, корп. 1

*e-mail: anua_tima@mail.ru

Ключевые слова: травма спинного мозга, NLRP3-инфламмасома, нейровоспаление, крысы

Травма спинного мозга (ТСМ) сопровождается продолжительным нейровоспалительным ответом, ключевую роль в котором играет активация NLRP3-инфламмасомы, мультибелкового комплекса, обеспечивающего созревание провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-18. В большинстве работ не рассматриваются региональные особенности активации инфламмасомы в отдаленных сегментах в хроническом периоде ТСМ. Поэтому целью работы являлась оценка активации NLRP3-инфламмасомы, а также уровня провоспалительного и противовоспалительного цитокинов на 60 сутки после ТСМ легкой степени тяжести (1,5 м/с) в области, прилежащей к эпицентру (Th10), а также в шейном (C6–C7) и поясничном (L2–L3) утолщениях.

На крысах линии Wistar ($n = 5$) проводили легкую контузионную ТСМ на уровне Th8 с помощью Leica Impact One Stereotaxic Impactor. На 60-е сутки после повреждения извлекали сегменты C6–C7, Th10 и L2–L3 для проведения дальнейшего анализа. Уровень экспрессии мРНК генов *Nlrp3, Il1b, Il18, Tmem119* оценивали методом ПЦР в реальном времени с нормализацией относительно гена *GAPDH*. Дополнительно мы проводили исследование цитокинового профиля с оценкой IL-18 и IL-10 в интактном и травмированном спинном мозге крыс с использованием метода мультиплексного иммуноанализа. По данным, полученным в ходе проведения анализа, экспрессия мРНК гена *Nlrp3* была достоверно выше в сегменте Th10 по сравнению с C6–C7 и L2–L3. Для генов *Il1b, Il18, Tmem119* также наблюдалось увеличение экспрессии, но без выявления статистически значимых различий. При проведении мультиплексного иммуноанализа достоверные различия между сегментами были выявлены только для IL-18 с максимальным значением в области Th10, тогда как для IL-10 межсегментарных различий обнаружено не было.

Таким образом, на 60-е сутки после ТСМ легкой степени тяжести у крыс отмечаются признаки хронического NLRP3-зависимого нейровоспаления. Сохранение повышенной экспрессии гена *Nlrp3* и цитокина IL-18

в области Th10 указывает на поддержание воспалительной активности вблизи очага повреждения при отсутствии выраженных изменений в отдаленных сегментах, в то время как противовоспалительный ответ выражен в меньшей степени, однако также присутствует в ткани.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ФОРМОУСТОЙЧИВЫХ ГИДРОГЕЛЕВЫХ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ АЛЬГИНАТА НАТРИЯ НА ЗАЖИВЛЕНИЕ РАН КОЖИ

Кокорина А.А.*, Шевелёва В.С., Мякошина Л.А., Белый Н.В., Глушаков Р.И.

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж

*e-mail: arina.alexandrovna.bio@gmail.com

Ключевые слова: альгинат натрия, раневые покрытия, раны кожи, заживление

Актуальность. Разработка эффективных раневых покрытий остается актуальной задачей. Современные средства должны не только защищать рану, но и поддерживать оптимальную микросреду, стимулировать регенерацию и предотвращать инфекционные осложнения. Гидрогелевые покрытия, поддерживая влажную среду, способствуют снижению болевого синдрома и ускорению заживления.

Цель работы — разработка прототипов формоустойчивых гидрогелевых раневых покрытий на основе альгината натрия.

Материалы и методы. Разработано 5 вариантов формоустойчивых гидрогелевых покрытий на основе альгината натрия с составом: альгинат натрия (2,5 мас. %), низкомолекулярная гиалуроновая кислота (0–0,2 мас. % в зависимости от варианта), глицерин (2,5–25 мас. %), декспантенол (5 мас. %), шаромикс EG-10 (0,5 мас. %), раствор хлоргексидина биглюконата 0,05% (до 100 мас. %). Покрытия формировали путем химического сшивания 5% водным раствором хлорида кальция в течение 30 минут. Один из прототипов представлял собой комбинацию геля с фиксирующим пластырем «РолеПласт».

Крысам под наркозом моделировали поверхностные дефекты кожи площадью около 2,4 см^2 с помощью скальпеля. Для оценки динамики заживления площадь раны измеряли сразу после формирования, а также на 3, 7, 10 и 14-е сутки с помощью приложения «RAN.PRO». В качестве контроля использовали группу без лечения, а также группы сравнения с коммерческими препаратами: покрытием «Гелепран с протарголом» и мазью «Левометил». Статистический анализ проводили с помощью программы Jamovi.

Результаты. В контрольной группе (без лечения) к 14-м суткам полное закрытие ран не достигнуто. Эффективность разработанных альгинатных гидрогелей с высоким содержанием пластификатора была сопоставима с действием коммерческих препаратов. Введение в состав низкомолекулярной гиалуроновой кислоты не оказало влияния на скорость регенерации. При этом комбинация гидрогеля с пластырем «РолеПласт», а также использование гелей со средним и низким содержанием пластификатора приводили к замедлению темпов заживления.

Выводы. Разработанные формоустойчивые раневые покрытия на основе альгината натрия (с высоким содержанием пластификатора) перспективны для клинического применения в комплексном лечении ран.

МОДИФИКАЦИЯ КОМБИНАЦИИ GQICOMBI ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ЕЁ ЭФФЕКТИВНОСТИ В ОТНОШЕНИИ КЛЕТОК ГЛИОБЛАСТОМЫ ЧЕЛОВЕКА

Колесникова В.А.[1,2]*, Павлова Г.В.[1,2]

[1] Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН
117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 5а, стр. 1
[2] Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко
125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д. 16

*e-mail: v.kolesnikova@ihna.ru

Ключевые слова: глиома, опухолевые глиомные стволовые клетки, аптамеры, дифференцировочная терапия

Глиомы являются гетерогенной группой опухолей ЦНС с разной степенью злокачественности. Их терапевтическая устойчивость во многом связана с присутствием опухолевых глиомных стволовых клеток, которые проявляют высокую резистентность к существующим методам лечения. Одним из многообещающих подходов к преодолению этой резистентности служит дифференцировочная терапия с применением комбинации GQIcombi, основанной на последовательном действии цитостатического аптамера bi-(AID-1-T) и нейроиндукторных молекул SB431542, LDN-193189, purmorphamine и BDNF. Вместе с тем клиническое внедрение данной стратегии сдерживается, в частности, низкой проницаемостью компонентов через гематоэнцефалический барьер, что обусловливает необходимость разработки новых подходов к доставке или совершенствования самой комбинации.

В настоящей работе оценивали эффективность модификации GQIcombi путём добавления дополнительного антипролиферативного аптамера, а также изучали влияние различных комбинаций и режимов введения малых молекул на жизнеспособность опухолевых клеток. Эксперименты выполняли на трёх первичных культурах глиобластомы человека grade 4 (G01, SusfP2 и 40), полученных из операционного материала в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Оценку пролиферативной активности проводили с использованием MTS-теста и системы XCelligence RTCA S16 в режиме реального времени на 10-е сутки эксперимента. Сравнивали исходный протокол GQIcombi, варианты с повторным введением нейроиндукторов в повышенных концентрациях и модифицированную схему с включением аптамера bi-(AID-1-C).

Установлено, что во всех исследованных клеточных культурах максимальный эффект, вплоть до выраженной гибели клеток, наблюдался именно при применении комбинации GQIcombi + bi-(AID-1-C). Полученные данные свидетельствуют о том, что обогащение GQIcombi аптамером bi-(AID-1-C) повышает её противоопухолевую активность в отношении клеток глиобластомы человека, что позволяет рассматривать данную модификацию как перспективную основу для дальнейших доклинических исследований.

Исследование выполнено при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № 075–15-2024–561).

КЛЕТОЧНАЯ МОДЕЛЬ ВИТИЛИГО С РЕГУЛИРУЕМОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ОКИСЛИТЕЛЬНОМУ СТРЕССУ

Комарова Д.И.[1]*, Юрканова М.Д.[1], Власова И.И.[1], Кошелева Н.В.[1], Тимашев П.С.[1,2]

[1] Институт регенеративной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8

[2] Кафедра биологической химии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
105043, Москва, ул. 5-я Парковая, д. 21, стр. 1

*e-mail: komarovad03@mail.ru

Ключевые слова: витилиго, клеточные органоиды, активные формы кислорода, окислительный стресс

Витилиго — хроническое аутоиммунное заболевание с гибелью меланоцитов, поражающее до 2% населения. В основе патогенеза — накопление активных форм кислорода, ведущее к окислительному стрессу и гибели меланоцитов. Существующие *in vitro* модели ограничены короткоживущими первичными культурами или трудно масштабируемыми 3D-эквивалентами кожи, что затрудняет доклинический скрининг. Актуальна разработка простой и воспроизводимой клеточной модели витилиго для изучения окислительного стресса и тестирования препаратов.

В нашей работе мы сравнили способности двух линий меланоцитов (A375 и SK-MEL-28) формировать 3D-органоиды в кокультуре с кератиноцитами, а также реагировать на окислительный стресс, воспроизводя фенотип витилиго.

Клеточные 3D-органоиды формировали с использованием кокультивирования линий меланоцитов с линией кератиноцитов HaCaT в специальных агарозных планшетах. В дальнейшем оценивали жизнеспособность и морфологию сфероидов с помощью прижизненной микроскопии и метода LiveDead. Для индукции фенотипа витилиго органоиды подвергали воздействию различных концентраций интерферона гамма и перекиси водорода. Окислительный стресс измеряли с помощью внутриклеточного зонда DHR123 и методом хемилюминесценции, а проявление фенотипа витилиго с помощью оценки меланогенеза методом окраски с DOPA. Сопоставление количества клеток в образцах проводили с помощью окраски PicoGreen.

В результате работы мы показали, что линия клеток A375 не подходит для моделирования витилиго в связи с высокой пролиферативной активностью. В отличие от них, клетки линии SK-MEL-28 демонстрировали

эффективную самоорганизацию в органоиды как в монокультуре, так и в кокультуре с кератиноцитами HaCaT. Для линии SK-MEL-28 показано дозозависимое увеличение уровня окислительного стресса с увеличением концентрации индукторов витилиго, а также снижение меланогенеза.

Таким образом способность линии клеток SK-MEL-28 организовываться в 3D-органоиды и дозозависимо реагировать на индукторы окислительного стресса открывает перспективы для создания физиологической модели витилиго для изучения процессов клеточной гибели меланоцитов, а также для скрининга новых лекарственных препаратов.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России тема № NZAF-2024-0016.

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПОСТЛУЧЕВОГО ПРОКТИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОДСЛИЗИСТЫХ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ИНЪЕКЦИЙ АУТОЛОГИЧНОЙ СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ, ПОЛУЧЕННОЙ ИЗ ЖИРОВОЙ ТКАНИ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Коноплянников М.А.[1*], Смирнов А.В.[1], Сычев В.И.[1], Кузнецова С.М.[1], Кальсин В.А.[1], Васильев В.С.[1,2], Иванов Ю.В.[1], Станкевич В.Р.[1], Сазонов Д.В.[1], Забозлаев Ф.Г.[1], Баклаушев В.П.[1,3], Троицкий А.В.[1]

[1] Федеральный научно-клинический центр ФМБА России
115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28
[2] Институт пластической хирургии и косметологии,
105066, Москва, Ольховская ул., д. 27
[3] Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10

*e-mail: mkonopl@mail.ru

Ключевые слова: хронический постлучевой проктит, мезенхимальные стромальные клетки, стромально-васкулярная фракция

Стандартные подходы к лечению хронического постлучевого проктита связаны с высоким риском развития осложнений, при этом высокий процент неудовлетворительных результатов обусловлен сниженным регенеративным потенциалом облученных тканей. Перспективным направлением исследований являются методы регенеративной хирургии с использованием стромально-васкулярной фракции (SVF) на основе аутологичной жировой ткани пациента.

Описание клинического случая: 76-летний пациент, страдающий хроническим постлучевым эрозивно-язвенным проктитом 4-й степени по классификации шкалы оценки тяжести лучевого проктита (RTOG/EORTC), осложненным рецидивирующим обильным ректальным кровотечением. Пациент в течение 5 месяцев получал стандартную терапию, с использованием традиционных протоколов, включавших местное и системное применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты, без какого-либо положительного эффекта. Далее, пациенту была проведена местная аутотрансплантация SVF в подслизистый слой прямой кишки и параректальную соединительную ткань. После лечения наблюдалась стабильная ремиссия клинических симптомов и регрессия признаков проктита. Контрольные колоноскопии через 1 и 6 месяцев после операции и гистологическое исследование показали полную эпителизацию язвенных дефектов и снижение активности проктита. В течение 12-месячного послеоперационного периода наблюдения эпизодов кровотечения не наблюдалось.

Заключение. Полученные нами клинические результаты демонстрируют безопасность и выраженную эффективность локальных инъекций аутологичной SVF при лечении постлучевого проктита. Проангиогенный, ранозаживляющий и антиапоптотический эффекты SVF привели к снижению воспалительной активности, эпителизации язв и устранению кровотечений, связанных с дефекацией, после инъекции SVF в подслизистый слой стенки прямой кишки и параректальную соединительную ткань пациента с постлучевым проктитом, отягощенным язвами и рецидивирующим кровотечением.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ОМИКСНЫЕ ДАННЫЕ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТЕОГЕНЕЗА *IN VITRO* В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ РЕЦЕПТОРА АКТИВИНА I ТИПА

Копылов Е.Д.[1,2,3]*

[1] Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2
[2] Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины
имени академика Ю.М. Лопухина
119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1, корп. 3
[3] Национальный центр спортивной медицины Федерального медико-биологического агентства
121059, Москва, ул. Большая Дорогомиловская, д. 5

*e-mail: evgenijkopylov19540@gmail.com

Ключевые слова: мультиомиксный анализ, ФОП, ММСК, SHED

Фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая (ФОП) — орфанная патология, обусловленная мутацией гена *ACVR1* и характеризующаяся гетеротопической оссификацией (ГО). Одно из ключевых препятствий для разработки таргетной терапии — отсутствие репрезентативных клеточных моделей, поскольку инвазивный забор биоптатов может осложниться ГО. В связи с этим востребованы неинвазивные источники клеток для проведения омиксного скрининга с целью идентификации новых терапевтических мишеней.

Эксплантным методом выделены культуры мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) из пульпы временных зубов двух пациентов и здорового донора; иммунофенотип ($CD90^+CD73^+CD105^+$, $CD34^-CD45^-$) подтверждён проточной цитометрией.

Транскриптомный анализ верифицировал гетерозиготную мутацию *ACVR1* R206H, патогномоничную для ФОП. Интегративный анализ RNA-seq и масс-спектрометрии выявил умеренную конкордантность транскриптомных и протеомных изменений (r = 0,482). Выявлена активация AP-1: увеличение экспрессия FOS в 572 раза, FOSB — в 104, также увеличены JUNB и ATF3. GSEA продемонстрировала обогащение остеогенных путей (пролиферация остеобластов, хондрогенез, костное ремоделирование) наряду с негативной регуляцией воспалительного ответа. При этом зафиксировано снижение классических лигандов BMP (BMP2, BMP4, BMP6) и дисбаланс оси INHBA/FST с повышением фоллистатина, что отражает перестройку BMP-сигналинга при наличии мутантного рецептора.

Особый интерес представляет коэкспрессия генов *PNMA2*, *OAS1* и *MX1*. PNMA2 — белок ретровирусного происхождения, способный имитировать вирусную инфекцию и запускать интерфероновый ответ через OAS1/MX1, обуславливая хроническое стерильное воспаление. Такое микроокружение в сочетании с гиперактивным BMP-сигналингом, может являться дополнительным триггером остеогенной дифференцировки клеток-предшественниц.

Была получена клеточная модель ФОП, сохраняющая нативный генетический драйвер. Мультиомиксный скрининг выявил остеогенную перестройку сигнальных путей, а также выраженный иммуновоспалительный компонент. Данные позволили предложить гипотезу о функции PNMA2 как индуктора воспаления. Работа расширяет понимание патогенеза заболевания и открывает возможности для иммуноориентированной терапевтической стратегии.

ПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ ЛОШАДИ И ИХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ НА МЫШИНОЙ МОДЕЛИ ИНФЕКЦИИ ВИРУСА ГЕРПЕСА ЛОШАДЕЙ 1-го ТИПА

Коровина Д.Г.*, Алексеенкова С.В.

Федеральный научный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко РАН
109428, Москва, Рязанский пр-т, д. 24, корп. 1

*e-mail: darya.korovina@gmail.com

Ключевые слова: МСК, внеклеточные везикулы, ВГЛ-1, ринопневмония лошадей, мышиная модель

Вирус герпеса лошадей 1-го типа (ВГЛ-1) вызывает ринопневмонию, аборты, респираторный синдром и неврологическую форму (миелоэнцефалопатию), для которой ограничены средства специфической терапии,

а летальность достигает 30–50%. Перспективной альтернативой могут служить секретируемые мезенхимными стромальными клетками (МСК) внеклеточные везикулы (ВВ): они переносят цитопротективные и иммуномодулирующие факторы, потенциально снижая вероятность нежелательных эффектов клеточной терапии. В связи с этим оценивали протективное действие МСК из жировой ткани (ЖТ) лошади и их ВВ на мышиной модели инфекции ВГЛ-1.

МСК выделяли из подкожно-жировой клетчатки лошади и культивировали в DMEM-LG с 10% сыворотки крови плодов коров. Клетки характеризовали по морфологии, кариотипу и способности к остео-, хондро- и адипогенной дифференцировке, а стерильность и отсутствие ДНК ВГЛ-1 и распространенного у лошадей парвовируса контролировали посевом и ПЦР. ВВ получали из кондиционированной среды МСК поэтапным дифференциальным и ультрацентрифугированием, дозу нормировали по объему среды (50 мл с монослоя 175 см^2). Мышей BALB/c (7 ± 1 сут) делили на 5 групп по 6 животных: интактный контроль, зараженный контроль (К+, ВГЛ-1 и физраствор), контроль МСК, зараженные с МСК (1×10^6 кл/мышь внутрибрюшинно) и зараженные с ВВ. Заражали интрацеребрально штаммом «ПП1» в дозе 7,0 lg ТЦД$_{50}$/мл, МСК и ВВ вводили через 4 ч. Выживаемость оценивали методом Каплана — Мейера, динамику массы тела — двухфакторным ANOVA (GraphPad Prism 10).

МСК ЖТ лошади соответствовали критериям качества биопрепарата: жизнеспособность ⩾80%, отсутствие бактериальной контаминации и вирусной ДНК. Введение МСК здоровым мышам не влияло на динамику массы тела. Выживаемость в группе К+ составила 16,67% (1/6), у зараженных с МСК — 50% (3/6), у зараженных с ВВ — 83,33% (5/6) (p < 0,05 относительно К+). Динамика массы тела в группах, получавших МСК и ВВ, была статистически значимо благоприятнее, чем в зараженном контроле, с наибольшим эффектом при использовании ВВ. МСК ЖТ лошади и их ВВ обладают протективным эффектом при экспериментальной ВГЛ-1-инфекции, снижая летальность и смягчая течение заболевания, что обосновывает разработку биоветеринарного препарата нового поколения.

Работа выполнена по госзаданию Минобрнауки России, тема FGUG-2025-0006.

СЕЛЕКТИНЫ КАК МАРКЕР «ШЕДДАЗНОГО» КРИЗА

Короткова Н.В.*, Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д.

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
390026, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

*e-mail: fnv8@yandex.ru

Ключевые слова: протеолитический шеддинг, HUVEC, селектины, «шеддазный криз»

Введение. Ремоделирование сосудистой стенки сопряжено с воспалением, индуцированным активацией тучных клеток, тромбоцитов и нейтрофилов, что обусловливает эндотелиальное повреждение. Нарушение ламинарного течения крови облегчает адгезию тромбоцитов к эндотелию. Деструкция гликокаликса ассоциирована с коронароспазмом, сосудистым старением, острым инфарктом миокарда и вирусным васкулитом. Триггером ремоделирования выступает «шеддазный» криз, при котором трансмембранные белки эндотелия, такие, как селектины E и P, утрачивают эктодомены вследствие протеолиза шеддазами.

Материал и методы. Исследование проводили на первичной культуре эндотелиоцитов HUVEC (Human umbilical vein endothelial cell). Клетки подвергали воздействию пероксинитрита. Материалом для исследования послужил клеточный супернатант. По окончании инкубации проводили оценку абсолютного количества экстрацеллюлярного домена указанных белков методом ИФА.

Результаты. Применение пероксинитрита в концентрации 500 мкМ в течение одного часа приводит к статистически значимому повышению эктодомена P-селектина в клеточном супернатанте по сравнению с контролем на 61% ($p \leqslant 0{,}0001$). Другие концентрации и сроки экспозиции не вызывают статистически значимых изменений.

Эктодомен E-селектина более чувствителен по отношению к пероксинитриту: статистически значимо снижается при 10 мкМ на 75% (p = 0,0001) и статистически значимо повышается при высоких концентрациях: 500 мкМ на 50% (p = 0,0001). Двухчасовое воздействие приводит к повышению абсолютного количества эктодомена E-селектина в клеточном супернатанте, в концентрациях 250-500 мкМ на 100% (p = 0,001) и 250% (p = 0,0001) соответственно.

Вывод. Таким образом, количественное определение эктодомена селектинов может явиться маркером «шеддазного криза» при повреждении эндотелия.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

СИГНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОММИТИРОВАНИЯ ПОСТНАТАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА В РАЗЛИЧНЫЕ СУБТИПЫ АДИПОЦИТОВ

Косарева Р.С.*, Калинин А.Ю., Кустарева С.М., Бондарев А.Д., Сулягина В.П., Тюрин-Кузьмин П.А.

Кафедра биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 31, корп. 5

*e-mail: reginakosareva@mail.ru

Ключевые слова: адипоциты, мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК), адипогенная дифференцировка

Последнее время все большее развитие получает регенеративная медицина, направленная на восстановление поврежденных органов и тканей путем активации собственных регенеративных процессов организма. В основе механизмов обновления лежит функционирование стволовых клеток, сохраняющих способность к дифференцировке во взрослом организме, — мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (МСК).

Цель работы — выявить гормональные сигналы, определяющие дифференцировку МСК в определенные субтипы адипоцитов.

В работе производили культивирование клеток, адипогенную дифференцировку, регистрацию внутриклеточной сигнализации на уровне единичных клеток при помощи флуоресцентной микроскопии и ПЦР в реальном времени.

Для поиска коммитирующих сигналов мы протестировали, какие цАМФ-мобилизующие гормоны вызывали повышение чувствительности к кальций-мобилизующим гормонам в МСК, после чего исследовали их на предмет влияния на направление адипогенной дифференцировки МСК. Мы показали, что последовательная, а также отдельная обработка МСК ПТГ и аденозином приводит к повышению представленности адипоцитов с базальным фенотипом (подтип scAd1). Обработка МСК ГАМК или серотонином приводила к повышению представленности адипоцитов, ассоциированных с нейронами, характеризующихся экспрессией гена *NEGR1* (*scAd2*). При этом последовательная обработка МСК такими гормонами как серотонин и норадреналин, а также двукратная обработка норадреналином приводили к коммитированию МСК в бежевые адипоциты (scAd4; характерные маркеры ZNF804A иEBF2).

Таким образом, выявлены комбинации цАМФ- и кальций-мобилизующих гормонов, влияющие на выбор направления дифференцировки МСК в различные функционально обособленные субпопуляции адипоцитов.
Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 25-75-30005.

БИОФАБРИКАЦИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ С ПОМОЩЬЮ СФЕРОИДОВ МЕТОДОМ 3D-БИОПЕЧАТИ

Котенева П.И.*, Бикмулина П.Ю., Кошелева Н.В., Шпичка А.И., Тимашев П.С.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).
119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*e-mail: koteneva.polina@yandex.ru

Ключевые слова: тканеинженерная конструкция, 3D-биопечать, сфероиды, буккальный эпителий, МСК

Культивирование клеток в 3D-условиях тканеинженерных конструкций за счет комплекса взаимодействий между клетками и внеклеточным матриксом, градиентов питательных веществ и кислорода позволяет создавать условия, приближенные к естественным тканям. Совмещение нескольких типов клеток в тканеинженерных конструкциях способствует формированию сложных биоэквивалентов с тканеподобной нативной структурой, например, двуслойные конструкции, имитирующие эпителий и подлежащую соединительную ткань.

Целью данной работы стало создание эпителиальных тканеинженерных конструкций с подлежащим мезенхимным слоем с помощью сфероидов различных фенотипов методом 3D-биопечати.

Сфероиды были сформированы из первичных культур буккального эпителия (БЭ) и мезенхимальных стромальных клеток (МСК) с помощью агарозных планшетов, выполненных на формах 3D Petri Dish (MicroTissue, США). Биоэквиваленты были созданы с помощью экструзионного 3D-биопринтера BioX (CELLINK, Швеция). Тканеинженерные конструкции культивировали в интерфейсе «воздух — среда» 21 сут.

Культура БЭ на первых пассажах имела полигональную морфологию клеток, однако в ходе культивирования клетки приобретали фибробластоподобный фенотип за счет эпителио-мезенхимного перехода. Сфероиды из БЭ мезенхимного фенотипа были жизнеспособны, на 3 сут компактизовались на 60,7 ± 3,5%. При сокультивировании клеток БЭ в эпителиальном и мезенхимном фенотипе в 3D-условиях за счет естественной сортировки клеток были получены сфероиды эпителиального фенотипа, имевшие набор эпителиальных маркеров, таких как ZO-1, цитокератин. Полученные тканеинженерные конструкции были жизнеспособны более 21 сут, МСК способствовали созреванию эпителиального слоя. По мере созревания клетки из сфероидов распространялись ветвящимися отростками и фронтом внутри конструкций. В интерфейсе «воздух — среда» БЭ проходил обратный мезенхимо-эпителиальный переход и приобретал более эпителиальный фенотип клеток в верхнем слое конструкций.

Были сформированы двуслойные тканеинженерные конструкции с помощью сфероидов БЭ и МСК. Созревание конструктов в интерфейсе «воздух — среда» способствовало эффективному формированию верхнего эпителиального слоя.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Министерства образования и науки № 075-15-2026-308.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОДЕЛЕЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЯ-АССОЦИИРОВАННОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ НА КЛЕТКАХ HepG2

Котляров С.Н.*, Котлярова А.А., Искрина А.Н.

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
390026, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 7

*e-mail: SKMR1@yandex.ru

Ключевые слова: метаболическая дисфункция-ассоциированная стеатотическая болезнь печени, HepG2, стеатоз, фиброз

Цель. Сравнить транскрипционные изменения в клетках HepG2 при воздействии только жирных кислот (FFA-only) и в комбинации с провоспалительным цитокином TNF-α (TNF-α + FFA) для оценки соответствия этих клеточных моделей MASLD данным одноклеточного секвенирования гепатоцитов пациентов со стеатозом и фиброзом.

Материалы и методы. Проанализированы публичные данные транскриптомного профилирования клеток HepG2 из набора GSE122660. Дифференциально экспрессируемые гены идентифицированы при критериях $|\log_2 FC| \geqslant 0{,}3$ и $p < 0{,}05$. Проведен функциональный анализ с использованием ShinyGo и кластерный анализ сетей белок-белковых взаимодействий в Cytoscape. Для сравнения использованы данные одноклеточного секвенирования гепатоцитов из Human Liver Cell Atlas (GSE192742).

Результаты. В модели FFA-only выявлено 16 функциональных кластеров, включая активацию клеточного цикла ($\log_2 FC = +0{,}52$) и биосинтеза холестерина ($\log_2 FC = +0{,}63$). В модели TNF-α + FFA выявлено 9 функциональных кластеров с активацией биосинтеза холестерина ($\log_2 FC = +0{,}54$) и клеточного цикла ($\log_2 FC = +0{,}44$). Валидация на данных scRNA-seq с использованием двух подходов (ожирение vs худые и стеатоз vs нет стеатоза) показала пригодность этих моделей для изучения биосинтеза холестерина, но не триглицеридов. Модель TNF-α + FFA больше, чем FFA-only моделирует воспаление, характерное для MASLD по данным одноклеточного секвенирования.

Заключение. Обе модели HepG2 (FFA-only и TNF-α + FFA) адекватно воспроизводят активацию генов биосинтеза холестерина, но не триглицеридов. Добавление TNF-α усиливает воспалительный ответ, приближая модель к патофизиологическим условиям MASLD.

Источник финансирования: исследование финансировалось Российским научным фондом, № 25-25-01166, https://rscf.ru/en/project/25-25-01166.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЯ-АССОЦИИРОВАННОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ НА ОСНОВЕ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ HepG2

Котляров С.Н.*, Котлярова А.А., Искрина А.Н.

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П.Павлова
390026, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 7

*e-mail: SKMR1@yandex.ru

Ключевые слова: метаболическая дисфункция — ассоциированная стеатотическая болезнь печени, HepG2, стеатоз

Метаболическая дисфункция — ассоциированная болезнь печени (MASLD) является ведущей причиной хронической патологии печени. Несмотря на масштаб проблемы, таргетная фармакотерапия крайне ограничена, что во многом обусловлено отсутствием адекватных доклинических моделей. Клеточная линия гепатобластомы HepG2 является одной из наиболее распространенных платформ для моделирования MASLD.

HepG2 обладает неограниченным ростом, легко культивируется и сохраняет ряд печеночных фенотипических черт: экспрессию альбумина, способность к уреагенезу и накоплению липидов. Однако линия имеет существенные ограничения: низкую активность CYP450, дефектную секрецию VLDL, метаболический сдвиг в сторону гликолиза (эффект Варбурга) и сниженную чувствительность к инсулину.

Методология моделирования прошла путь от простых 2D-монокультур до сложных 3D-систем и многокомпонентных кокультур. В 2D-формате наиболее воспроизводимым подходом является индукция стеатоза смесью олеиновой и пальмитиновой кислот (соотношение 2:1, концентрация 0,5–1,0 мМ, экспозиция 24 ч). 3D-модели (сфероиды, орган-на-чипе) обеспечивают пространственную организацию, улучшенную дифференцировку и возможность длительного культивирования. Кокультуры с участием звездчатых клеток (LX-2) и макрофагов (THP-1) позволяют воспроизводить воспаление и фиброгенез.

Для скрининга антистеатотических соединений оптимальна 2D-монокультура; для изучения прогрессии до стеатогепатита — трикультура HepG2/LX-2/THP-1; для фармакологической оценки «эффект–безопасность» — платформы орган-на-чипе; для генетических исследований PNPLA3-зависимых механизмов — 3D-сфероиды с эндогенной гомозиготностью по мутантному аллелю. Критически важным является учет ограничений модели: результаты, полученные на HepG2, требуют валидации в более физиологичных системах (HepaRG, первичные гепатоциты).

Таким образом, HepG2 остается ценным инструментом для изучения MASLD при условии интерпретации результатов с учетом метаболических ограничений и выбора адекватного формата культивирования в зависимости от исследовательской задачи.

Исследование финансировалось Российским научным Фондом, № 25-25-01166, https://rscf.ru/en/project/25-25-01166.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОТОКОЛА ХИМИЧЕСКОГО РЕПРОГРАММИРОВАНИЯ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА В ИНДУЦИРОВАННЫЕ НЕЙРОНЫ

Красковская Н.А,*, Малыгина А.В., Кольцова А.М., Михайлова Н.А.

Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4

*e-mail: kraskovskayana@incras.ru

Ключевые слова: индуцированные нейроны, химическое репрограммирование, мезенхимные стромальные клетки

Повреждения ЦНС сопровождаются гибелью нейронов и хроническим нейровоспалением. Клеточная терапия сопряжена с рисками иммунного отторжения и туморогенности, а методы получения индуцированных нейронов в большинстве своем основаны на вирусных конструкциях. Химическое репрограммирование (ХР) малыми молекулами позволяет получать индуцированные нейроны (ИН) без модификации генома. Однако эффективность ХР во многом определяется как стартовыми клетками, так и составом «коктейля» для репрограммирования. Перспективным источником для получения ИН являются мезенхимные

стволовые клетки пульпы молочного зуба (MSCDP), клетки которых исходно экспрессируют высокий уровень нестина — маркера нейральных предшественников. В работе использованы 2 линии MSCDP, а также фетальные мезенхимные стволовые клетки костного мозга (fetMSC), продемонстрировавшие максимальный уровень нестина среди исследованных линий и использованные в качестве положительного контроля эффективности репрограммирования. Экспериментально подобран оптимальный коктейль малых молекул, включающий эпигенетические модуляторы, морфогены, ингибитор Notch-сигналинга, индукторы нейрогенеза, активаторы аденилатциклазы и нейротрофические факторы. Эффективность репрограммирования оценивали по морфологии и положительному окрашиванию на маркерные белки нейронов TUJ1, MAP2 и TAU. Выявлена связь между уровнем нестина в стартовых клетках и эффективностью нейрональной конверсии в клетках разного типа. Разработан оригинальный протокол, позволяющий получать значительное количество ИН из MSCDP, используя который, можно будет получать ИН и компоненты их секретомов в качестве безопасной альтернативы клеточной трансплантации при повреждениях ЦНС.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИПОФИЛЬНЫХ β-БЛОКАТОРОВ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ: РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *ADRB2*

Краснова О.А.*, Бородий В.Д., Сопова Ю.В., Неганова И.Э.

Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
*e-mail: o.krasnova@incras.ru

Ключевые слова: остеопороз, β2-адренергический рецептор, однонуклеотидные полиморфизмы, rs1042713, β-блокаторы

Остеопороз (ОП) — тяжелое заболевание костной ткани, характеризующееся снижением ее минеральной плотности и повышенным риском переломов. В настоящее время основным подходом к лечению ОП остается длительная медикаментозная терапия. Эффективность лечения зачастую осложняется наличием сопутствующих заболеваний, распространенных среди пациентов, а также их генетическими особенностями.

Ранее было показано, что rs1042713 гена *ADRB2* (G>A) ассоциирован с неэффективной остеогенной дифференцировкой (ОД) пациент-специфичных мезенхимных стволовых клеток (ПС-МСК) при ОП. Учитывая, что для пациентов с ОП характерно наличие коморбидных патологий часто сопровождающихся гиперадреналемией, мы изучили влияние эндогенного агониста β2-адренорецептора (β2-АР) адреналина на экспрессию рецептора в ПС-МСК, различающихся по rs1042713. Также оценили эффективность липофильного (пропранолол) и гидрофильного (соталол) β-блокаторов для снижения негативного эффекта адреналина на ОД.

Впервые показано, что для ПС-МСК с генотипом A/A по rs1042713 характерна высокая плотность рецептора в ядре и околоядерной области в базальной среде, что сопровождается отсутствием активации канонического сигнального пути в ответ на действие адреналина. При этом, в процессе ОД данная нетипичная локализация сохраняется, тогда как ПС-МСК с генотипом G/G характеризуются классической мембраноассоциированной локализацией β2-АР. Поскольку внутриклеточное распределение рецептора определяет его доступность для лекарственных средств, мы оценили эффективность пропранолола и соталола для нейтрализации антиостеогенного эффекта адреналина. Показано, что пропранолол значимо превосходит соталол по эффективности, что согласуется с выраженной внутриклеточной локализацией β2-АР и, как следствие, его меньшей доступностью для гидрофильных соединений.

Таким образом, мы показали, что полиморфизм rs1042713 определяет не только функциональный ответ клеток на адреналин, но и внутриклеточную компартментализацию β2-АР, что делает липофильные β-блокаторы препаратами выбора для коррекции нарушений ОД у носителей минорного A-аллеля. Полученные данные обосновывают переход к генетически-ориентированной стратегии терапии остеопороза у коморбидных пациентов.

Работа поддержана грантом РНФ № 25-25-00972.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ

Кривенко С.И.*

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии
220087, Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, д. 8
*e-mail: svkr3105@yandex.by

Ключевые слова: мезенхимальные клетки, иммуносупрессия, трансплантация печени, трансплантация костного мозга

Опыт разработки биомедицинских клеточных продуктов на основе мезенхимальных стромальных клеток (МСК) и организация масштабированного производства создали условия для внедрения клеточных технологий при трансплантации органов и тканей в Республике Беларусь. Иммуносупрессивная терапия ингибиторами кальциневрина (ИКН) сопровождается выраженной нефротоксичностью, профилактика которой базируется на уменьшении дозы такролимуса, что повышает риск развития иммунологической дисфункции трансплантата и сопровождается увеличением частоты развития острого отторжения. Альтернативным методом иммуносупрессии является использование МСК, действие которых достигается за счет подавления активации и пролиферации эффекторов иммунного ответа и одновременной стимуляции супрессорных популяций.

Предложена стратегия иммуносупрессивной терапии с применением МСК при трансплантации печени, использование которой позволило снизить концентрацию такролимуса на 30–40% без увеличения частоты острого клеточного отторжения, ускорить восстановление функций печени и почек, уменьшить выраженность системного воспалительного ответа и сократить сроки госпитализации. У 93 реципиентов печени в сроки наблюдения от 1 до 8 лет частота иммунологической дисфункции трансплантата снизилась с 40 до 22%, уменьшилось образование *de novo* анти-HLA-антител и сформировались условия для безопасной минимизации доз ИКН.

Применение МСК для иммуносупрессии у более чем 250 пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) позволило снизить летальность от причин, связанных с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) с 8,8 до 2,0%. Персонифицированный подход к терапии РТПХ после аллоТГСК, основанный на мониторинге иммунной реконституции и предварительном подборе МСК по их иммуномодулирующему воздействию на лимфоциты пациента *in vitro*, обеспечил достижение клинического ответа более чем у 80% пациентов.

Применение МСК для коррекции тяжелой печеночной недостаточности обеспечило снижение уровня билирубина в среднем на 39% и показателя MELD на 37%, стабилизацию состояния у 50% пациентов и создание «мостика» к последующей трансплантации печени у 40% реципиентов; 1-летняя выживаемость составила 85% против 56,5% в группе сравнения.

ФЕНОТИПЫ БЕТА- И АЛЬФА-КЛЕТОК В ПЕРИОД ПРЕНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА

Кривова Ю.С.*, Прощина А.Е., Годовалова О.С., Харламова А.С., Савельев С.В.

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3
*e-mail: homulkina@rambler.ru

Ключевые слова: развитие человека, поджелудочная железа, бета-клетки, альфа-клетки, прогениторные фенотипы

Поиск источников возобновления эндокринных клеток, включая инсулин-продуцирующие β-клетки, представляет собой перспективное направление терапии сахарного диабета. Изучение этого процесса на человеке затруднено вследствие невозможности прямого экспериментального вмешательства и долгосрочного отслеживания клеточной судьбы *in vivo*. Единственным доступным подходом позволяющим выдвигать обоснованные предположения о локализации прогениторных популяций в поджелудочной железе человека остается

фенотипирование дифференцирующихся клеток с последующим сопоставлением с результатами экспериментальных работ на клеточных культурах и животных моделях.

Цель исследования заключалась в выявлении фенотипов дифференцирующихся эндокринных клеток в развивающейся поджелудочной железе человека.

Работа выполнена на аутопсийном материале железы 30 эмбрионов и плодов с 6-й недели после оплодотворения до доношенного срока беременности. Для оценки фенотипов β- и α-клеток применяли множественное иммунофлуоресцентное окрашивание в различных комбинациях антител к гормонам (инсулин, глюкагон, соматостатин), ключевым транскрипционным факторам дифференцировки и созревания (PDX1, NEUROD1, NKX6.1), прогормонконвертазе 1/3 (PC1/3), цитокератину 19, виментину и ряду нейральных маркеров. Препараты анализировали методами флуоресцентной и конфокальной микроскопии.

В ходе исследования были идентифицированы фенотипы, вероятно соответствующие незрелым эндокринным клеткам: бигормональные и полигормональные клетки, α-клетки, содержащие PC1/3 и транскрипционные факторы типичные для β-клеток (PDX1 и NKX6.1), а также β-клетки, лишенные этих транскрипционных факторов. В части клеток наблюдалась колокализация гормонов с нейральными маркерами (βIII-тубулин, тирозингидроксилаза) и виментином. Клетки с промежуточными фенотипами обнаруживались как в виде отдельных клеток и мелких кластеров, так и в панкреатических островках. В биполярных островках, характерных исключительно для пренатального периода развития, подобные клетки преимущественно локализовались на α-клеточном полюсе. Данный факт позволяет предположить, что при развитии поджелудочной железы человека популяция предшественников, в том числе для β-клеток, может присутствовать среди α-клеток.

ЭКСПРЕССИЯ CD114 В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С ВРОЖДЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ К АУДИОГЕННОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Кривопвлов С.А.*, Юшков Б.Г.

Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН
620078, Екатеринбург, ул. Первомайская, стр. 106

*e-mail: s.krivopalov@gmail.com

Ключевые слова: Г-КСФ, CD114, аудиогенная эпилепсия, крысы линии Крушинского-Молодкиной, головной

Колониестимулирующие факторы (КСФ) известны как регуляторы гемопоэза. Обнаружение их рецепторов в различных органах, включая забарьерные (головной мозг), позволяет рассматривать КСФ как универсальные регуляторные молекулы. Терапевтический потенциал цитокинов при нейродегенерации и инсульте служит предпосылкой для изучения их роли при эпилепсии. Для понимания возможного участия КСФ в патогенезе судорожной активности необходима оценка экспрессии их рецепторов. Цель исследования — анализ распределения рецепторов к Г-КСФ в мозге крыс линии Крушинского — Молодкиной (КМ). Работа выполнена на самках крыс линий КМ и Вистар (n = 10, 7 мес, 300 ± 30 г). Использована иммуногистохимия парафиновых срезов (антитела Abcam, ab181053). Локализацию CD114-позитивных клеток устанавливали по атласу Paxinos и Watson. Процент площади окрашенной ткани рассчитывался программно (Sedeen Viewer 5.4.4, Ruifrok+Johnston deconvolution). Повышенная экспрессия CD114 у крыс КМ наблюдалась преимущественно в структурах, связанных с генерацией и распространением аудиогенных судорог. Наибольшие медианные различия зафиксированы в каудальных буграх четверохолмия — ключевой зоне инициации эпиактивности (10,18% против 1,65%), а также в слуховой коре — зоне формирования вторичного очага при киндлинге (8,88% против 1,67%). Меньшая, но достоверная разница выявлена в структурах распространения припадка: педункулопонтинном ядре (9,76% против 4,70%) и околоводопроводном сером веществе (7,33% против 3,77%). В моторной коре, не участвующей в аудиогенном эпилептогенезе, различия отсутствовали (4,01% против 4,77%). В зубчатой извилине гиппокампа, обрабатывающей слуховую информацию на надсенсорном уровне и являющейся зоной сохранного нейрогенеза, различия достоверны, но минимальны (1,13% против 0,80%). Таким образом, выявлено достоверное повышение плотности рецепторов к Г-КСФ в зонах генерации и распространения аудиогенных судорог у крыс КМ по сравнению с Вистар. Экспрессия CD114 в ЦНС коррелирует с функциональной вовлеченностью структур в эпилептогенез. Это позволяет рассматривать систему Г-КСФ/Г-КСФ-Р как перспективный объект для изучения механизмов врожденной эпилепсии и разработки новых подходов к терапии.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

УРОВЕНЬ РАСТВОРИМЫХ БИОМАРКЕРОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ С УЗЕЛКОВОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ ЗАЛЬЦМАННА

Кривулина Д.А.*, Суббот А.М., Панова А.Д., Крахмалева Д.А.

Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова
119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11а
*e-mail: 91345893@mail.ru

Ключевые слова: металлопротеиназы, факторы роста, слеза, фиброз, EGF, BDNF, роговица

Узелковая дегенерация Зальцманна (УДЗ) — заболевание роговицы, характеризующееся формированием субэпителиального фиброза. Считается, что основным инициирующим фактором является нарушение эпителиально-стромального барьера под действием металлопротеиназы-2 (ММП-2), проникновение в строму факторов роста, которые инициируют дифференцировку кератоцитов в активированные фибробласты и миофибробласты, избыточное накопление и/ или несвоевременная элиминация которых могут приводить к патологическому фиброзированию.

Целью работы было оценить концентрацию потенциально вовлеченных в процессы ремоделирования и фибротизации роговицы биомаркеров в слезе здоровых добровольцев и пациентов с УДЗ.

В исследование вошли 72 образца слезной жидкости пациентов с УДЗ и 28 образцов здоровых добровольцев. По данным мультиплексного анализа на магнитных микросферах выявлено, что уровень эпителиального фактора роста (EGF), нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) был значимо повышен в группе УДЗ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Статистически значимых различий уровня остальных биомаркеров (ММП-1,-2, тромбоцитарный фактор роста (PDGF), проколлаген -I (PCI), фактор роста фибробластов-2 (FGF-2), интерлейкин-1β (IL-1)) между группами выявлено не было ($p > 0,05$). При проведении кластерного корреляционного анализа у пациентов с УДЗ мы выявили несколько устойчивых групп (в отличие от контроля), которые ассоциированы с процессами клеточной сигнализации, пролиферации и тканевым ответом на повреждение.

Выявленные изменения дают дополнительные знания о механизмах патологических репарации и фиброзирования, лежащих в основе этой нозологии и других фиброзирующих состояний роговицы.

РОЛЬ ИММУНОПРОТЕАСОМ В ПОДДЕРЖАНИИ КЛЕТОЧНОГО ГОМЕОСТАЗА ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Кригер Д.В.*, Цимоха А.С.

Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
*e-mail: dkriger@incras.ru

Ключевые слова: ЭСК мыши, плюрипотентность, убиквитин-протеасомная система, иммунопротеасомы, дифференцировка клеток

Выход эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) из состояния наивной плюрипотентности сопровождается масштабной перестройкой клеточных процессов. Эти изменения сопровождаются повышением нагрузки на системы клеточного гомеостаза и могут рассматриваться как состояние клеточного стресса, требующее адаптивной перестройки механизмов поддержания протеостаза. Важную роль в поддержании протеостаза играет убиквитин-протеасомная система (УПС), обеспечивающая деградацию повреждённых, неправильно свернутых и регуляторных белков. Одним из механизмов адаптации УПС является изменение состава протеасом. Иммунопротеасомы отличаются от конститутивных протеасом заменой трёх каталитических субъединиц на их аналоги — LMP7, LMP2 и MECL-1, кодируемые генами *Psmb8*, *Psmb9* и *Psmb10* соответственно. Для иммунопротеасом характерны более высокая скорость сборки и короткое время полужизни по сравнению с конститутивными протеасомами, что обеспечивает возможность их быстрого образования и обновления в ответ на изменения клеточного состояния.

Целью нашей работы было исследование функционального значения иммунопротеасом в поддержании жизнеспособности ЭСК мыши в условиях клеточного стресса при выходе из наивной плюрипотентности. Для оценки их роли были получены линии ЭСК с нокаутом гена *Psmb8*, а также линии с одновременным нокаутом трёх генов, кодирующих каталитические субъединицы иммунопротеасомы. Жизнеспособность полученных клеточных линий оценивали в различных стрессовых условиях, включая окислительный стресс, тепловой шок, депривацию аминокислот и вирусное заражение. В исследованных условиях выраженных различий в выживаемости между контрольными и клетками с нокаутом субъединиц иммунопротеасом выявлено не было.

Для выявления возможных механизмов компенсации был проведён анализ экспрессии генов *Psmb9* и *Psmb10* в клетках с нокаутом *Psmb8*. В этих клетках наблюдалось повышение экспрессии обеих альтернативных каталитических субъединиц иммунопротеасомы. Полученные данные указывают на возможность компенсаторной перестройки состава иммунопротеасом при утрате одной из их каталитических субъединиц, что может объяснять отсутствие выраженного фенотипа при воздействии исследованных стрессовых факторов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 22-14-00390-П).

СОЗДАНИЕ МОДЕЛИ РЕПРОГРАММИРОВАНИЯ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК С ЭНДОГЕННОЙ ДОКСИЦИКЛИН-ИНДУЦИРУЕМОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ ФАКТОРОВ ЯМАНАКИ

Кригер Д.В.*, Цимоха А.С.

Институт Цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
*e-mail: dkriger@incras.ru

Ключевые слова: репрограммирование, иПСК, ЭСК, НСК, убиквитин-протеасомная система, иммунопротеасома

Репрограммирование соматических клеток в иПСК сопровождается перестройкой клеточных процессов, включая систему протеостаза. Ранее нами было показано временное повышение экспрессии каталитических субъединиц иммунопротеасом на ранних этапах репрограммирования. Однако для подтверждения их роли необходимо исключить влияние вирусной доставки факторов репрограммирования, что само по себе может индуцировать экспрессию иммунопротеасом. Для исключения этого фактора нами выбран подход с использованием клеток с эндогенной доксициклин-индуцируемой экспрессией факторов Яманаки. В качестве модели репрограммирования планируется использовать нейрональные стволовые клетки (НСК). Для этого будут созданы линии ЭСК мыши с интегрированной в локус Rosa26 генетической конструкцией, кодирующей кассету OKSM и доксициклин-зависимый трансактиватор rtTA. Полученные линии ЭСК будут дифференцированы в НСК, которые в дальнейшем будут использованы для репрограммирования.

Были разработаны и сравнены два варианта генетических конструкций. В первом варианте использована архитектура all-in-one: ген *rtTA* экспрессируется под промотором гена устойчивости к неомицину, а индуцируемый трансген *GFP* находится под контролем промотора TRE3GS. Такая организация позволяет снизить взаимное влияние промоторов при сохранении всех компонентов в одном аллеле. Во втором варианте *rtTA* и *GFP* под контролем TRE3GS интегрированы в разные аллели локуса Rosa26.

Для обоих вариантов получены линии ЭСК. Добавление доксициклина приводило к индукции GFP. При двухаллельной организации уровень экспрессии был низким и недостаточным для дальнейшего использования модели. В all-in-one варианте *GFP* выявлялся уже через сутки после добавления доксициклина, однако положительными были около 16% клеток. После трёхдневной дифференцировки ретиноевой кислотой эффективность индукции резко снижалась, и выявлялись лишь единичные *GFP*-положительные клетки. Одной из возможных причин может быть метилирование промотора TRE3GS.

Таким образом, all-in-one вариант оказался более эффективным, однако требует дальнейшей оптимизации для повышения стабильности индуцируемой экспрессии при дифференцировке.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 25-75-00174).

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

БИОМИМЕТИЧЕСКИЕ КОСТНЫЕ ИМПЛАНТАТЫ КОРТИКАЛЬНО-ТРАБЕКУЛЯРНОЙ СТРУКТУРЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ АДДИТИВНЫМ ПРОИЗВОДСТВОМ: РОЛЬ МАГНИЯ *IN VITRO* И РЕПАРАТИВНЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ *IN VIVO*

Крохичева П.А.[1*], Фомин А.С.[1], Гольдберг М.А.[1], Уткин Д.А.[1], Свиридова И.К.[2], Кирсанова В.А.[2], Ахмедова С.А.[2], Сергеева Н.С.[2], Комлев В.С.[1]

[1] Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова РАН
119334, Москва, Ленинский пр-т, 49
[2] Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», Обнинск
125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3
*e-mail: PolinariaKroh@yandex.ru

Ключевые слова: аддитивные технологии, фосфаты кальция, фосфаты магния, биоактивность, остеокондуктивность

Замещение посттравматических, и послеоперационных костных дефектов с по-следующим восстановлением объема костной ткани остается приоритетной задачей реконструктивно-пластической хирургии в ортопедии, травматологии, онкологии, челюстно-лицевой хирургии. В ИМЕТ РАН накоплен значительный опыт изучения биоматериалов на основе фосфатов кальция (ФК). Однако их применение ограничено из-за неоптимального баланса прочности и скорости биодеградации, что замедляет процессы репаративного остеогенеза. В настоящее время перспективным направлением является модификация ФК ионами магния (Mg^{2+}) с формированием кальций-магний-фосфатных (КМФ) фаз. Создание биомиметических изделий возможно обеспечить методами аддитивного производства, среди которых особый интерес представляет 3D-печать по технологии цифровой светодиодной проекции (DLP, ЦСП). Этот подход позволяет создавать остеокондуктивные матрицы, поддерживающие репаративный остеогенез и ангиогенез с формированием в зоне дефекта органотипически зрелой костной ткани *de novo*.

Были синтезированы керамические порошки КМФ в системе CaO-MgO-P_2O_5 при молярном соотношении (Ca+Mg)/P = 1,5 методом осаждения из водных растворов солей с замещением катионов Ca на Mg в интервале концентраций от 0 до 100 мол.%. Формирование суспензий для фотополимерной печати осуществляли смешиванием исходного порошка, термообработанного при 300 °C с акрилатным фотополимером, наполненность суспензии составила 60 вес.%. Печать изделия кортикально-трабекулярной структуры осуществляли на ЦСП-3D-принтере Photon Mono (Shenzhen Anycubic Technology Co., Китай) с последующими стадиями дебайдинга и высокотемпературного обжига. Была проведена имплантация 3D-изделий *in vivo* на модели костного дефекта (краевая резекция большеберцовой кости) у крыс в сроки 1 и 3 мес. Согласно данным микроКТ, наблюдается активное прорастание новой костной ткани по всему объёму 3D-изделий. Таким образом, разработанные составы КМФ-материалов характеризуются комплексом требуемых характеристик: достаточной прочностью, цитосовместимостью, способностью к поддержанию пролиферации и остеогенной дифференцировки МСК КМ донора *in vitro*, а полученные 3D-изделия на их основе могут служить эффективным биомиметическим каркасом с остеокондуктивными потенциями.

КОРРЕЛЯЦИОННО-СЕТЕВОЙ АНАЛИЗ МЕЖДОМЕННЫХ СВЯЗЕЙ В ОЦЕНКЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ХОДЬБЫ ПОСЛЕ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА

Крупенина В.Ф.[1*], Григаревичюс К.Р.[1,2], Агеева Т.В.[1], Богачев М.И.[2], Мухамедшина Я.О.[1]

[1] Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18
[2] Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ»
197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 5, лит. Ф
*e-mail: vasilisaklukwa@gmail.com

Ключевые слова: травма спинного мозга, реабилитация, корреляционно-сетевой анализ, междоменные связи

Травма спинного мозга (ТСМ) вызывает грубый двигательный и сенсорный дефицит из-за разрыва нейронных связей и проводящих путей. Восстановление на беговой дорожке после травмы спинного мозга сопровождается не только изменением локомоторных показателей, но и более упорядоченной структурой междоменных корреляций между электрофизиологическими и кинематическими параметрами.

В экспериментах использовались самки крыс породы Wistar (250–300 г), разделённые на две группы: ТСМ и ТСМ + ТМТ. Модель ТСМ: Impact One Impactor (Leica), скорость 1,5 м/с, уровень Th8. Реабилитация проводилась с 7-х по 28-е сутки, 5 дней в неделю, дважды по 20 минут. Крысы содержались в стандартных прозрачных пластиковых клетках в контролируемых условиях окружающей среды (температура 23 ± 1 °C, влажность 60–65%, 12-часовой световой/тёмный цикл) со свободным доступом к пище и воде.

Для теста на беговой дорожке была принята конфигурация, включающая 13 анатомических ориентиров: носовая часть, основание хвоста, центр тела, четыре лапы, левый и правый коленные суставы, левый и правый плечевые суставы, а также две дополнительные точки вдоль позвоночника.

Кинематические параметры анализировали на уровне отдельных животных. Для каждой временной точки группы ТСМ и ТСМ + ТМТ сравнивали с помощью двустороннего *U*-критерия Манна — Уитни.

На 28-е сутки тренировки на беговой дорожке способствовали частичной нормализации локомоторных показателей. Медианное время шага восстановилось на 83–84% для задних лап и на 81% для коленных точек, а вариабельность времени шага в области коленей нормализовалась на 92–100%. Соотношение времени шага задних и передних конечностей в группе SCI + ТМТ было ближе к интактному уровню (1,03 против 1,25; интактные животные — 1,00).

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет 2030».

БИОРЕЗОРБИРУЕМЫЕ СКАФФОЛДЫ С АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ НА ОСНОВЕ КОЛЛАГЕНА

Кручинина А.Д.*

Пензенский государственный университет
440026, Пенза, ул. Красная, д. 40

*e-mail: a.d.kruchinina@mail.ru

Ключевые слова: биоматериал, биосовместимость, децеллюляризация, внеклеточный коллагеновый матрикс, скаффолд, коллагеновый

Различные биоматериалы, получаемые из тканей животного происхождения методом децеллюляризации, предназначены для эффективной регенерации поврежденных тканей и органов. Коллаген может быть выделен из различных соединительнотканных структур, включая перикард, подслизистую оболочку органов, твердую мозговую оболочку и дерму кожи. Коллагеновые гели являются биосовместимыми и биодеградируемыми, хорошо удерживают воду, что позволяет модифицировать их лекарственными препаратами. Кроме того, они легко формуются, обеспечивая возможность создания скаффолдов различного размера и формы.

В качестве сырья для получения коллагенового геля использовали подслизистую оболочку тонкой кишки свиньи. Децеллюляризацию проводили ферментативным методом с использованием трипсина. Для придания материалу антибактериальных свойств применяли ванкомицин. Сформированный скаффолд стабилизировали с помощью N-этил-N′-(3-диметиламинопропил)карбодиимида, после чего подвергали лиофилизации. Свойства полученного материала изучали в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Для оценки эффективности децеллюляризации проводили количественный анализ содержания ДНК в пересчете на массу сухого остатка. После обработки содержание ДНК составляло менее 12 нг/мг, что свидетельствовало об эффективности примененного протокола.

Антимикробную активность оценивали в отношении *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* и *Streptococcus pneumoniae*. Оценку проводили диско-диффузионным методом по наличию зон ингибирования роста микроорганизмов.

Подсчет количества живых и погибших мезенхимальных стромальных клеток костного мозга человека через 24 и 96 часов культивирования свидетельствует об отсутствии контактного цитотоксического действия исследуемых образцов.

Для оценки биосовместимости проводили подкожную имплантацию образцов самцам крыс линии Wistar и выполняли микроскопическое исследование зоны имплантации в динамике. Лимфоцитарная воспалительная инфильтрация отмечалась только на ранних сроках наблюдения, что свидетельствует о хорошей биосовместимости скаффолдов. Полная резорбция скаффолдов происходила в течение трех месяцев.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ПОКРЫТИЯ СТЕНТ-ГРАФТОВ

Кручинина А.Д.*, Попова П.А.

Пензенский государственный университет
440026, Пенза, ул. Красная, д. 40
*e-mail: a.d.kruchinina@mail.ru

Ключевые слова: стент-графт, антибактериальное покрытие, биосовместимость, цитотоксичность, общая токсичность

Разработка антибактериального покрытия для стент-графтов, применяемых в эндоваскулярной хирургии при лечении аневризм, направлена на снижение риска формирования микробных биоплёнок, способных вызывать тяжёлые инфекционные осложнения. Покрытие изготовлено на основе желатина; в качестве лекарственных препаратов с антибактериальным действием использованы ванкомицин и амикацин. Цель исследования — оценить антибактериальную активность и биосовместимость покрытия стент-графтов.

Антибактериальную активность покрытия оценивали диско-диффузионным методом с использованием штаммов микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae* и *Escherichia coli*. Содержание лекарственных препаратов было достаточным для формирования зоны подавления роста бактерий диаметром не менее 15 мм.

Цитотоксическое действие лекарственного покрытия оценивали через 24 и 96 ч культивирования мезенхимальных стромальных клеток костного мозга человека на поверхности образцов. Через 24 ч доля погибших клеток составила 7 ± 2%, а через 96 ч увеличилась до 15 ± 3%, что могло быть связано с усилением высвобождения антибактериальных препаратов. При этом жизнеспособными оставались 85 ± 5% клеток, что свидетельствует о приемлемом уровне цитотоксичности покрытия.

Для оценки общего токсического действия образцы подкожно имплантировали самцам крыс линии Wistar. Оценивали общее состояние животных, гематологические и биохимические показатели крови, а также микропрепараты тканей зоны имплантации, окрашенные гематоксилином и эозином и по методу Вейгерта — Ван Гизона. Гематологические и биохимические показатели крови находились в пределах нормы для животных данного вида. Гистологическое исследование выявило умеренно выраженную лимфогистиоцитарную инфильтрацию через одну неделю после имплантации и отсутствие воспалительной инфильтрации через четыре недели. Отмечены проникновение фибробластов между волокнами синтетического материала, формирование коллагеновых волокон и сосудов микроциркуляторного русла.

ВЫЯВЛЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ КЛЕТОК КОЖИ ВОКРУГ ОЖОГОВОЙ РАНЫ ПО ВРЕМЕНАМ ЖИЗНИ ФЛУОРЕСЦЕНЦИИ НАДН

Крылов Д.П.*, Баданина Д.М., Козлов Д.С., Тимашев П.С., Кузнецова Д.С., Можеров А.М.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8
*e-mail: krylov_d_p@staff.sechenov.ru

Ключевые слова: ожоговая рана, конверсия ожоговой раны, FLIM-микроскопия, метаболизм

Ожоговые поражения ассоциированы с высокой смертностью, инвалидизацией и значительными экономическими затратами. Согласно данным исследования «Глобальное бремя болезней», в мире насчитывается 12,99 млн случаев тяжелых ожогов и 235,34 млн случаев легких ожогов, значительная часть которых потребовала стационарного лечения. Ключевой проблемой является вторичное углубление раны (конверсия) — гибель потенциально жизнеспособных тканей вокруг ожога. Оценка риска конверсии важна для выбора тактики лечения. Перспективным методом для этого является флуоресцентная микроскопия с временным разрешением (FLIM), позволяющая анализировать клеточный метаболизм по временам жизни флуоресценции НАДН. Таким образом, целью работы стало выявление метаболических изменений в клетках кожи крыс

вокруг ожоговой раны по временам жизни флуоресценции НАДН, которые могут служить предикторами вторичной конверсии.

Моделирование ожоговой раны проводили на коже самцов крыс линии Wistar с помощью латунного бруска, нагретого до 100 °C. Ожог наносили в течение 30 секунд. Временные точки наблюдения составили 3, 24 и 48 часов после нанесения ожога. Верификацию моделируемого ожога проводили с помощью гистологического анализа. Метаболические изменения в коже вокруг ожоговой раны анализировали методом FLIM по среднему времени жизни флуоресценции НАДН (tm), временам жизни свободной и связанной форм НАДН (t1 и t2, пс) и их вкладам (a1 и a2, %).

В эпидермисе, прилегающем к ожогу, методом FLIM выявлено снижение среднего времени жизни флуоресценции НАДН (tm), времени жизни свободной формы НАДН (t1) и повышение ее вклада (a1). Вклад связанной формы НАДН (a2), напротив, снижался. Данная тенденция сохранялась во все исследуемые сроки (3, 24 и 48 часов). Это может отражать усиление гликолиза вследствие гипоксии, метаболического стресса и воспаления, что соответствует формированию зоны стаза. При этом гистологический анализ не выявил значимых морфологических изменений, тогда как FLIM показала метаболический сдвиг. Таким образом, FLIM позволяет выявлять метаболические изменения в эпидермисе, прилегающем к ожогу, характерные для зоны стаза.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда № 25-25-00623.

ТРИ СТРАТЕГИИ БИОФАБРИКАЦИИ ХРЯЩЕВЫХ ИМПЛАНТАТОВ: ОТ СИНТЕТИЧЕСКОГО КАРКАСА К ГИБРИДНОЙ БИОПЕЧАТИ

Кудан Е.В.[1]*, Жирнов С.В.[1], Каршиева С.Ш.[1], Левин А.А.[1], Сенатов Ф.С.[1], Яковлева В.С.[1], Плюснина Н.Р.[1], Кулакова М.С.[1], Петров С.В.[1], Захарова В.А.[1], Осидак Е.О.[2], Хесуани Ю.Д.[3], Назарян Д.Н.[4], Виноградов В.В.[4], Решульский С.С.[4], Дайхес Н.А.[4], Миронов В.А.[1,5], Ковалев А.В.[5]

[1] Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС»
119049, Москва, Ленинский пр-т, д. 4, стр. 1
[2] ООО фирмы «Имтек»
119421, Москва, Ленинский пр-т, д. 111, корп. 1, помещ. 1/4
[3] Лаборатория биотехнологических исследований «3Д Биопринтинг Солюшенс»
123112, Москва, Пресненская наб., д. 6, стр. 2, помещ. 46/36
[4] Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России
123182, Москва, Волоколамское ш., д. 30, корп. 2
[5] Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова
127299, Москва, ул. Приорова, д. 10

*e-mail: koudan1568@yandex.ru

Ключевые слова: тканевая инженерия хряща, хондросфера, 3Д печать, биоактивное покрытие

Регенеративная медицина и тканевая инженерия предлагают альтернативные подходы к замещению дефектов хрящевой ткани, возникающих вследствие онкологических заболеваний, травм или врожденных аномалий. Щитовидный хрящ, ушная раковина и суставной хрящ имеют различные анатомические особенности и требования к биомеханическим свойствам, что обусловливает необходимость разработки специализированных стратегий их восстановления.

Каркасы щитовидного хряща изготавливали методом FDM-печати из термопластичного полиуретана с гироидной структурой и размером пор 300–400 мкм. Для придания адгезивных свойств наносили биоактивное покрытие. Имплантаты ушной раковины представляли собой напечатанный полиуретановый каркас с интегрированными ребрами жесткости из полилактида, заполняемый коллагеновым гидрогелем с хондроцитами. Механические испытания на сопротивление деформации оценивали по коэффициенту удержания формы S. Для регенерации суставного хряща проводили экструзионную биопечать коллагенового гидрогеля на остеохондральный блок с формированием микросетчатой структуры с порами 500×500 мкм, в которые роботизированно укладывали хондросферы диаметром 400–450 мкм.

Для имплантатов щитовидного хряща показано, что полиуретановые каркасы с биоактивным покрытием значительно улучшают адгезию фибробластов по сравнению с необработанной поверхностью, сохраняя цитосовместимость. Для имплантатов ушной раковины продемонстрировано, что введение в полиуретановый

каркас полилактидных ребер жесткости повышает коэффициент удержания формы. Конструкции, имплантированные мини-пигам на 3 месяца, сохранили форму и размер, в них наблюдалось формирование фиброваскулярной ткани с собственной сосудистой сетью и отсутствием воспаления. Для суставного хряща установлено, что коллагеновая микросетка удерживается в зоне дефекта, а хондросферы после укладки ремоделируются, распластываются по форме пор и увеличивают площадь контакта с субхондральной костью в 1,6–2,0 раза, сохраняя при этом трехмерную организацию клеточного агрегата.

Исследование выполнено в рамках государственного задания вузам на тему «Разработка и клинические испытания имплантатов гортанного хряща, формируемых методом аддитивных технологий». Шифр FSME-2026-0018.

АКТИВАЦИЯ Notch И TGF-β1 В ПЛЕВРАЛЬНЫХ МЕЗОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ: СХОДНЫЙ ПРОФИБРОТИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП И РАЗЛИЧНОЕ ПАРАКРИННОЕ ВЛИЯНИЕ

Кузнецова Е.А.[1,*], Бакаленко Н.И.[1], Атюков М.А.[2], Малашичева А.Б.[1]

[1] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
[2] Городская многопрофильная больница № 2
194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5
*e-mail: evdu.kuznetsova@gmail.com

Ключевые слова: мезотелиальные клетки, легочные фибробласты, Notch, TGF-β1, паракринная регуляция

Плевральный фиброз и образование спаек связаны с трансформацией мезотелиальных клеток (МК), обладающих выраженной секреторной активностью, в профибротический фенотип, что влияет на состояние легочных фибробластов (ЛФ) в составе плеврального микроокружения. Известно, что сигнальные пути Notch и TGF-β участвуют в профибротической активации клеток, однако остается неясным, насколько функционально эквивалентны эти пути в регуляции секреторного профиля МК.

Целью работы было сопоставить эффекты активации Notch и TGF-β1 сигнальных путей в первичных культурах плевральных МК и ЛФ человека. МК трансдуцировали конструкциями, кодирующими внутриклеточные домены рецепторов Notch1–3 (N1–3ICD) или стимулировали TGF-β1 (10 нг/мл). Кондиционированную среду (КС) через 48 ч переносили на интактные ЛФ (24 ч воздействия). Зависимость выявленных эффектов от активации соответствующих сигнальных путей оценивали с использованием shRNA к транскрипционному фактору RBPJ (shRBPJ) и ингибитора ALK5 (рецептора TGF-β I типа) SB431542.

Notch и TGF-β1 индуцировали в МК сходный профибротический фенотип на уровне мРНК (SNAIL, ACTA2, COL1A1↑) и белка (α-SMA↑); эффект трансдукции N1–3ICD на экспрессию ACTA2 не устранялся SB431542, однако эффект TGF-β1 снижался при трансдукции shRBPJ. Кроме того, при прямом воздействии на МК TGF-β1 непосредственно повышал экспрессию IL-6/8 в МК, тогда как активация Notch не сопровождалась изменением их экспрессии. КС от TGF-β1-стимулированных МК повышала экспрессию провоспалительного IL-8 у ЛФ, тогда как КС от МК с активированным Notch, напротив, подавляла экспрессию IL-8. Важно, что shRBPJ, как и сочетание shRBPJ с TGF-β1, резко повышал экспрессию IL-8 при прямом воздействии как в МК, так и в ЛФ.

Таким образом, активация Notch и TGF-β1 приводит к профибротической трансформации плевральных МК, однако паракринное влияние полученных клеток на легочные фибробласты сопровождается противоположными эффектами на воспалительный ответ. Полученные данные указывают на потенциальную роль МК как источника сигналов, модифицирующих воспалительное окружение при плевральном повреждении.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 25-15-00126).

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ТРАНСКРИПТОМНЫЙ АНАЛИЗ СТАБИЛЬНОСТИ ИНДУЦИРОВАННЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ КУЛЬТИВИРОВАНИИ И КРИОКОНСЕРВАЦИИ

Кузьменко Е.В.[1,2]*, Ржанова Л.А.[1], Пермякова А.А.[1,3], Стариннов З.Р.[1], Воротеляк Е.А.[1,3], Моргун Е.И.[1,4]

[1] Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26
[2] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9
[3] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1
[4] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

*e-mail: katya.3734@gmail.com

Ключевые слова: регуляторные Т-клетки, РНК-секвенирование, транскриптом, криоконсервация, апоптоз

Целью работы было комплексное транскриптомное исследование стабильности индуцированных регуляторных Т-клеток (иТрег) человека на 7, 14 и 21-е сутки культивирования и после криоконсервации. CD4+ Т-клетки были выделены из мононуклеарных клеток периферической крови человека с помощью магнитной сепарации. Индукцию фенотипа Treg проводили с помощью TGF-β, IL-2 и анти-CD3. РНК была выделена с помощью набора Ruplus 250. Поли-А кДНК-библиотеки готовили с использованием NEBNext Ultra II Directional RNA Library Prep Kit. Секвенирование 24 библиотек выполняли на Illumina (⩾100 п.н., ⩾30 млн парных ридов/образец). Уровни экспрессии генов визуализировали в TPM; значимость различий между временными точками оценивали при помощи критерия ANOVA с поправкой Tukey.

Была подтверждена экспрессия генов-маркеров Treg (*CD4, IL2R, FOXP3*). Также на всех сроках культивирования и после разморозки экспрессировались гены, ассоциированные с иммуносупрессией: *CTLA4, LAG3, ENTPD1* и *GZMB*. В то же время экспрессия *GZMA* и *PRF1* была снижена. Это указывает на механизмы иммуносупрессии через снижение уровня АТФ за счет CD39 и взаимодействия CTLA-4 с CD80/86 и LAG-3 с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса. Вклад в иммуносупрессию цитолиза клеток-эффекторов за счет перфорина и гранзимов может быть незначительным. Профиль жизнеспособности характеризовался повышением экспрессии *NFKB1, NFKB2, BCL2, BCL2L1* и снижением *REL, PIK3CA, BCL2L2*, обеспечивая баланс путей NF-κB и PI3K/AKT/mTOR и снижение онкогенного риска. Проапоптотический профиль включал повышение экспрессии *TP53, BAX, CASP3* при снижении BAK, BID и RIPK3, что свидетельствует об активации пути p53/BAX/CASP3 и внутреннего пути апоптоза без вклада процесса некроптоза. Стабильный профиль экспрессии генов, регулирующих апоптоз и жизнеспособность, формируется к 7-м суткам культивирования и сохраняется до 21 суток и после разморозки. Таким образом, иТрег достигают гомеостаза в отношении регуляции клеточной гибели и сохраняют это состояние даже после криоконсервации и размораживания.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение № 075-15-2025-464 от 29 мая 2025 года.

ПАРАКРИННЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ КАК МЕХАНИЗМ СИНХРОНИЗАЦИИ ОТВЕТА ТКАНЕЙ НА СИСТЕМНЫЕ СИГНАЛЫ

Кулебякин К.Ю.*, Ефименко А.Ю., Кулебякина М.А., Ткачук В.А., Воронцова М.В.

Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1

*e-mail: kulebyakinky@my.msu.ru

Ключевые слова: мезенхимные стволовые клетки, паракринная сигнализация, внеклеточные везикулы

Регенеративная медицина рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений современной биомедицины. Накопление знаний о роли стволовых клеток в физиологическом обновлении и регенерации

тканей, наряду со значительными достижениями в области культивирования, анализа клеток и тканевых структур, создало основу для развития клеточной терапии и тканевой инженерии. Однако большинство клинических исследований, основанных на прямом введении клеток или трансплантации выращенных тканевых конструкций, не продемонстрировали ожидаемой эффективности.

Это обусловило существенную трансформацию концепции регенеративной медицины: от прямого восстановления или замещения повреждённых тканей и органов к разработке подходов, способных активировать и направленно модулировать эндогенные механизмы репарации. В связи с этим особую актуальность приобретают исследования процессов обновления и восстановления тканей, направленные на выявление клеточных и молекулярных механизмов регенерации, а также поиск способов их регуляции. Таким образом, современная регенеративная медицина в первую очередь ориентирована на управление механизмами поддержания тканевого гомеостаза, обновления и репарации, лежащими в основе нормального функционирования органов и тканей.

Ключевую роль в координации процессов обновления и регенерации в организме человека играют механизмы паракринной сигнализации. Паракринные сигналы обеспечивают интеграцию системных регуляторных воздействий, отражающих функциональное состояние и потребности организма, с активностью локальных клеточных популяций, включая тканевые стволовые клетки. Важное место в этой системе занимают мезенхимные стромальные клетки (МСК), способные воспринимать системные сигналы и в ответ секретировать широкий спектр биологически активных молекул, включая белковые факторы, липидные медиаторы и микроРНК. Эти факторы могут участвовать в мобилизации клеток-предшественников, регуляции воспалительной реакции, ангиогенезе, ремоделировании внеклеточного матрикса и восстановлении структуры ткани. Совместно, данные паракринные сигналы осуществляют эффективную синхронизацию ответов на изменение состояния организма со стороны всех клеток ткани.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 25-75-30005.

ИММОРТАЛИЗОВАННЫЕ МЕЗЕНХИМНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ОБЛАДАЮТ ИЗМЕНЕННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ГОМЕОСТАТИЧЕСКОМУ РЕГУЛЯТОРУ ОБНОВЛЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ

Кулебякина М.А.*, Смажило К.Ю., Усачёв В.А.

Факультет фундаментальной медицины, Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1

*e-mail: m.a.kulebyakina@gmail.com

Ключевые слова: иммортализованные мезенхимные стромальные клетки, ПТГ, дифференцировка, кальциевая сигнализация

Применение иммортализованных клеточных линий мезенхимных стромальных клеток (МСК) вместо первичных культур МСК обладает рядом преимуществ, однако свойства клеточных линий, в частности, их ответ на гормональные стимулы, могут отличаться от свойств исходных культур. Ранее нами было показано, что иммортализованная линия мезенхимных стромальных клеток жировой ткани ASC52Telo обладает сниженной чувствительностью к инсулину по сравнению с первичными МСК. Целью работы было сравнить сигнальные и дифференцировочные ответы на паратиреоидный гормон (ПТГ) — основной проостеогенный стимул и регулятор обновления костной ткани — у клеток линии ASC52Telo и первичных культур МСК жировой ткани.

Кальциевый ответ клеток на добавление ПТГ регистрировали методом флуоресцентной микроскопии; эффективность дифференцировки МСК в остеогенном и в адипогенном направлениях оценивали в стандартных *in vitro* моделях с окрашиванием ализариновым красным и NileRed соответственно.

Доля клеток, отвечающих на ПТГ повышением внутриклеточного кальция, составила около 10-15% как в линии ASC52Telo, так и в первичных МСК. Однако характер ответов существенно различался: в линии ASC52Telo доля цАМФ-зависимых ответов оказалась снижена почти вдвое (17,5% против 33,1%), а доля фосфоинозитид-зависимых ответов повышена (82,5% против 66,9%) по сравнению с первичными МСК. ПТГ подавлял остеогенную дифференцировку и усиливал адипогенную дифференцировку клеток ASC52Telo, что противоположно его проостеогенному и антиадипогенному действию на первичные МСК. Выявленные отличия указывают на ограничения применимости линии ASC52Telo в качестве эквивалента первичных МСК жировой ткани для разработки подходов к терапии костных дефектов и для исследований в области регенерации костной ткани.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЭКСПРЕССИИ CD90 В КУЛЬТУРЕ МИОГЕННЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПОПЕРЕЧНОПОЛОСАТОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ЧЕЛОВЕКА

Кулинич С.С.*, Зафранская М.М., Гаин Ю.М.

Белорусский государственный медицинский университет
220116, Республика Беларусь, Минск, пр-т Дзержинского, д. 83
*e-mail: ksv010613@gmail.com

Ключевые слова: субпопуляции миогенных стволовых клеток, фенотипическая гетерогенность

В последние годы в качестве важного маркера функциональной неоднородности миогенных стволовых клеток (МгСК) рассматривается гликопротеин CD90 (Thy-1), экспрессия которого определяет динамику активации и пролиферации клеток при регенерации скелетных мышц. Целью исследования являлась оценка гетерогенности экспрессии мембранного антигена CD90 МгСК человека *in vitro*.

Первичную фракцию МгСК изолировали из образцов *m. obliquus externus abdominis* ($n = 5$) путем последовательной ферментативной диссоциации (0,25% коллагеназа IA, 0,6% диспаза). Очистку клеточной популяции от сопутствующих фибробластов осуществляли методом дифференциальной адгезии (pre-plating). Отобранные клетки культивировали на коллагене I типа, а для индукции дифференцировки переводили на среду с 2% лошадиной сывороткой. Анализ мембранного фенотипа клеток (маркеры CD56 и CD90) выполняли на проточном цитометре FC500 (Beckman Coulter). Межгрупповые различия верифицировали с помощью критериев Уилкоксона и Манна — Уитни при уровне значимости $p < 0,05$.

В первичной культуре МгСК ($CD56^+$-клетки) выявлены две субпопуляции клеток: $CD56^+CD90^-$ (40%) и $CD56^+CD90^+$ (60%). При последующем субкультивировании (p1) зафиксировано смещение их соотношения до 26 и 74% соответственно. Активация индуцированной миогенной дифференцировки МгСК (p1) сопровождалась еще более выраженным снижением количества $CD56^+CD90^-$-клеток до 11% ($p < 0,05$).

Выявленная неоднородность состава МгСК может указывать на различия их функциональных свойств. Необходимо дальнейшее комплексное исследование свойств выявленных субпопуляций для патогенетически обоснованного применения миогенных клеточных технологий в клинической практике.

ИЗУЧЕНИЕ РАБОТЫ NA^+/CA^{2+} ОБМЕННИКА NCLX В СЕНЕСЦЕНТНЫХ НЕРВНЫХ КЛЕТКАХ

Куницына А.Е.*, Хайтин А.М.

Южный федеральный университет, Научно-исследовательский институт физической и органической химии, Лаборатория молекулярной нейробиологии
344090, Ростов-на-Дону, пр. Стачки, д. 194/2
*e-mail: akunicyna@sfedu.ru

Ключевые слова: нейродегенерация, сенесцентность, старение, NCLX, митохондрии, кальциевый гомеостаз

Клеточная сенесцентность зачастую бывает тесно связана с нарушением работы митохондрий и развитием ионного дисбаланса, негативно влияющего на жизнедеятельность клетки в целом. Митохондриальный обменник NCLX задействован в транспорте Ca^{2+} из митохондрий и является важным компонентом поддержания ионного гомеостаза и кальциевого сигналинга.

Исследование проводилось на обычных и дифференцированных клетках SH-SY5Y. Сенесцентные клетки получали путем инкубации с 300 μM H_2O_2 в течение 24 часов. Уровень и экспрессию NCLX изучали методами ИГХ и ПЦР-анализа, уровень и распределение маркеров сенесцентности p16, p21 и p53 — методом ИГХ, а уровень Ca^{2+} — микроскопией с применением флуоресцентных индикаторов X-Rhod-1 и Fluo-4. Также оценивали жизнеспособность клеток методом МТТ-анализа. Влияние активности обменника на состояние клеток изучали при помощи добавления к культуре активатора NCLX Bay-60755 и ингибитора CGP37157.

Инкубация SH-SY5Y с H_2O_2 привела к увеличению уровней p21 (53% и 39% в цитоплазме и ядре) и p53 (55% в ядре) в клетках. В дифференцированной культуре сигнал p16 повышался более, чем в два раза. Таким образом подтверждается получение сенесцентных клеток в выбранной нами модели.

Уровень NCLX достоверно повышался после инкубации с перекисью, что согласуется и с результатами ПЦР-анализа, согласно которым экспрессия гена *NCLX* (*Slc8a1*) возрастала на 25% по сравнению с контролем.

Добавление модуляторов активности NCLX приводило к значительному снижению сигнала p16 и p21 в сенесцентных клетках вплоть до уровня контроля (в случае p21). Результаты МТТ-анализа показали, что оба модулятора привели к повышению жизнеспособности сенесцентных клеток, а наилучший результат наблюдался у ингибитора NCLX CGP37157 (увеличение на 35%).

Исследование уровня цитозольного (cCa^{2+}) и митохондриального Ca^{2+} (mCa^{2+}) в сенесцентной SH-SY5Y показало, что в то время как уровень mCa^{2+} достоверно повышался, у cCa^{2+} изменений не наблюдалось. Добавление обоих модуляторов значительно снижало уровень Ca^{2+} в митохондриях и цитозоле до уровня контроля.

Таким образом, обменник NCLX является потенциальной целью для изучения в контексте клеточного старения и возможной мишенью для противовозрастной и нейропротекторной терапии.

Финансирование: Российский научный фонд, номер гранта 25-25-00452.

ОСТЕОГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ PCL-МАТРИЦ С ИОНАМИ CA^{2+} И MG^{2+}: *IN VITRO* ИССЛЕДОВАНИЕ

Куркова К.И.[1*], Риппинен Д.В.[1], Дейнеко Д.В.[2], Гольдберг М.А.[3], Соловьева А.О.[1]

[1] Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Института цитологии и генетики СО РАН
630117, Новосибирск, Арбузова, д. 6

[2] Химический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1

[3] Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова РАН
119334, Москва, Ленинский пр-т, д. 49

*e-mail: Kurkova_Kristina2000@mail.ru

Ключевые слова: поликапролактон (PCL), кальций, магний, костный морфогенетический белок (BMP-2)

Использование материалов на основе магния и кальция, естественных компонентов костной ткани, обеспечивает двойной эффект: стимуляцию остеогенеза и подавление резорбции. Кальций входит в состав гидроксиапатита, придавая кости механическую прочность, тогда как магний регулирует минеральный обмен, активность остеогенных клеток и кристаллизацию матрикса. Данный подход обеспечивает безопасную и эффективную регенерацию, имитируя естественные процессы восстановления кости. Иммерсионная модификация поверхностей в $(NH_4)_2HPO_4$ с последующей обработкой $Ca(NO_3)_2$ и $Mg(NO_3)_2$ может приводит к улучшению механических характеристик материала и повышению адгезии и пролиферации остеогенных клеток.

Для оценки биологических свойств мезенхимальных стромальных клеток (МСК) человека использовали электроформованные волокна поликапролактона (PCL), модифицированные биоактивными фосфатами — $Ca_3(PO_4)_2$, $Ca_{1.5}Mg_{1.5}(PO_4)_2$ и $Mg_3(PO_4)_2$. Нанесение проводили двумя методами: прямым (образцы PCL/Ca^{2+}-П, PCL/$Ca^{2+}Mg^{2+}$-П, PCL/Mg^{2+}-П) и обратным (PCL/Ca^{2+}-О, PCL/$Ca^{2+}Mg^{2+}$-О, PCL/Mg^{2+}-О) осаждением Контроль — PCL с иммобилизованным BMP-2, обладающий высоким остеоиндуктивным потенциалом.

Максимальное количество клеток (179 ± 31) и пролиферативная активность (13 ± 3%) зафиксированы на PCL/Mg^{2+}-О, превышая контроль (165 ± 18 и 8 ± 2%, $p \leqslant 0{,}05$). Через 7 суток число клеток на PCL/Mg^{2+}-О возросло вдвое (373 ± 28) против незначительного роста в контроле (172 ± 8, $p \leqslant 0{,}05$). СЭМ выявила морфологические изменения поверхности PCL/Mg^{2+}-О — формирование новой микроструктуры после обработки $(NH_4)_2HPO_4$ и $Mg(NO_3)_2$.

В ходе эксперимента установлено, что магнийсодержащий материал (PCL/Mg^{2+}-О) превосходит по эффективности как кальцийсодержащие аналоги, так и контрольный образец с BMP-2. Разработанный подход может служить экономически целесообразной заменой BMP-2 при создании остеоиндуктивных материалов, позволяя избежать рисков гиперстимуляции и снизить себестоимость продукции.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ, номер темы FWNR-2025-0016.

ВЛИЯНИЕ ГЕОМЕТРИИ КАМЕРЫ *EX OVO* НА МОРФОГЕНЕЗ СОСУДИСТОЙ СЕТИ *AREA VASCULOSA*

Кучербаева А.Г.*, Мун В.В., Васильева А.А., Егорова Т.В.

Институт физики, технологии и информационных систем
ФГБОУ ВО «Московский педагогический государственный университет»
119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 29/7, стр. 1

*e-mail: alla.kucherbaeva@gmail.com

Ключевые слова: ангиогенез, *area vasculosa*, механотрансдукция, *ex ovo*, геометрия камеры

Кровеносные сосуды воспринимают химические и физические сигналы, адаптируя функции к локальным условиям. Чтобы изучить влияние физических стимулов на ангиогенез, удобна модель сосудистой части желточного мешка куриного эмбриона — *area vasculosa* (AV). Известно, что натяжение желточной мембраны, покрывающей эмбрион и желточный мешок, влияет на морфогенез раннего эмбриона (Kunz et al., 2023). Однако неизвестно, может ли локальное перераспределение этого натяжения воздействовать на развитие сосудов AV. Цель работы — оценить влияние геометрии камер *ex ovo* на морфологию сосудистой сети AV.

Камеры круглого, квадратного и каплевидного сечения площадью 25 см² изготовили из биосовместимого пластика. Эмбрионы линии Cobb-500 на стадии HH20 культивировали 72 ч при 37,5 °C и влажности 65%; для каждой формы исследовали не менее четырёх эмбрионов. В Fiji и AngioTool 2.0 определяли площадь сосудов, число ветвлений, лакунарность и индекс упорядоченности ветвления (VBC; Guidolin et al., 2004). Распределение ветвлений оценивали методом Шолля, а зоны вероятного повышения натяжения — на основе закона Лапласа.

Пилотная серия экспериментов показала, что индекс VBC возрастал при сравнении круглой камеры с каплевидной (p = 0,115) и квадратной (p = 0,091), что на уровне тенденции указывает на снижение упорядоченности ветвления. В областях AV квадратных и каплевидных камер предварительно отмечены рост лакунарности, уменьшение площади сосудов и числа ветвлений. В квадратной камере отмечено достоверное снижение площади сосудов (23,534 ± 0,436 против 25,069 ± 0,436; p = 0,0471). Анализ Шолля показал тенденцию к большему ветвлению у стенок, чем у углов камер, что предварительно согласуется с повышением напряжений вблизи углов.

Для предварительной оценки механочувствительности AV проанализированы открытые данные РНК-секвенирования единичных клеток желточного мешка (Wu et al., 2026). В 52% эндотелиальных клеток одновременно выявлены транскрипты PECAM-1, VE-кадгерина и VEGFR2, а анализ CellChat показал предполагаемую коммуникацию эндотелия с предшественниками муральных клеток по путям механотрансдукции.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 26-12-00514.

УНИВЕРСАЛЬНАЯ ПРОГРАММА ОСТЕОГЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК АССОЦИИРОВАНА С ВНЕКЛЕТОЧНЫМ МАТРИКСОМ

Кучур П.Д.*, Лобов А.А., Малашичева А.Б.

Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4

*e-mail: kuchurp@incras.ru

Ключевые слова: МСК, остеогенная дифференцировка, внеклеточный матрикс, мультиомиксный анализ

Остеогенная дифференцировка мезенхимных стромальных клеток (МСК) сопровождается формированием костного микроокружения, в котором внеклеточный матрикс (ВКМ) выполняет как структурную, так и регуляторную функцию. Изменение состава и организации ВКМ обеспечивает создание подходящего микроокружения для дифференцировки клеток, влияет на клеточную адгезию и взаимодействие клеток с окружающей тканью, а на поздних этапах создает основу для минерализации.

В настоящее исследование были включены первичные культуры МСК человека, полученные из шести источников: костной ткани, жировой ткани, желе Уортона, пульпы зуба, периодонтальной связки и десны.

Для каждого типа клеток анализировали состояние до индукции и на 10-е сутки остеогенной дифференцировки. Для мультиомиксного анализа использовали транскриптомные и протеомные данные, полученные от одних и тех же экспериментальных образцов.

Анализ дифференциально экспрессированных генов и белков показал, что перестройка ВКМ является одним из наиболее устойчивых компонентов остеогенной дифференцировки МСК. Независимо от источника клеток после индукции остеогенеза активировались функциональные программы, связанные с организацией и ремоделированием ВКМ, усилением синтеза коллагенов и формированием компонентов костного матрикса. Данные изменения выявлялись при сопоставлении различных уровней регуляции (транскриптом, протеом) и указывают на наличие системной перестройки в ходе приобретения остеогенного фенотипа. В отличие от представления о матриксе как о конечном продукте активности дифференцированных остеогенных клеток, полученные результаты позволяют рассматривать его перестройку как составную часть самой программы дифференцировки.

В настоящем исследовании мы характеризуем универсальную программу ремоделирования ВКМ как совокупность процессов организации матрикса, клеточной адгезии и перестройки тканевого микроокружения. При этом отмечаем, что отдельные типы клеток реализуют общую программу ВКМ с различной степенью выраженности и через дополнительные специфические механизмы. Полученные результаты позволяют рассматривать внеклеточный матрикс как динамический компонент остеогенной программы.

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (РНФ) № 26-15-00280.

ФОТОХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ КОЛЛАГЕНОВЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ РИБОФЛАВИНОМ ДЛЯ СОЗДАНИЯ БИОСОВМЕСТИМЫХ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ

Лапина Е.С.[1]*, Чернета А.Е.[1], Соловьёв Д.А.[1,2], Полянина А.О.[1,3], Александер-Синклер Э.И.[1]

[1] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
[2] Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого
195251, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 29
[3] Санкт-Петербургский государственный университет
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

*e-mail: kathie.lap@yandex.ru

Ключевые слова: гидрогелиевые коллагеновые раневые покрытия, биосовместимость, рибофлавин, эквиваленты кожи

Коллагеновые гидрогели (КГ) являются перспективной основой биоактивных раневых покрытий (РП) благодаря биосовместимости, способности имитировать внеклеточный матрикс и возможности включения клеток. Вместе с тем низкая плотность и высокая скорость биодеградации КГ ограничивают длительность их функционирования в области раны. Одним из подходов к решению этой проблемы является фотохимическое сшивание КГ рибофлавином под действием УФ-излучения. Целью работы было определение условий фотохимической модификации КГ рибофлавином, обеспечивающих повышение их устойчивости к ферментативной деградации при сохранении биосовместимости, а также оценка возможности применения модифицированных КГ в составе клеточных и двукомпонентных РП.

КГ на основе коллагена I типа сшивали растворами рибофлавина различных концентраций под действием УФ излучения. В работе оценивали влияние типа излучения, времени экспозиции и состава растворителя на устойчивость гидрогелей к ферментативной деградации. Биосовместимость с дермальными фибробластами (ДФ) и кератиноцитами (КЦ) человека оценивали *in vitro*, используя метод экстракции. Дополнительно исследовали биосовместимость модифицированных бесклеточных КГ с тканеинженерным биомедицинским РП (ТБРП) «Эквивалент Дермальный, ЭД», а также влияние сшивания рибофлавином КГ на клетки, культивируемые внутри него. Биосовместимость оценивали по влиянию материалов на жизнеспособность клеток методом МТТ.

Установлено, что оптимальными условиями модификации являются 15-минутная экспозиция по действием УФ-А и использование 0,01% рибофлавина в 0,9% NaCl. Модифицированные бесклеточные КГ сохраняли биосовместимость. На основе полученных данных разработан прототип двукомпонентного РП, сочетающий модифицированный бесклеточный КГ и КГ, содержащий клетки (ТБРП «Эквивалент Дермальный, ЭД»), который позволяет увеличить длительность сохранения покрытия в области раны. Включение рибофлавина

в состав КГ, содержащего клетки кожи, и последующее облучение УФ-А приводило к частичной гибели клеток, при этом была установлена зависимость от количества добавляемого рибофлавина и времени облучения.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания № FMFU-2026-0012.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ МИТОТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЩЕЙ КИШКИ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ИМПУЛЬСОВ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Лапшина О.А.*

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского,
Медицинский университет Петровского
117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

*e-mail: 89803438178soa@mail.ru

Ключевые слова: электромагнитное поле, митотическая активность, пролиферация, недифференцированные эпителиоциты крипт

Экспериментальная модель эквивалентная условиям работы персонала обслуживающего испытательные установки по выявлению воздействующих импульсов электромагнитных полей (иЭМП) была выполнена на 351 лабораторной крысе-самце в течение 5, 7 и 10 месяцев. Плотность наведенных токов (ПНТ) в теле животных, сопоставимая с уровнями токов в теле человека при его профессиональной деятельности, составила 0,37; 0,7; 0,8 и 2,7 кА/м^2 с периодичностью 50, 100 и 500 импульсов в неделю (И/н) независимо от их дробности ультракороткой длительностью 15–40 нсек.

Динамику обновления эпителия слизистой оболочки тощей кишки оценивали по митотической активности недифференцированных эпителиоцитов, путем подсчета делящихся клеток двадцати продольных крипт с микропрепарата каждого животного, при окраске гематоксилином (×400).

В ходе проведенного исследования в большинстве случаев наблюдалось достоверное снижение интенсивности пролиферации недифференцированных эпителиоцитов крипт в хронодинамике и как следствие замедление обновления эпителиального пласта слизистой, зависящее от периодичности И/н и ПНТ. Минимальные достоверные значения относительно показателей контрольной группы регистрировались спустя 10 месяцев воздействия при ПНТ 0,8 кА/м^2 и 50 И/н 1,86 ± 0,18 ($p < 0,05$) и ПНТ 2,7 кА/м^2 и 100 И/н 1,95 ± 0,10 ($p < 0,05$). При этом их митотическая активность достоверно возрастала спустя 7 и 10 месяцев воздействия с избирательностью к параметрам иЭМП. При ПНТ 0,37 кА/м^2 с периодичностью 50 И/н 3,24 ± 0,24 ($p < 0,05$) и ПНТ 0,7 кА/м^2 и 500 И/н 3,22 ± 0,14 ($p < 0,05$) через 7 месяцев воздействия; при ПНТ 0,8 кА/м^2 и 100 И/н 3,55 ± 0,19 ($p < 0,05$) через 10 месяцев.

Выявленная динамика показателей пролиферации недифференцированных эпителиоцитов крипт демонстрирует адаптационно-компенсаторную реакцию слизистой оболочки тощей кишки, обеспечивая процессы регенерации эпителия в ответ на внешнее воздействие повреждающего фактора.

СИСТЕМНОЕ ВЛИЯНИЕ ИНЪЕКЦИОННОГО АЛЛОГЕННОГО БИОМАТЕРИАЛА НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ ОРГАНОВ ПОСЛЕ ВЫНУЖДЕННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Лебедева А.И.*, Мусина Л.А., Шангина О.Р., Хакимов А.Р.

Башкирский государственный медицинский университет,
Всероссийский центр глазной и пластической хирургии
450075, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 67/1

*e-mail: jeol02@mail.ru

Ключевые слова: аллотрансплантат, вынужденная физическая нагрузка, скелетная мышца, миокард, неокортекс

Интенсивные физические нагрузки провоцируют деструктивные изменения в опорно-двигательном аппарате, сердечно-легочной системе, влияют на иммунный статус и психоэмоциональную неустойчивость организма.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

Цель: анализ структурно изменений мышц конечностей, моторной коры полушарий головного мозга, миокарда и лимфатических узлов в условиях экспериментального стресса и введения диспергированного аллогенного биоматериала (АБ), производимого на основе экстрацеллюлярного матрикса. Взрослым крысам самцам линии Wistar (n = 80). В качестве нагрузочного теста применялся тест Порсолта в модификации: принудительное плавание с отягощением в течение 30 суток. Затем животным I опытной группы осуществляли инъекции суспензии АБ в мышцы передних и задних конечностей; во II опытной группе АБ вводили в биологически активные точки. Контрольным животным вводили физ. раствор в аналогичные зоны. После окончания плавательного теста через 5 и 21 сутки определяли толерантную нагрузку, ЭКГ, проводили морфологические исследования головного мозга, сердца, мышц задних конечностей, паховых лимфоузлов и статистическую обработку. В результате длительного плавания развивалась анаэробная гипоксия тканей, приведшая к склерозу скелетной мускулатуры на фоне выраженного воспаления. В миокарде обнаруживались признаки нарушения микроциркуляции, очаговый миоцитолиз, кардиосклероз, брадикардия. В неокортексе выявлялась дезорганизация слоев нейроцитов, отёк, редукция синапсов, глиоз.

Введение АБ приводило к раннему рабдомиогенезу, купированию воспалительного процесса в скелетной мускулатуре, активации миосателлитоцитов. Деградация АБ осуществлялась макрофагами CD206. В неокортексе нормализовалась цитоархитектоника, ингибирование глиоза и хроматолиза, восстановление микроциркуляции, синаптогенез, количество $Bcl2^+$ и $CD68^+$ клеток достоверно возрастали. Причем акупунктурное введение АБ оказывало более выраженный эффект на неокортекс, чем внутримышечное. Отмечалась реактивная гипертрофия лимфатических узлов за счет увеличения количества фолликулов, герминативных центров, фолликулярного коэффициента. Морфогистологическая картина миокарда восстанавливалась, признаки аритмических нарушений отсутствовали. Толерантность к физической нагрузке увеличивалась.

ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЯЗВ РОГОВИЦЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА ДЛЯ КЕРАТОПЛАСТИКИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Лебедева А.И.*, Кадыров Р.З., Оренбуркина О.И., Юсупова Г.И., Мусина Л.А., Шангина О.Р.

Башкирский государственный медицинский университет,
Всероссийский центр глазной и пластической хирургии
450075, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 67/1

*e-mail: jeol02@mail.ru

Ключевые слова: аллотрансплантат, кератопластика, роговица, бактериальная язва, регенерация

Среди патологий роговицы язвы и кератиты составляют от 47 до 70%. При неэффективности консервативной терапии или угрозе перфорации роговицы прибегают к хирургическим методам. Цель исследования — оценка эффективности заживления язвы роговицы с применением аллогенного трансплантата (АТ) для послойной кератопластики. Для эксперимента использовали 18 кроликов породы Шиншилла. АТ был изготовлен из гиалинового хряща дистального эпифиза бедренной кости кролика. Бактериальная язва роговицы была создана на основе модели экспериментальной язвы Аль Рашида З.Ж. и Лордкипанидзе М.М. В опытной группе животных в дефект роговицы помещали АТ, который сверху покрывали аутоконъюнктивальным лоскутом и фиксировали узловыми швами. В контрольной группе проводили аналогичную операцию, но без применения АТ. После чего в обеих группах проводили антибактериальную терапию. Выводили кроликов из эксперимента через 14, 30 и 60 суток и проводили биомикроскопию, морфологические, морфометрические исследования.

В результате в опытной группе выявлялись признаки резорбции АТ макрофагами, наблюдалось снижение клеточной воспалительной инфильтрации. Происходило замещение АТ грануляционной тканью, которая со временем трансформировалась в плотную оформленную волокнистую соединительную ткань с восстановлением роговичных пластин. В строме присутствовали эластические волокна, в отличие от контрольной. Восстанавливался эпителиальный покров. К окончанию эксперимента место операции практически не определялось, структура роговицы восстанавливалась. Наблюдался прозрачный регенерат роговицы, кровеносные сосуды отсутствовали, воспалительной инфильтрации не выявлено. В контрольной группе сохранялась воспалительная инфильтрация, помутнение роговицы, прорастание кровеносных сосудов, формировалось бельмо. Толщина роговицы кролика на всем протяжении эксперимента в опытной группе была достоверно ниже, чем в соответствующей контрольной (p = 0,0076). Следовательно, АТ для кератопластики способствует ускорению и эффективности заживления, а его продукты биодеградации влияют на ремоделирование основного вещества роговицы, нивелирование воспалительно-клеточной инфильтрации, снижение отека. АТ является полноценным биомиметиком, отвечающим требованиям биосовместимости.

РОССИЙСКИЙ АЛЛОГЕННЫЙ ФИБРИНОВЫЙ КЛЕЙ «FIBRINNECT» — ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, БИОСОВМЕСТИМОСТЬ И РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ НА МОДЕЛИ *IN VIVO*

Левичева Е.А.*, Тимофеева Л.Б., Линькова Д.Д., Рубцова Ю.П., Рябков М.Г., Зарубенко П.А., Фарафонтова Е.А., Алейник Д.Я., Чарыкова И.Н., Егорихина М.Н.

Приволжский исследовательский медицинский университет
603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1
*e-mail: kate.lekat@yandex.ru

Ключевые слова: фибриновый клей, фибриноген, тромбин, биосовместимость, кровотечение, гемостаз

Фибриновый клей — гемостатический адгезив на основе фибриногена и тромбина, имитирующий заключительные стадии каскада коагуляции. Фибриновый клей широко используется в клинической практике как эффективный инструмент остановки кровотечений при хирургических вмешательствах.

После ухода иностранных фибриновых клеев с российского рынка, и учитывая отсутствие российских аналогов, в ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России была начата разработка технологии получения фибринового клея. К 2025 году была создана оригинальная лабораторная технология получения российского аллогенного фибринового клея «FibriNNect». Одним из важнейших этапов в разработке продуктов медицинского применения является подтверждение их эффективности и биосовместимости.

Целью настоящего исследования стала оценка биологических свойств фибринового клея «FibriNNect» — биосовместимости, гемостатических свойств и регенеративного потенциала на модели малых лабораторных животных.

Исследование на биосовместимость фибринового клея проводили в соответствии с рекомендациями ГОСТ ISO 10993-6-2021 на малых лабораторных животных — крысах стока Wistar (30 шт). В результате исследования было показано отсутствие выраженной воспалительной реакции на образцы, как при макроскопическом наблюдении, так и проведении гистологического исследования. Установлено, что имплантат из фибринового клея полностью замещался соединительной тканью к 14 суткам.

Оценку гемостатических свойств фибринового клея «FibriNNect» проводили на модели краевой резекции 30% печени у крыс стока Wistar (60 шт) с остановкой возникающего кровотечения за счет применения фибринового клея. В результате исследования показана 100% выживаемость животных. При использовании фибринового клея установлено, что гемостатический препарат позволяет эффективно останавливать обильное паренхиматозное кровотечение, и может способствовать регенерации тканей печени в зоне резекции.

В результате проведенных исследований показано, что фибриновый клей «FibriNNect» обладает высокой биосовместимостью, выраженным гемостатическим и регенеративным эффектом.

Работа выполнена при поддержке программы «Приоритет-2030» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

ИЕРАРХИЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Лемещенко В.В.*

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского
295007, Республика Крым, Симферополь, пр-т Вернадского, д. 4
*e-mail: lemeshenko@mail.ru

Ключевые слова: организм, иерархическая организация, уровни организации

Организм представляет собой иерархическую организацию — устойчивую систему с фиксированным числом уровней и фиксированными связями соподчинения, где каждый вышестоящий уровень детерминирует допустимые диапазоны состояний и динамики нижестоящих, а нижестоящие уровни выступают субстратной основой вышестоящего, обеспечивая материальную реализацию его функций. В онтогенезе организма иерархическая организация разворачивается как последовательность уровней структурной организации. Каждый уровень иерархической организации возникает в результате предшествующего акта иерархического синтеза, где две или более организаций одного уровня через транзиторный мета-уровень

консолидируются в организацию более высокого уровня с эмерджентными свойствами. Нисходящая детерминация проявляется в том, что организменный уровень задаёт границы функционирования системных, органных, тканевых, клеточных и молекулярных процессов, определяя допустимые режимы их активности, метаболические коридоры и пределы регуляторных реакций. Восходящее обеспечение заключается в том, что молекулярные, клеточные, тканевые и органные процессы обеспечивают субстратную реализацию функций целостного организма, поставляя энергию, строительные материалы, сигнальные молекулы и исполнительные механизмы. Переход в новое иерархическое состояние возможен только через фазу иерархического синтеза; прямая трансформация без транзиторного мета-уровня исключена. Организм как иерархическая организация содержит синтезирующие интерфейсы, которые в стационарном режиме поддерживают соподчинение уровней, обеспечивая обмен сигналами, веществом и энергией между уровнями. При определённых условиях (дестабилизация, появление избыточности, стрессовые воздействия) синтезирующие интерфейсы могут перейти в транзиторный режим и инициировать следующий цикл рекурсивной прогрессии, что лежит в основе адаптивных перестроек, репарации тканей и морфогенетических процессов в онтогенезе. Эмерджентные свойства организма как целостной системы (гомеостаз, адаптивность, саморегуляция, целостность реакций на внешние воздействия) не сводятся к свойствам отдельных органов, тканей или клеток и возникают только на организменном уровне иерархической организации.

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ СОМАТИЧЕСКИХ И РЕСПИРАТОРНЫХ СТРУКТУР У НОВОРОЖДЕННЫХ ПЕРЕПЕЛОВ

Лемещенко В.В.*, Кетрарь М.С

Институт «Агротехнологическая академия»,
Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского
295007, Республика Крым, Симферополь, пр-т Вернадского, д. 4

*e-mail: lemeshenko@mail.ru

Ключевые слова: перепел, лёгкие, постнатальный онтогенез, корреляционный анализ

У перепелов в раннем постнатальном онтогенезе отсутствуют количественные данные о сопряжённости роста соматических параметров и лёгких, а также о динамике интегрированности этих признаков в первые дни жизни, что не позволяет объективно оценить морфофункциональную зрелость их аппарата дыхания.

Цель — оценить морфогенез лёгких перепелов в первые трое суток после рождения на основе корреляционного анализа соматических и респираторных структур.

Исследовали динамику структурных изменений лёгких у птенцов перепела в возрасте 1 и 3 суток. Проведены соматометрия, макроморфометрия лёгких и гистоморфометрия парабронхов. Для оценки связей использовали корреляционный анализ и коэффициент интеграции.

У 1-дневных птенцов длина бедра коррелировала с длиной левого лёгкого (r = 0,89; p < 0,05) и его шириной (r = 0,76; p < 0,1). Длина плеча положительно связана с шириной правого лёгкого (r = 0,72; p < 0,1). Длина клюва сильно коррелировала с длиной правого лёгкого (r = 0,94; p < 0,01) и его шириной (r = 0,88; p < 0,05). Между длиной и шириной правого лёгкого корреляция составила r = 0,91 (p < 0,01). Диапазон индивидуальных корреляций у 1-дневных составил 0,12–0,94. У 3-дневных птенцов длина бедра коррелировала с шириной левого лёгкого (r = 0,99) и длиной правого (r = 0,95). Длина плеча — с шириной правого лёгкого (r = 0,99) и длиной левого (r = 0,91). Длина цевки — с шириной правого лёгкого (r = 0,98) и длиной левого (r = 0,89). Корреляции между длиной и шириной лёгких составили для левого r = 0,79, для правого r = 0,88. Диапазон корреляций у 3-дневных — 0,21–0,99. Длина лёгких у 3-дневных птенцов уменьшилась на 24–25%, ширина увеличилась на 4–7%, индекс уплощения вырос с 0,91 до 1,12–1,25, что отражает адаптацию формы лёгких к внеутробному дыханию. Коэффициент интеграции возрос с 0,58 до 0,69 (p < 0,05), что указывает на усиление морфофункциональной интеграции в первые трое суток. Диаметр парабронхов увеличился с 163,2 до 182,1 мкм (прирост 11,6%), толщина стенки уменьшилась с 12,45 до 11,26 мкм, диаметр атрий остался стабильным (22,4–22,5 мкм). Полученные количественные параметры могут служить нормативной морфологической базой для оценки зрелости и жизнеспособности перепелов в раннем постнатальном онтогенезе.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ КЛУБОЧКОВ НЕФРОНОВ КАК МАРКЕР ПОСТНАТАЛЬНОГО НЕФРОГЕНЕЗА У СУТОЧНЫХ ЦЫПЛЯТ

Лемещенко В.В.*, Хоменко Н.А.

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского,
Институт «Агротехнологическая академия»
295007, Республика Крым, Симферополь, пр-т Вернадского, д. 4

*e-mail: nik.xomach65@mail.ru

Ключевые слова: почка птиц, нефрон, клубочек, постнатальный онтогенез, морфометрия

Формирование почек у птиц продолжается в раннем постнатальном онтогенезе. У суточных цыплят в корковом слое сохраняются зоны нефрогенеза, где происходит образование новых нефронов. Количественные параметры клубочков на этом этапе не установлены, их связь с интегральными показателями развития почки не определена. Без этих данных невозможна оценка постнатального морфогенеза почечной паренхимы.

Цель исследования — оценить гетерогенность клубочков нефронов как маркер постнатального морфогенеза почек.

На гистологических срезах почек 12 цыплят русской белой породы измеряли диаметр клубочков коркового слоя (суммарно 120 измерений) и рассчитывали почечно-соматический индекс (ПСИ) как отношение суммы площадей почек к массе тела. Данные обработаны методами описательной статистики и корреляционного анализа.

Диаметр клубочков варьировал от 14,13 до 52,92 мкм, среднее значение составило 26,69 мкм при стандартном отклонении 6,92 мкм, коэффициент вариации — 25,9%. Асимметрия распределения +0,72, эксцесс +0,21. Распределение характеризовалось правосторонним сдвигом с концентрацией большинства измерений (71,7%) в диапазоне 22–30 мкм. На долю мелких клубочков (14–22 мкм) приходилось 22,5% наблюдений, крупных (30–53 мкм) — 5,8%. Индивидуальные средние диаметры клубочков варьировали от 22,30 до 33,31 мкм (M = 27,06 мкм; SD = 2,67 мкм; CV = 9,9%).

Корреляционный анализ выявил статистически значимую положительную взаимосвязь между индивидуальным средним диаметром клубочков и ПСИ: r = +0,771 (p < 0,01; n = 12). Коэффициент детерминации r^2 = 0,594. Коэффициент вариации ПСИ составил 19,7%.

Широкий диапазон диаметров клубочков и значительная доля мелких форм отражают продолжающийся нефрогенез в почках суточных цыплят. Выявленная корреляция между средним диаметром клубочков и ПСИ указывает на согласованное увеличение фильтрационных элементов и массы паренхимы в ходе постнатального развития. Более низкая вариабельность ПСИ по сравнению с диаметром клубочков, возможно, свидетельствует о том, что органный уровень интегрирует микроуровневую гетерогенность, характерную для продолжающегося морфогенеза. Полученные данные могут служить основой для оценки эффективности нефрогенеза при эмбриональных стрессах.

БИОКЕРАМИКА СО СЛОЖНЫМ ХИМИЧЕСКИМ СОСТАВОМ И МАКРОПОРИСТОЙ АРХИТЕКТУРОЙ ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Леонтьев Н.В.[1,2]*, Погольская Д.Д.[1], Голубчиков Д.О.[1,2], Мурашко А.М.[1,2], Дьячкова У.Д.[3], Ефименко А.Ю.[3], Филиппов Я.Ю.[2,4], Климашина Е.С.[1,2], Евдокимов П.В.[1,2], Путляев В.И.[1,2]

[1] Химический факультет,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

[2] Факультет наук о материалах,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

[3] Факультет фундаментальной медицины,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1

[4] Научно-исследовательский институт механики,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Мичуринский пр-т, д. 1

*e-mail: leontievnv@my.msu.ru

Ключевые слова: биокерамика, остеокондуктивность, остеоиндуктивность, стереолитографическая 3D-печать, резорбируемость, фосфат кальция

Регенеративный подход к реконструкции костной ткани рассматривает имплантат не как инертный заместитель объема, а как биодеградируемый матрикс, направляющий репаративный остеогенез и постепенно замещаемый новообразованной костью. От материала требуется сочетание скорости резорбции, согласованной с темпом ремоделирования кости, и остеоиндуктивности — способности инициировать дифференцировку клеток-предшественников в остеогенном направлении.

Предложен подход, объединяющий оба свойства в кальцийфосфатном керамическом материале за счет усложнения его химического состава: помимо кальция и фосфора в структуру вводится набор биологически активных элементов (Mg, Sr, Cu, Zn, Na, K, Si, Ge и др.), каждый из которых вовлечен в определенные процессы костеобразования. Присутствие большого числа таких элементов (до 15–20) позволяет стабилизировать полиморфные модификации с оптимальным уровнем резорбции и обеспечить целенаправленное поступление в организм биоактивных ионов, активирующих процессы регенерации костной ткани. Варьирование состава твердых растворов позволяет смещать pH продуктов гидролиза керамики к физиологическому диапазону (7,35–7,45), что направлено на снижение риска воспаления.

Пространство для прорастания ткани, сосудов и клеток создается стереолитографической 3D-печатью, обеспечивающей взаимосвязанную систему макропор заданной архитектуры, тем самым обуславливая повышенную остеокондуктивность имплантата.

В экспериментах *in vitro* керамика не проявляла цитотоксичности и с первых суток стимулировала пролиферацию фибробластов человека на протяжении всего срока наблюдения. Методом ИСП-МС определены концентрационно-временные профили высвобождения остеоиндуктивных ионов из керамики.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 22-19-00219-П.

ИММУНОЦИТОФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ КЛЕТОК В ЗОНЕ МЕХАНИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ НЕЙРОНАЛЬНОЙ СЕТИ И В НЕПОВРЕЖДЕННОЙ ЗОНЕ В НЕЙРОНАЛЬНОЙ КУЛЬТУРЕ ИЗ МОЗЖЕЧКА КРЫСЫ

Лисина О.Ю.*, Астахова А.И., Московцев А.А., Сурин А.М.

Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

*e-mail: anezi@yandex.ru

Ключевые слова: нейрональная культура, NeuN, GFAP, глутамат, кальций, астроцит, нейрит

В работе исследовали различия $[Ca^{2+}]i$ в соме клеток, заполняющих зону механического повреждения (ЗМП) монослоя нейрональной культуры, по сравнению с клетками, остающимися в неповрежденной области. Исследование выполнено на первичной культуре гранулярных клеток мозжечка крысы, которая более однородна по сравнению с культурами из других разделов мозга, состоит на ~90% из нейронов и ~10% из глиальных клеток [Bandeira et al., 2009]. Ранее при исследовании динамики репарации ЗМП первичных нейрональных культур нами было показано, что зарастание ЗМП начинается с протрузии в неё нейритов, вслед за которыми на 2–3-й день после механического повреждения в эту зону начинают диффундировать клетки из неповрежденной части культуры [Bakaeva et al., 2024]. По морфологическим признакам эти клетки можно отнести к нейронам. В данной работе, используя флуоресцентную микроскопию первичной нейрональной культуры, проверили, соответствуют ли нейронам Ca^{2+} сигналы и изменения митохондриального потенциала клеток, проникающих в ЗМП, при действии на культуру глутамата (Glu, 100 мкМ).

Также выполнена иммуноцитофлуоресцентная идентификация нейронов и астроцитов. Из 60 клеток, обнаруженных в ЗМП с морфологией нейронов, все демонстрировали положительную реакцию на нейрональный маркер NeuN. Из 40 клеток, содержавших маркер астроцитов GFAP, только 2 клетки были обнаружены в ЗМП, остальные находились в неповрежденных областях. Нейроны в ЗМП накапливали вдвое меньше митохондриального потенциал-чувствительного зонда TMRM, чем нейроны в неповрежденной области и имели значительно отличающуюся кинетику высвобождения TMRM при полной деполяризации митохондрий. Изменения $[Ca^{2+}]i$ в ответ на добавку Glu в нейронах в ЗМП и в неповрежденных областях значительно различались. Блокада глутаматных рецепторов NMDA-типа 2-кратным повышением внеклеточной $[Mg^{2+}]$ не влияла

на Glu-индуцированный рост $[Ca^{2+}]i$ в нейронах в ЗМП, но на 93 ± 5% снижало рост $[Ca^{2+}]i$ в нейронах в неповрежденной области. Следовательно, в культуре нейронов мозжечка репарация ЗМП осуществляется без участия астроцитов и происходит за счет проникновения из неповрежденной области нейронов, не чувствительных к ингибированию глутаматных рецепторов NMDA-типа.

Госзадание FGFU-2025-0004 и FGFU-2025-0008.

ВЛИЯНИЕ КОМПОНЕНТОВ УРОКИНАЗНОЙ СИСТЕМЫ НА БАЗАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ SASP В МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ

Логинова В.А.*, Чечехина Е.С., Дзреян В.А., Климович П.С.

Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1

*e-mail: veronika_log0904@mail.ru

Ключевые слова: клеточное старение, SASP, урокиназа, uPAR, мезенхимные стромальные клетки

Клеточное старение (сенесценция) — необратимая остановка пролиферации, сопровождающаяся перестройкой метаболизма, устойчивостью к апоптозу и формированием секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (SASP), в состав которого входят провоспалительные цитокины и хемокины. Накопление сенесцентных клеток рассматривается как одно из ключевых звеньев патогенеза возраст-ассоциированных заболеваний. Урокиназная система (uPA и её рецептор uPAR) участвует в ремоделировании внеклеточного матрикса, регуляции адгезии и миграции клеток, а также в передаче сигналов, сопряжённых с воспалительным ответом; имеются данные о вовлечённости её компонентов в формирование сенесцентного фенотипа.

Исходя из этого, мы оценили, предрасполагает ли само наличие или отсутствие компонентов урокиназной системы клетки к сенесцентному состоянию, проанализировав базальный уровень четырёх маркеров SASP. Первичные культуры мезенхимных стромальных клеток мыши трёх генотипов — дикого типа (WT), с нокаутом uPA и с нокаутом uPAR — культивировали в стандартных условиях на ранних пассажах, без индукции старения. Из клеток получали лизаты, в которых методом иммуноферментного анализа определяли IL-1α, IL-6, IFN-γ и MCP-1.

Средние значения составили: IL-6 — 633,89 (WT), 453,42 (uPA) и 771,49 (uPAR) пг/мл; IFN-γ — 339,27; 210,07 и 303,66 пг/мл; MCP-1 — 652,20; 458,51 и 717,28 пг/мл соответственно. Концентрации IL-1α во всех группах не превышали нижнего предела обнаружения набора и в анализ не включались. Таким образом, нокаут uPA сопровождался снижением всех трёх детектируемых маркеров относительно клеток дикого типа (на 28–38%), тогда как при нокауте uPAR уровни IL-6 и MCP-1 превышали значения WT (на 22% и 10%) при сопоставимом содержании IFN-γ.

Полученные результаты свидетельствуют о разнонаправленном вкладе компонентов урокиназной системы в базальный уровень маркеров SASP: делеция uPA снижает его, тогда как отсутствие uPAR ассоциировано с повышением IL-6 и MCP-1. Это указывает на опосредованное влияние урокиназной системы на предрасположенность мезенхимных стромальных клеток к развитию сенесцентного фенотипа и обосновывает дальнейшее исследование вовлеченных механизмов.

Данное исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 25-25-00632).

АНТИОКСИДАНТНЫЙ, АНТИАПОПТОТИЧЕСКИЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ЦИАНОБАКТЕРИИ *LEPTOLYNGBYA CF. ECTOCARPI*

Лыков А.П.*, Уваров И.П., Долгалев Е.К.

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии —
филиал Института цитологии и генетики СО РАН
630117, Новосибирск, ул. Арбузова, д. 6

*e-mail: aplykov2@mail.ru

Ключевые слова: цианобактерия, макрофаги, спленоциты, гепатоциты, энтероциты, апоптоз, цитокины

Цианобактерии в ходе фотосинтеза накапливают большое количество вторичных метаболитов, включая фикобилипротеины (фикоцианин, аллофикоцианин, фикоэритрин). Используя феномен «хроматической акклиматизации», можно способствовать накоплению фикобилипротеинов и других биологически активных молекул. Целью исследования стало изучение накопительных свойств цианобактерии *Leptolyngbya cf. ectocarpi* и оценка эффектов вторичных метаболитов на функциональные свойства иммунокомпетентных клеток (макрофаги, лимфоциты), гепатоциты и энтероциты мышей с токсическим гепатитом или воспалительным заболеванием кишечника. Изменяя интенсивность и спектр освещения (27 и 85 Вт/м^2, люминесцентную и светодиодную лампу) модулировали «хроматическую акклиматизацию» цианобактерии. Из сырой биомассы заморозкой/оттаиванием получали экстракт, оценивали его антиоксидантный потенциал, влияние на функциональные свойства иммуноцитов, гепатоцитов и энтероцитов мышей (апоптоз/некроз, цитокины), а в крови количество лейкоцитов, уровень трансаминаз и общего билирубина. Показано, что увеличение интенсивности освещения и сдвиг спектра света в сторону красного значимо увеличивает прирост биомассы цианобактерии, накопление фикоэритрина, белков и жиров. Показан дозозависимый антиоксиднатный потенциал экстракта цианобактерии с помощью набора из ABTS и метмиоглобина. Введение мышам с алкогольным гепатитом или декстран сульфат натрия — индуцированным колитом способствовало снижению количества лейкоцитов в крови, а при колите — снижению IL-1β, TNF-α и приросту уровня IL-10 по сравнению с контролем. В группе мышей с токсическим гепатитом цианобактерия значимо снижала уровни АлАт, АсАт и общего билирубина. Экстракт цианобактерии уменьшал долю клеток (перитонеальных макрофагов, спленоцитов, гепатоцитов и энтероцитов) в апоптозе. Полученные результаты исследования указывают на цитопротекторное действие вторичных метаболитов цианобактерии, что можно использовать в терапевтических целях.

ПЛАТФОРМА НА ОСНОВЕ ИПСК ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ И НАПРАВЛЕННОГО РЕДАКТИРОВАНИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

Лядова И.В.[1*], Буторина Н.Н.[1], Кузяева В.И.[1], Шевелева О.Н.[1], Жанин И.С.[2], Коняшин М.В.[2], Курбатова О.В.[2], Мовсисян Г.Б.[2], Петричук С.В.[2], Потапов А.С.[2], Пушков А.А.[2], Меркулова Е.В.[3], Райкина Е.В.[3], Григорьева Е.В[4], Медведев С.П.[4]

[1] Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26, стр. 1
[2] Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей
119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр. 1
[3] Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева
117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1
[4] Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН
630090, Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, д. 10

*e-mail: ivlyadova@mail.ru

Ключевые слова: ИПСК, гемопоэз, макрофаги, нейтрофилы, IFN-γ, болезнь Гоше

Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК) — перспективный источник к генерации различных типов клеток. Одно из динамично развивающихся направлений — гемопоэтическая дифференцировка ИПСК.

Цель работы — разработка платформы миелоидной дифференцировки ИПСК, анализ областей применения ИПСК-дифференцированных гемопоэтических клеток, оценка их перспектив и рисков в клеточной терапии.

Методы. ИПСК пациентов получали методом репрограммирования, генетически модифицированные ИПСК с оверэкспрессией гена *IFNB* — с помощью системы CRISPR/Cas9. ИПСК дифференцировали в макрофагальном и нейтрофильном направлениях. Фенотип и активность клеток оценивали методами проточной цитометрии, конфокальной микроскопии, ИФА и ПЦР-РВ.

Результаты. Отработана методика гемопоэтической дифференцировки ИПСК, выявлены ранние маркеры, прогнозирующие успешность дифференцировки. Созданная платформа применена для генерации клеток макрофагального и гранулоцитарного рядов из различных ИПСК.

Для моделирования болезни Гоше получены ИПСК от пациента с мутацией гена *GBA1*; иПСК дифференцированы в МФ, обладающие свойствами клеток Гоше; с их использованием отработана методика оценки индивидуального ответа клеток на терапию.

При гемопоэтической дифференцировке иПСК с оверэкспрессией гена IFNB обнаружено ингибирующее влияние IFN-γ на ранний гемопоэз, что выявляет новые механизмы супрессии кроветворения при вирусных инфекциях.

Разработан бесфидерный метод получения нейтрофилоподобных клеток человека. Протокол позволяет получать клетки с характерным фенотипом $CD66b^{+}CD15^{+}CD11b^{+}$, содержащие миелопероксидазу и обладающие способностью к фагоцитозу и образованию нейтрофильных ловушек. Показано, что морфологически клетки являются преимущественно незрелыми, что позволяет классифицировать их как гранулоцитарные миелоидные супрессорные клетки (MDSCs). Модель перспективна для разработки способов подавления активности MDSCs и оценки их терапевтического потенциала в супрессии иммунного ответа.

В целом платформа решает технологические задачи по дифференцировке ИПСК в различные гемопоэтические клетки, созданию их генетически модифицированных линий и формирует основу для их внедрения в регенеративную медицину.

Поддержка: государственное задание No. 0088-2024-0013.

ПРОТЕОМНЫЕ БИОМАРКЕРЫ КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Лямина С.В.[1*], Калиш С.В.[1], Кожевникова Е.О.[1], Лямина Н.П.[2]

[1] Российский университет медицины Минздрава России
127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

[2] Институт биологии старения и медицины здорового долголетия с клиникой превентивной медицины, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

*e-mail: svlvs@mail.ru

Ключевые слова: биомаркеры, клеточное старение, протеомика, МСК, LC-MS/MS

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) широко применяются в регенеративной медицине, однако отсутствие универсальных молекулярных маркеров, позволяющих оценивать бремя старения в клеточных препаратах, опасность накопления сенесцентных клеток и формирования провоспалительного секреторного фенотипа (SASP) в процессе культивирования клеток могут значительно снижать качество и потенциал клеточных препаратов.

Цель: поиск новых протеомных маркеров старения МСК жировой ткани (МСКж) при воздействии различных индуцирующих клеточный сенесценс стимулов.

Материалы и методы: МСКж пассажа 7 культивировали в стандартных условиях нормоксии (17% O_2) и в условиях гипоксии (7% O_2). В качестве индукторов сенесценса использовали доксорубицин (0,2 мкг/мл, 24 ч) и H_2O_2 (0,35 мкг/мл, 3 ч). Экспрессию CDKN1A и CDKN2A оценивали методом ОТ-ПЦР в реальном времени (референсные гены *GUSB, RPLP0*), протеомный профиль — методом LC-MS/MS с последующим биоинформатическим анализом (MaxQuant, DEP2).

Результаты. Стандартные условия культивирования (нормоксия без индукции сенесценса) вызывали повышение экспрессии CDKN1A (в 2,35 раза) и CDKN2A (в 1,52 раза), что было сопоставимо с эффектом индукторов сенесценса (доксорубицин, H_2O_2) в условиях гипоксии. Протеомный анализ выявил 162 дифференциально экспрессированных белка при нормоксии против 94 и 70 белков при воздействии доксорубицина и H_2O_2 соответственно. Идентифицировано 5 стабильно повышенных и 7 стабильно сниженных белков для всех моделей сокультивирования независимо от типа индуктора старения. Белки с повышенной экспрессией были ассоциированы с митохондриальным дыханием и протеасомной активностью. Снижение экспрессии отмечено для белков, ассоциированных с организацией цитоскелета и клеточной адгезией.

Выводы. Проведённый анализ позволил идентифицировать панель из 12 протеомных биомаркеров старения МСК, изменения которых были характерны для всех использованных моделей сенесцентных изменений. Стандартные условия культивирования МСК выступали в качестве самостоятельного фактора индукции старения, что было сопоставимо с модельными агентами.

Работа выполнена при поддержке внутренней грантовой программы ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ОЦЕНКА РЕПАРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ПЕЧЕНИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ВОЗРАСТНОГО ФАКТОРА И COVID-19

Магнитская Е.А.[1]*, Голубцова Н.Н.[1], Плюхин С.В.[2]

[1] Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова
428015, Чебоксары, Московский пр-т, д. 15
[2] Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы
428017, Чебоксары, ул. Пирогова, д. 24
*e-mail: razbirinae@mail.ru

Ключевые слова: гепатоциты, COVID-19, регенерация печени, морфометрия, возрастные особенности

Цель работы — оценка морфологических параметров гепатоцитов печени пациентов разного возраста с летальным исходом от COVID-19 по сравнению с идентичным возрастом без патологии данного органа для разработки прогностических критериев репарации. Аутоптаты печени лиц от 18 до 90 лет и сопоставимых по возрасту лиц группы сравнения окрашивали гематоксилином и эозином. Морфометрия была применена по отношению к 15 855 гепатоцитам. Измеряли площадь поперечного сечения (ППС) одноядерных (ОЯГ) и двуядерных гепатоцитов (ДЯГ), их ядер и цитоплазмы, ядерно-цитоплазматический индекс (ЯЦИ). Иммуногистохимическим методом выявляли Ki-67, mdm2 и bcl-2. Все данные обрабатывали статистически.

В результате исследования выделены прогностически значимые морфометрические параметры гепатоцитов для пациентов четырех возрастных категорий. В группе от 18 до 44 лет с COVID-19 наблюдалось увеличение ППС ядра, цитоплазмы гепатоцитов и уменьшение ЯЦИ по отношению к группе сравнения ($p < 0,01$). Доля ДЯГ при COVID-19 уменьшалась, но ППС ядер ДЯГ статистически значимо увеличивалась ($p < 0,01$). Полученные данные косвенно свидетельствует об усилении синтетических процессов для последующей регенерации.

В группе 45–59 лет с COVID-19 наблюдали увеличение ППС ОЯГ, их ядер и цитоплазмы, доли ДЯГ и ППС ядер ДЯГ ($p < 0,01$). Сочетанная гипертрофия одно- и двуядерных гепатоцитов подтверждает активацию внутриклеточной регенерации, указывая на компенсаторное усиление белково-синтетической функции.

В группе от 60 до 74 лет с COVID-19 отмечено достоверное увеличение ППС ОЯГ, их ядер, цитоплазмы, ЯЦИ, доли ДЯГ в 1,8 раза и ППС ядер ДЯГ ($p < 0,01$), что отражает нарушение механизмов внутриклеточной регенерации и истощение адаптационного ресурса печени при сочетанном действии COVID-19 и старения.

В группе 75–90 лет с COVID-19 зафиксирован статистически значимый рост ППС ОЯГ, цитоплазмы и ЯЦИ. ППС ядер ОЯГ, доля ДЯГ уменьшились, а ППС ядер ДЯГ ($p < 0,001$) увеличилась. Морфометрические показатели свидетельствуют о срыве адаптационных механизмов, а уменьшение доли Ki-67+ клеток об истощении регенераторного потенциала печени. Таким образом, действие COVID-19 на печень усугубляет процессы возрастной инволюции органа, что подтверждает возраст-зависимый стадийный характер деградации регенераторного потенциала печени.

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *HTR2A* В СУБПОПУЛЯЦИЯХ ЛИМФОЦИТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ (РС)

Макаров С.В.[1]*, Полушин А.Ю.[2], Садыков А.М.[2], Бархатов Э.М.[2], Лимарева Л.В.[1], Никитин Ю.В.[3], Артамонов А.А.[3], Иванов М.Ф.[1]

[1] Самарский государственный медицинский университет
443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89
[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. академика И.П. Павлова
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8
[3] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж
*e-mail: iimmsv@yandex.ru

Ключевые слова: стволовые клетки, серотонинергическая регуляция , экспрессия гена, рассеянный склероз

Изучение механизмов, лежащих в основе серотонинергической регуляции (СР) иммунных клеток с подтипом рецептора 5HTR2A в развитии и лечении РС перспективно.

Цель состояла в оценке экспрессирующей способности *HTR2A* в субпопуляциях лимфоцитов периферической крови (лф) на основе разработанной тест-системы *in vitro* с субпороговой концентрацией серотонина креатинин-сульфата у больных после высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутотрансплантацией стволовых кроветворных клеток (ТГСК).

Из группы 25 больных РС возрастом от 21 до 50 лет обоего пола были отобраны две подгруппы по 5 человек после ТГСК с последующим наблюдением не менее трех лет , сравнимые по показателям течения и длительностью заболевания (ДБ) Me — 9,0 min-max (3–17)лет, EDSS — Me — 4,25 (1,0–6,5) б. Подгруппа А — с устойчивым положительным клиническим результатом по критериям NEDA на протяжении 3 лет и В – с положительным, но не устойчивым клиническим результатом и активностью заболевания в первые два года после ТГСК. С помощью сортировщика MoFlo Astrios EQ выделено по 200 тыс. клеток: Т-лф ($CD3^+CD19^-CD45^+$), Т-хелперов ($CD3^+CD4^+CD45^+$)-Тх, Т-цитотокс. лф ($CD3^+CD8^+CD45^+$), В-лф ($CD19^+CD3^-CD45^+$) и инкубировано в тест системе. Затем был проведен молекулярно-генетический анализ для определения относительного уровня мРНК гена *HTR2A* (ОУЭ) в единицах методом количественной ПЦР в реальном времени. Бутстрэп-анализ для малых групп подтвердил достоверность результатов статистической обработки.

Изменения касались только Тх- как основных драйверов аутоиммунного воспаления при РС. Подгруппа А характеризовалась более высокими показателями ОУЭ Me — 2,22 (1,89–2,72) в сравнении с В, где Me — 0,67 (0,49–2,25). Отмечалось значительное увеличение ОУЭ в подгруппе А также и после инкубации лф в тест-системе Me — 5,34 (1,68–5,73) в сравнении с подгруппой В Me – 0,575 (0–1,52), $p < 0{,}008$. Анализ Спирмена между ОУЭ и шкалой EDSS, ДБ и иными клиническими данными в подгруппах, показал статистически не значимые различия.

Предварительные результаты оценки ОУЭ, сопряженных с СР, указывают на смещение к «воспалительному профилю» и изменение активности рецептора 5HTR2A Тх с низкой ответной реакцией при тестировании в подгруппе В. Этот признак может в дальнейшем стать ценным дифференцирующим критерием или биомаркером прогноза эффективности ТГСК при РС.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТОВ ИНГИБИРОВАНИЯ PARP1 НА СТАБИЛЬНОСТЬ ДНК В НЕЙРОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИПСК ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ХАНТИНГТОНА, ПОЛУЧЕННЫХ ПУТЕМ НАИВНОЙ КОНВЕРСИИ В СРЕДЕ HENSM

Макеева В.С.*, Малахова А.А.

Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН
630090, Новосибирск, пр-т Академика Коптюга, д. 2

*e-mail: vladamakkeeva@gmail.com

Ключевые слова: ИПСК, наивная конверсия, болезнь Хантингтона, нейродегенерация, репарация ДНК

Модели заболеваний на основе ИПСК получили особенно широкое распространение для моделирования нейродегенерации в силу пациент-специфичности и возможности получать нейральные производные разного типа. Однако следы соматической памяти и артефакты репрограммирования искажать воспроизведение в дифференцированных производных эпигенетического профиля, соответствующего типу моделируемых клеток и корректно отражающего патогенез. Особую это критично при изучении болезни Хантингтона (БХ): патологическая экспансия CAG-повторов в первом экзоне гена *HTT* сопровождается двумя параллельными нарушениями — дисфункцией эпигенетической регуляции и нарушением работы систем репарации ДНК, в первую очередь связанных с PARP1, репарацией, сопряжённой с транскрипцией (TC-NER), и системой репарации неспаренных нуклеотидов (MMR).

Ингибирование PARP1 уже исследуется для терапии Паркинсона и Альцгеймера — для которых известны механизмы вовлеченности PARP1 в патогенез по механизму партанатоса, варианта клеточной гибели. Аналогичное тестирование ингибиторов фермента на мышиных моделях R6/2 снижало проявление симптомов. Однако конкретный механизм вовлечения PARP1 в патогенез БХ остаётся неясным ввиду его множественных функций, затрагивающих одновременно репарацию ДНК и эпигенетическую регуляцию.

Чтобы нивелировать проблему нарушения эпигенетического профиля в нашей работе мы получаем ИПСК пациентов с болезнью Хантингтона (46 и 77 CAG-повторов) и здоровых доноров путем наивной конверсии в среде HENSM, для контроля используем ИПСК без стадии наивной конверсии и культивируемые на стандартной среде с добавлением факторов. На дифференцированных нейральных производных мы изучаем эффект двух ингибиторов PARP1 (Rucaparib, Niraparib) на проявления аномальной работы систем репарации:

экспрессию генов путей *MMR*, *NER* и *NHEJ* на уровне мРНК и белка, а также уровень повреждений ДНК методами Comet assay и ИФ окрашивания на маркер двухцепочечных разрывов ДНК γH2AX. Оценку соматического изменения числа CAG проводим в нейральных производных на 40-й день терминальной дифференцировки с помощью таргетного нанопорового секвенирования гена *HTT* (MinIONseq).

Работа выполнена при финансовой поддержке бюджетного проекта ФИЦ Института цитологии и генетики СО РАН (проект FWNR-2025-0022).

ВЛИЯНИЕ ФУКОКСАНТИНА НА РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ТКАНЕЙ ПРИ СТАРЕНИИ

Маклакова И.Ю.*

Уральский государственный медицинский университет
620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

*e-mail: makliu@mail.ru

Ключевые слова: старение, фукоксантин, мезенхимальные стромальные клетки, возраст-ассоциированная β-галактозидаза, регенерация

Актуальность. Клеточное старение — ключевое патогенетическое звено возрастной инволюции тканей и снижения регенеративного потенциала организма. Накопление сенесцентных клеток сопровождается формированием провоспалительного секреторного фенотипа (SASP), нарушающего микроокружение стволовых клеток и ограничивающего их репаративный потенциал. Поиск безопасных геропротекторов, способных модулировать процессы клеточного старения, — приоритетное направление регенеративной медицины.

Цель. Оценить влияние фукоксантина на ключевые маркеры клеточного старения (p16, p21, p53) в тканях с различным пролиферативным потенциалом, а также на уровень возраст-ассоциированной β-галактозидазы (SA-β-gal) в МСК костного мозга при естественном старении.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 90 аутбредных мышах-самцах линии ICR (CD-1). Животные разделены на группы: зрелые (10 мес.), старые контроль (18 мес.) и старые, получавшие фукоксантин (20 мг/кг/сут, *per os*, 8 мес.). Уровни p16, p21 и p53 оценивали методом ИФА в гомогенатах миокарда и селезенки. Активность SA-β-gal в МСК костного мозга определяли проточной цитофлуориметрией. Проводили гистологическую оценку пролиферативного (Ki-67) и апоптотического индексов.

Результаты. Естественное старение сопровождалось достоверным повышением уровней p21, p16 и p53 в миокарде и селезенке. На фоне приема фукоксантина отмечено статистически значимое снижение данных маркеров. Уровень SA-β-gal в МСК костного мозга у старых животных был повышен на 81% по сравнению со зрелыми; применение фукоксантина приводило к его снижению на 13%. Фукоксантин модулировал соотношение пролиферации и апоптоза органоспецифически: в селезенке пролиферативный индекс (Ki-67) увеличился с 3,68% до 4,38%, апоптотический индекс снизился на 15%; в миокарде достоверных изменений пролиферации не зафиксировано, однако апоптотический индекс уменьшился на 19,2%.

Заключение. Фукоксантин снижает экспрессию маркеров клеточного старения (p16, p21, p53) в постмитотических и высокопролиферативных тканях, а также уменьшает долю сенесцентных МСК костного мозга. Способность соединения сохранять пролиферативный потенциал селезенки и ограничивать апоптоз кардиомиоцитов указывает на его роль в поддержании регенеративного гомеостаза при старении.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ СЕКРЕТОМНЫХ БЕЛКОВ ГЛИАЛЬНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА МОДЕЛИ 5XFAD

Максимов Я.М.[1,2]*

[1] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
[2] Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова
115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1

*e-mail: yaroslavmax@mail.ru

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, глиальные прогениторные клетки, нейровоспаление, бесклеточная терапия

Болезнь Альцгеймера остаётся неизлечимым нейродегенеративным заболеванием, требующим разработки новых подходов к лечению. В последние годы развивается бесклеточная терапия на основе секретома стволовых клеток, однако потенциал продуктов глиальных прогениторных клеток малоизучен. Цель работы — оценка эффективности и безопасности интраназального применения фракции белков 3–100 кДа полученных из секретома глиальных прогениторных клеток (БС-ГПК) на модели 5xFAD. Семимесячным мышам-самцам 5xFAD в течение четырех месяцев вводили БС-ГПК (250 мкг/мл, 10 мкл) раз в три дня, контроль получал фосфатно-солевой буфер. Проведена оценка гистопатологии, экспрессии генов синаптической пластичности и нейровоспаления, митохондриальной функции и системной токсичности. Иммуногистохимия выявила снижение площади амилоидных бляшек в тканях головного мозга на 57,8% в коре и на 54,9% в гиппокампе. Терапия снижала число IBA1$^+$ микроглии на 30,8% в коре и на 24,4% в гиппокампе, а число GFAP$^+$ астроцитов на 53,7% и 55,3% в коре и гиппокампе соответственно. ПЦР показала нормализацию связанных с нейропластичностью генов *Arc* и *Egr1* в тканях коры и гиппокампа, и снижение Il1β и SerpinG1 в гиппокампе при сохранении Trem2, что указывает на сохранение нейропротекторного фенотипа микроглии. Анализ Seahorse выявил дефицит комплексов II и IV в гиппокампе 5xFAD, в то время как БС-ГПК восстанавливали потребление кислорода до уровня дикого типа. *In vitro*, в модели амилоидной токсичности на культуре клеток SH-SY5Y БС-ГПК (15 и 45 мкг/мл) повышали её выживаемость на 29,4 и 31,6%. Биохимия крови не выявила изменений маркеров повреждения тканей, подтверждая безопасность терапии. Таким образом, БС-ГПК оказывают плейотропное действие, снижая амилоидоз, нейровоспаление и митохондриальную дисфункцию, восстанавливая синаптическую пластичность. Таким образом, результаты исследования создают предпосылки для дальнейшей разработки данной стратегии как потенциальной терапии болезни Альцгеймера.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (проект № КБК 075 0110 47 2 Ю8 70440 621). Код научной темы: FSSF-2025-0004.

PD-1 КАК РЕГУЛЯТОР РЕПАРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ МАКРОФАГОВ ЧЕЛОВЕКА

Максимова А.А.*, Тихонова М.А., Тыринова Т.В., Шевела Е.Я., Останин А.А., Черных Е.Р.

Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии (НИИФКИ)
630099, Новосибирск, ул. Ядринцевская, д. 14

*e-mail: parkinson.dses@gmail.com

Ключевые слова: макрофаги, репарация, PD-1, фибробласты, эфероцитоз, IL-10

Ранее мы показали, что макрофаги, поляризованные эфероцитозом (M(Eff)), обладают репаративной активностью и регулируют дифференцировку фибробластов дермы *in vitro*, однако механизмы оставались не до конца понятны. Учитывая важную роль оси PD-1/PD-L1 в фиброгенезе, целью данной работы было оценить ее вклад в фибромодулирующую активность M(Eff).

Макрофаги генерировали из моноцитов периферической крови как описано ранее (Maksimova A, et al. Cells, 2023). Источником фибробластов служила клеточная линия фибробластов дермы NAF1. Фенотип оценивали с помощью проточной цитометрии. Уровень растворимого PD-1 определяли с помощью ИФА. Для блокирующих экспериментов использовали ниволумаб (Опдиво).

В культурах M(Eff) доля PD-1+ клеток была значимо выше по сравнению с M(LPS) и M(IL-4) макрофагами (15% vs 5 и 9% соответственно). Более того, M(Eff) также характеризовались более высоким уровнем продукции растворимого PD-1 по сравнению с другими подтипами макрофагов (56,8 пг/мл vs 3,96 пг/мл и 6,4 пг/мл). При этом PD-1+ макрофаги отличались значимо более высоким уровнем продукции IL-10 по сравнению с PD-1- клетками. Добавление блокирующих антител к PD-1 приводило к увеличению доли α-SMA+ клеток в культурах NAF1 при совместном культивировании с M(Eff) — в среднем на 18,6% (IQR 9,2–23,3%).

Таким образом, M(Eff) отличаются от других подтипов макрофагов по экспрессии PD-1. Наличие изменений от блокирующих антител свидетельствует о том, что PD-1-сигналинг может быть вовлечен в репаративные свойства M(Eff), ограничивая неконтролируемую дифференцировку миофибробластов. Ассоциация экспрессии PD-1 и IL-10 указывает на вовлечение данной молекулы в противовоспалительную активность M(Eff), а, учитывая данные, что IL-10 оказывает преимущественно антифиброгенный эффект, это также может свидетельствовать о регуляторной роли PD-1 в фибромодулирующей активности M(Eff). Однако вклад IL-10 требует дальнейшего изучения. Авторы выражают благодарность ЦКП «Коллекция плюрипотентных

культур клеток человека и млекопитающих общего биологического и биомедицинского направления» ИЦиГ СО РАН за предоставление линии NAF1.

Исследование проведено в рамках НИР № 0415-2021-0002 и 125012300675-6.

ПРАЙМИРОВАНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПОВЫШАЕТ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НА ПРОЛИФЕРАЦИЮ ЛИМФОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO*

Малахов В.И.*, Максимович А.В.

Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий
220053, Республика Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, д. 160

*e-mail: malahov_57@mail.ru

Ключевые слова: МСК, праймирование, гипоксия, poly I:C, смешанная культура

Цель исследования: изучить влияние праймирования МСК *in vitro* на пролиферацию МПК, активированных фитогемагглютинином (ФГА) и в смешанной культуре лимфоцитов (СКЛ).

Материалы и методы. Материалом исследования были МПК, выделенные на градиенте плотности из периферической крови доноров крови. Объектом исследования являлись МСК пуповины, праймированные полиинозиновой : полицитидиловой кислотой (poly I:C, 5 мкг/мл), инкубацией в условиях гипоксии (5% O2) и совместной инкубации poly I:C в условиях гипоксии. Оценка пролиферацию МПК *in vitro* под действием ФГА-П (10 мкг/мл) или в СКЛ при инкубации с митомицин С-обработанными аллогенными лимфоцитами в соотношении 1:1 в течение 3 суток. Оценивали процент пролиферирующих МПК, флуоресцентно меченых с помощью CFSE (Carboxyfluorescein succinimidyl ester). Учет пролиферативной активности МПК проводилась методом проточной цитометрии на цитофлюориметре FACS Canto II. Анализ результатов проводился с использованием Statistica 10.

Результаты и их обсуждение. В 6 экспериментах сравнили пролиферацию МПК, культивированных в течение 72 часов в присутствие интактных или МСК: А) предварительно праймированных в течение 20–22 часов под действием poly I:C; В) в условиях гипоксии или С) культивированных в условиях гипоксии в присутствии poly I:C. Показано, что процент МПК, пролиферирующих под действием ФГА, статистически значимо снижался в присутствии интактных МСК (p = 0,033) и в большей степени — МСК, предварительно праймированных при совместном воздействии гипоксии и poly I:C (p = 0,028). В сравнении с интактными МСК, праймированные poly I:C или инкубацией в условиях гипоксии, вызывали статистически незначимое снижение пролиферации МПК (p = 0,294 и p = 0,214). При оценке влияния праймированных МСК на смешанную культуру лимфоцитов не наблюдалось снижение пролиферации лимфоцитов (p = 0,137; p = 0,454 и 0,181).

Заключение. МСК пуповины человека, культивированные *in vitro* в условиях праймирования под действием гипоксии совместно с poly I:C обладают выраженными иммуносупрессивными свойствами в отношении мононуклеаров периферической крови. Совместное праймирование МСК было более эффективно чем отдельно взятые режимы. Праймированные в данных условиях МСК не проявляли иммуносупрессивную активность в отношении МПК в смешанной культуре лимфоцитов.

ОЦЕНКА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА СЕКРЕТОМА ИММОРТАЛИЗОВАННЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА НА МОДЕЛИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ КРЫС

Малеева Т.Г.*, Гринчук Д.П., Левицкая Н.Г., Карагяур М.Н.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, ул. Колмогорова, д. 1

*e-mail: tski1306@gmail.com

Ключевые слова: секретом, перинатальная гипоксия, недоношенная беременность, мезенхимные стволовые клетки

Терапия перинатального гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы является одной из главных проблем современной неонатологии. На данный момент существует только одна терапия, разрешённая к применению в клинике — контролируемая гипотермия, однако её можно использовать только в случаях доношенных беременностей. В связи с этим разработка новых подходов терапии перинатальной гипоксии, особенно недоношенных, также является актуальной задачей современной науки и медицины. Для их разработки необходимы животные модели перинатальной гипоксии, в данной работе используется модель перинатальной гипоксии недоношенных на крысах 2-дневного возраста, соответствующая недоношенной беременности человека (IV степень недоношенности). В последние года так же перспективно себя показывает терапия мезенхимными стромальными клетками (МСК), способных эффективно стимулировать регенеративные процессы, и кроме того, достаточно легко выделяются малоинвазивными методами. Но также в современной науке есть тенденция к использованию секретомных препаратов. В связи с этим было принято решение использовать в данной работе секретом МСК, поскольку его использование является более безопасным из-за исключения клеточного компонента в составе препарата. Что является очень важным критерием, когда речь идёт о назначении терапии новорожденным пациентам. В связи с этим целью данной работы было изучение нейропротективной активности секретома иммортализованных мезенхимных стромальных клеток (МСК) человека на модели перинатальной гипоксии крыс. Исследование влияния секретома МСК на физиологическое состояние, формирование вестибуломоторных рефлексов в раннем постнатальном периоде, исследовательскую деятельность и уровень тревожности, а также на социальное поведение и обучение в позднем постнатальном периоде при помощи соответствующих тестов, показало, что секретом МСК, действительно, оказывает восстановительное действие на последствия гипоксии. В ходе работы было выяснено, что действие в используемой концентрации не является ярко выраженным и хорошо просматривается не во всех используемых в работе методах. В дальнейшем планируется использование более высоких концентраций секретома МСК.

КАСПАЗА-2 КАК РЕГУЛЯТОР СТЕРОИДОГЕНЕЗА И ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У МЫШЕЙ

Мамедова А.Р.[1,2]*, Смольянинова Л.В.[1,2], Скрябин Б.В.[3], Иоутси В.А.[4], Семенова М.Л.[5], Шилова А.А.[2,6], Попов В.С.[2,6], Копеина Г.С.[1,2], Животовский Б.Д.[1,2,7]

[1] Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН
119991, Москва, ул. Вавилова, д. 32
[2] Факультет фундаментальной медицины, Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1
[3] Core Facility TRAM Мюнстерского университета
48149, Мюнстер, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude D3
[4] Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова
117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
[5] Биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12
[6] Институт регенеративной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10
[7] Каролинский институт
171 77, Стокгольм, Alfred Nobels Allé, 10

*e-mail: mamedova.aygun.99@mail.ru

Ключевые слова: каспаза-2, CRISPR/Cas9 нокаут, фертильность, стероидогенез, прогестерон, Akr1c18

Каспаза-2 — наиболее консервативная цистеиновая протеаза из семейства каспаз, которая способна запускать апоптоз в ответ на различные стимулы, а также участвовать в неапоптотических процессах, включая регуляцию клеточного цикла, поддержание геномной стабильности и репарацию ДНК. Не исключено, что дальнейшие исследования позволят раскрыть новые, еще неизвестные функции этого фермента.

Ранее для исследования роли и функций каспазы-2 в организме нами был осуществлен конститутивный нокаут этого гена у мышей линии FVB с помощью технологии CRISPR/Cas9. Выраженным фенотипом

полученных мышей стало значительное снижение фертильности у нокаутных самок (Casp2 KO). Известно, что стероидные гормоны играют важную роль при беременности и их дисбаланс может привести к нарушениям имплантации и поддержания эмбрионов и служить причиной инфертильности. Поэтому нашей задачей стало изучение гормональных нарушений у нокаутных самок. В первую очередь был определен уровень прогестерона (П4), который необходим для поддержания беременности, и его неактивного метаболита — 20α-дигидропрогестерон (20α-ДГП). Результаты анализа показали, что во время эстрального цикла, в модели псевдобеременности и на ранних сроках беременности Casp2 KO мыши демонстрировали заметное снижение П4 и увеличение 20α-ДГП. Более того, нами выяснено, что фермент AKR1C18, превращающий П4 в неактивную форму, повышается в яичниках нокаутных самок в диэструсе как на уровне РНК, так и на уровне белка. Экспрессия Ptgfr, рецептора простагландина F2A (PGF2A), который через PGF2A может способствовать усилению экспрессии Akr1c18, также возрастала в диэструсе. Интересно, что экспрессия гена *Cyp11a1*, кодирующего скорость-лимитирующий фермент стероидогенеза, усиливалась в модели псевдобеременности у Casp2 KO самок. Помимо половых стероидов, потеря Casp2 оказала влияние на стероидные гормоны коры надпочечников, что выразилось в значительном накоплении 11-дезоксикортикостерона и кортикостерона в плазме крови самок. Таким образом, дефицит каспазы-2 вызывает дерегуляцию стероидогенеза и смещает метаболизм в сторону инактивации прогестерона и синтеза глюко- и минералокортикоидов, вызывая системное нарушение гормонального баланса, обеспечивающего фертильность самок.

Работа выполнена при поддержке РНФ (23-74-30006).

РОЛЬ ФЕНОТИПИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ СОСУДИСТЫХ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Маркин А.М.*, Хованцева У.С., Киселева Д.Г., Гладышева Н.П., Гладышев Н.С., Брешенков Д.Г., Маркина Ю.В., Чарчян Э.Р.

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2
*e-mail: alexander.markin.34@gmail.com

Ключевые слова: ГМКС, МСК, воспаление, ЛНП, фагоцитоз

Гладкомышечные клетки сосудов (ГМКС) демонстрируют высокую фенотипическую лабильность, в ответ на стрессовые факторы (воспаление, механическое воздействие, тканевое повреждение) они способны изменять свой профиль экспрессии, что может инициировать патологическое ремоделирование сосудистой стенки.

Цель — выявить общие молекулярные паттерны первичных ГМКС, макрофагов THP-1 и МСК (ASC52telo) при стимуляции фагоцитоза и интернализации ЛПНП. ГМКС выделены из медии аорты пациентов после аортопластики, также использованы THP-1 и ASC52telo. Поглощение ЛПНП оценивали с помощью красителя BDP 630/650, фагоцитоз — с флуоресцентно-меченными латексными микросферами (0,5 мкм). Транскриптомный анализ выполнен секвенированием кДНК-библиотек на NextSeq500.

При стимуляции фагоцитоза в ГМКС и THP-1 активируются гены, связанные с воспалением, пролиферацией/миграцией (*ABCB1, C5AR1/2, COL1A1, EGR1, HBEGF, IL10, IL11, IL1R2, LDLR*), усиленным захватом липидов и рекрутингом иммунных клеток. Одновременно подавляются гены липидного гомеостаза (*ABCG1, ADRB2, AGT, ANGPTL2, BMP4, TGFBR3*), что ослабляет отток холестерина и влияет на сосудистый тонус. Сравнение ГМКС и МСК показало общую активацию генов клеточного цикла и стресса ЭР (*CDC20, CRELD2, EPHB1, FOS, SDF2L1*), тогда как ингибирование *ANGPTL4, CCL7, FGF7, IL1RN, IL33, TLR2* указывает на подавление ангиогенеза и повышение проницаемости.

При интернализации ЛПНП в ГМКС и THP-1 усиливается экспрессия генов захвата и метаболизма липидов (ABCA1, APOE, CD68, CTSZ, LPL, MSR1, NCEH1, TREM2), способствуя превращению в пенистые клетки; одновременно супрессируется синтез холестерина *de novo* (гены *DHCR7, FADS1/2, HMGCS1, IDI1, LSS, MVD, SC5D, SQLE*). В сравнении с МСК активация генов матриксных компонентов (*APOD, CFD, DCN, FBLN1, FMOD, LUM, PDGFRA, VCAN*) стимулирует фиброзное ремоделирование при гиперлипидемии, а ингибирование *HMGCS1, LSS, SC5D, SQLE* подтверждает блокировку синтеза холестерина.

Вывод. Стимуляция фагоцитоза вызывает пролиферативно-воспалительный ответ, типичный для фагоцитов, тогда как воздействие ЛПНП переключает их на усиленное поглощение липидов, подавляет эндогенный синтез холестерина и активирует фиброзное ремоделирование внеклеточного матрикса.

Работа поддержана Минобрнауки РФ (проект № 126031018590-4).

ОСОБЕННОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СТРОМАЛЬНЫХ И ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ ПРОГЕНИТОРОВ КОСТНОГО МОЗГА ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА: РОЛЬ НИШИ И МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Маркина Е.А.*, Бобылева П.И., Баранцева М.Ю., Буравкова Л.Б.

Институт медико-биологических проблем РАН
123007, Москва, Хорошевское ш., д. 76а
*e-mail: goncharova-tim@list.ru

Ключевые слова: костный мозг, стромальные предшественники, гемопоэз, вывешивание, радиация, ЛОС

Гемопоэтические и стромальные прогениторы костного мозга (КМ) обеспечивают кроветворение и гомеостаз костной ткани. Факторы космического полёта (радиация, микрогравитация, летучие органические соединения — ЛОС) негативно влияют на нишу КМ. В работе изучали функциональную активность прогениторных клеток КМ через 14 суток реадаптации после антиортостатического вывешивания (АОВ), фракционированного γ-облучения и воздействия ЛОС.

К этому сроку клеточность КМ восстанавливалась после облучения и ЛОС, но оставалась сниженной после АОВ. Стромальный пул приходил в норму после облучения и АОВ, но оставался сниженным после ЛОС. Клоногенная активность гемопоэтических предшественников не нормализовалась ни в одной из групп. Экспрессия генов *Cxcl12/Cxcr4*, критически важных для нишевой сигнализации, оставалась нарушенной после облучения. Во всех экспериментальных группах паракринный профиль приобретал провоспалительный характер; при этом транскрипция остеогенных генов активировалась после ЛОС.

Функциональная активность стромальных прогениторов не восстанавливалась после комбинированных воздействий (облучение + ЛОС и ЛОС + АОВ). Гемопоэтические предшественники подавлялись в большей степени, чем при изолированном облучении, что свидетельствует об усилении радиационного повреждения химическим компонентом.

Восстановление после комбинированных воздействий сопровождалось активацией остеогенных транскрипционных факторов на фоне дисбаланса экспрессии генов оси *Cxcl12/Cxcr4*. Цитокиновый профиль в культуре КМ при всех сочетанных воздействиях приобретал выраженный провоспалительный характер.

Таким образом, характер восстановления стромального пула и гемопоэза определяется действующим фактором: ЛОС преимущественно нарушают стромальный компонент, облучение — гемопоэз, АОВ — нишевую сигнализацию. Комбинации усиливают специфические дефекты: ЛОС + АОВ усугубляет стромальный дефицит и провоспалительный сдвиг, а АОВ + облучение — гемопоэтические нарушения и цитокиновый дисбаланс. Ключевыми механизмами, лимитирующими восстановление, являются персистирующее нарушение CXCR4-сигналинга и стойкое изменение паракринного профиля ниши.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных исследований ГНЦ РФ — ИБМП РАН, тема № FMFR-2024-0032.

АДГЕЗИЯ ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА К ПОВЕРХНОСТИ СКАФФОЛДОВ ИЗ СЕГНЕТОЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПОЛИМЕРОВ

Маркова А.А.[1]*, Нгуен М.Т.[1], Градов О.В.[2], Градова М.А.[2], Ольхов А.А.[2], Иорданский А.Л.[2]

[1] Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН
119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4
[2] Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН
119991, Москва, ул. Косыгина, д. 4
*e-mail: o.v.gradov@gmail.com

Ключевые слова: сегнетоэлектрические полимеры, биосовместимость, электроактивные скаффолды, адгезия клеток, ПВДФ

Электроактивные скаффолды на основе сегнетоэлектрических полимеров используются для регенерации электровозбудимых тканей, в частности мышечной и нервной ткани. Способность клеток к обрастанию поверхности скаффолдов и делению на ней играет ключевую роль в эффективности подобных материалов

биомедицинского назначения. Исследована адгезия культивируемых неопухолевых фибробластов человека на поверхности нетканых волокнистых материалов на основе сегнетоэлектрических полимеров — поливинилиденфторида (ПВДФ) и его сополимера с гексафторпропиленом — п(ВДФ-ГФП) марки Ф-62. Образцы скаффолдов получены методом электроформования из растворов полимеров (10% раствор ПВДФ в смеси МЭК/ДМФА и 15% раствор Ф-62 в ацетоне). Клетки культивировались на поверхности скаффолдов одинаковой площади в среде DMEM, инкубировались 48 часов (37 °C, 5% CO_2). Для визуализации жизнеспособных клеток на поверхности скаффолдов методом конфокальной микроскопии производили окрашивание образцов дигидродамином 123.

Так, установлено эффективное обрастание поверхности образцов обоих скаффолдов клетками в несколько слоев, причем количество клеток на поверхности сополимера Ф-62 было в полтора раза большим по сравнению с чистым ПВДФ. Морфология клеток на поверхности обоих образцов соответствовала норме в условиях эксперимента, погибающих клеток не обнаружено. Таким образом, показана перспективность электроформованных скаффолдов на основе сополимера п(ВДФ-ГФП) для регенеративной медицины.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки РФ. Конфокальная микроскопия выполнена в ЦКП «Новые материалы и технологии» Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (проект № 125020501478–5).

ГАЗОМЕДИАТОР-АССОЦИИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ К УПРАВЛЕНИЮ РЕГЕНЕРАТИВНЫМИ ПРОЦЕССАМИ

Мартусевич А.К.[1,2*], Бардахчиева Л.В.[2], Иванова Д.В.[1], Чернышева А.Д.[2], Морозова Е.С.[1], Николаева С.Ю.[1]

[1] Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
603022, Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23
[2] Нижегородский государственный агротехнологический университет им. Л.Я. Флорентьева
603117, Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 97

*e-mail: cryst-mart@yandex.ru

Ключевые слова: газомедиаторы, регенерация, оксид азота, синглетный кислород, холодная плазма

В настоящее время однозначно подтверждена принципиальная роль сдвигов окислительного метаболизма в патогенезе тканевой деструкции в области нарушения целостности тканей. В частности, одним из превалирующим механизмов разрушения клеток и субклеточных структур является окислительный стресс, представляющий собой результат выраженного смещения равновесия между про- и антиоксидантными процессами в сторону первых — интенсификации свободнорадикальных процессов. На этом основании своевременная и полноценная коррекция окислительного стресса может рассматриваться как существенное звено терапевтической стратегии при различных заболеваниях человека и животных. В то же время ассортимент реально используемых средств коррекции проявлений рассматриваемого универсального патологического синдрома практически полностью исчерпывается антиоксидантами, причем в большинстве случаев персонификация дозировки последних не производится.

Нашим коллективом на протяжении почти 20 изучаются перспективы применения новых физико-химических агентов, непосредственно влияющих на окислительный метаболизм клеток и тканей. К спектру данных агентов относятся озон, синглетный кислород, оксид азота в различной форме, а также физико-химических факторов, включая холодную плазму, низкоинтенсивное лазерное излучение и др. В нескольких сериях экспериментальных исследований, выполненных на модели термической травмы (контактного термического ожога, термоингаляционной травмы и их комбинации) изучены эффективность и особенности действия вышеуказанных агентов. Это создаёт фундаментальные предпосылки для разработки принципиально новых технологий регенеративной медицины, основанных на биологических эффектах газомедиаторов.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

РАЗРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ КОМПЛЕКСА НЕИНВАЗИВНОГО ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОЖОГОВЫХ РАН

Мартусевич А.К.[1,2*], Назаров В.В.[1], Бардахчиева Л.В.[2], Перетягин С.П.[3], Иванова Д.В.[1], Бадянова В.С.[2], Закиева С.Ш.[1]

[1] Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
603022, Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23
[2] Нижегородский государственный агротехнологический университет им. Л.Я. Флорентьева
603117, Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 97
[3] Ассоциация российских озонотерапевтов
603109, Нижний Новгород, ул. Б. Панина, д. 9

*e-mail: cryst-mart@yandex.ru

Ключевые слова: рана, диэлектрические свойства, микроциркуляция, ближнепольное СВЧ-зондирование, лазерная флоуметрия

В настоящее время малочисленны информативные инструменты для прижизненной неинвазивной оценки состояния биологических тканей, в том числе тканей раны. Целью работы служила разработка и апробация комбинированного метода оценки структурно-функциональных особенностей ожоговой раны и околораневой зоны, включавшей СВЧ-диэлектрометрию и доплерометрию. Исследование выполнено на двадцати крысах линии Вистар, которым моделировали контактную термическую травму, и десяти здоровых животных. Оценку состояния раны выполняли через 24 и 72 часа после нанесения травмы. Изучение диэлектрических свойств тканей осуществляли с помощью программно-аппаратного комплекса для ближнепольного резонансного СВЧ-зондирования. Проведенные исследования позволяют заключить, что в ранний послеожоговый период (1-е сутки) в тканях раны наблюдается резкое согласованное снижение интенсивности микроциркуляции и диэлектрической проницаемости, постепенно и частично восстанавливаемое к завершению 3 суток после нанесения ожога. В околораневой зоне регистрируется компенсаторная активация кровотока, приводящая к увеличению степени гидратации тканей, что проявляется повышением обоих указанных показателей. Кроме того, показано, что при термической травме формируется регуляторный дисбаланс факторов, обеспечивающих капиллярный кровоток в зоне ожога и окружающих ее тканях, носящий компенсаторный характер и, в отсутствие адекватной коррекции, способствующий угнетению процессов регенерации. Таким образом, сочетанное применение рассматриваемых методов позволяет полноценно охарактеризовать структурно-функциональные особенности анализируемой ткани и их динамику. Это отчетливо проявляется на примере экспериментальной ожоговой раны.

НАРУШЕНИЕ РЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ ТКАНИ ПРИ ПРОГРЕССИРОВАНИИ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА НА МОДЕЛИ МЫШЕЙ SOD1-G93A

Мартынова Е.В.[1*], Мухамедьяров М.А.[2], Кабве Э.[1,2], Хайбуллина С.Ф.[1], Ризванов А.А.[1], Архипова С.С.[1,2], Салафутдинов И.И.[1,2]

[1] Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18
[2] Казанский государственный медицинский университет
420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

*e-mail: sal.ilnur@gmail.com

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, SOD1-G93A, ремиелинизация, фиброз, репарация, хемокины

Прогрессирующее снижение репаративного потенциала нервной ткани может способствовать необратимому двигательному дефициту при боковом амиотрофическом склерозе (БАС). Целью работы была оценка динамики

структурных и клеточных изменений, связанных с репаративным потенциалом периферического нерва и спинного мозга, при прогрессировании БАС. На трансгенной модели SOD1-G93A проведён анализ на доклинической, клинической и терминальной стадиях с использованием морфометрии, электронной микроскопии, иммунофлуоресценции (GFAP, IBA1, NG2, Olig2) и мультиплексного анализа 33 цитокинов сыворотки крови.

Начиная с доклинической стадии электронно-микроскопически выявлялись признаки повреждения миелина, включая миелиновые овоиды и дезинтеграцию микротрубочек, при отсутствии выраженных микроскопических изменений. Число миелинизированных волокон седалищного нерва снижалось на 61,2, 81,4 и 91,4% на доклинической, клинической и терминальной стадиях соответственно по сравнению с контролем (не трансгенные мыши). Прогрессирование заболевания сопровождалось фибротическим ремоделированием нерва, разрастанием фибробластов и накоплением коллагенового матрикса. В спинном мозге усиливались реактивная астроглия (GFAP+) и микроглия (IBA1+), тогда как количество Olig2+ клеток снижалось на 78,6% на клинической стадии. Повышение экспрессии NG2 в Olig2+ клетках может отражать активацию олигодендроцитарных предшественников при недостаточной эффективности ремиелинизации. Системный хемокиновый профиль характеризовался изменениями MCP-3, Eotaxin, CTACK и TECK; при этом выраженная воспалительная инфильтрация периферического нерва отсутствовала.

Прогрессирование БАС у мышей SOD1-G93A сопровождается ранним повреждением миелина, нарастающей потерей миелинизированных волокон и фибротическим ремоделированием периферического нерва на фоне активации потенциально репаративных клеток в спинном мозге. Полученные данные указывают на формирование неэффективной репарации, при которой активация регенеративных механизмов не компенсирует возникающее структурное повреждение. Сохранение ремиелинизирующего потенциала и ограничение фибротического ремоделирования могут рассматриваться как перспективные стратегии терапевтических подходов при БАС.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 25-25-01147.

ИНТЕГРАТИВНАЯ ОЦЕНКА ТРАНСКРИПТОМА, ФЕНОТИПА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СТРОМАЛЬНЫХ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК В МОДЕЛИ НИШИ: РОЛЬ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

Матвеева Д.К.*, Ратушный А.Ю., Андреева Е.Р.

Институт медико-биологических проблем РАН
123007, Москва, Хорошевское ш., д. 76а, стр. 10

*e-mail: matveeva.dajana@yandex.ru

Ключевые слова: внеклеточный матрикс, ниша, мезенхимальные стромальные клетки, эндотелиальные клетки

Прямое взаимодействие между эндотелиальными (ЭК) и мезенхимальными стромальными клетками (МСК), а также паракринно и через сигналы от внеклеточного матрикса (ВКМ), в периваскулярной нише играет критическую роль в поддержании гомеостаза и ремоделировании сосудистой стенки. Цель исследования — оценить влияние децеллюляризованного ВКМ (дцВКМ), полученного от МСК, на транскриптомные и паракринные изменения в МСК (ASC52telo) и ЭК (EA.hy926), заселенных на такой дцВКМ.

Секвенирование РНК проводили на платформе NovaSeq 6000 с последующим анализом дифференциальной экспрессии (DESeq2) и обогащения генов по функциональной принадлежности (David). Паракринный профиль метаболитов в кондиционированной среде (КС) оценивали мультиплексным анализом MAGPIX. Ангиогенную активность КС исследовали в моделях ненаправленной миграции и формирования капилляроподобных структур в Matrigel.

Культивирование ЭК на дцВКМ индуцировало дифференциальную экспрессию 96 генов (80 ДЭГ с повышением, 16 ДЭГ со снижением). Ап-регулированные гены были вовлечены в процессы пролиферации, ангиогенеза, хемотаксиса, клеточной адгезии и миграции, а также в сигнальные пути воспалительных цитокинов и NF-κB. Даун-регулированные гены ассоциированы с сокращением гладкой мускулатуры сосудов и трансдукцией сигналов. В ЭК на препаратах дцВКМ продукция проангиогенных факторов (FGF-2, PDGF, HGF) и хемокинов (SDF-1, G-CSF) усиливалась на фоне снижения IL-6.

В МСК выявлено 582 ДЭГ при культивировании на дцВКМ по сравнению с пластиком. В группах с повышенной экспрессией присутствовали ДЭГ регуляции адгезии, дифференцировки, миграции, ангиогенеза и метаболизма. Снижение экспрессии наблюдалось для ДЭГ, вовлеченных в организацию ВКМ, адгезию и связывание ионов кальция. Паракринный профиль МСК на дцВКМ характеризовался усилением секреции VEGF, FGF-2, GRO-α и CXCL-12. КС от МСК на дцВКМ значимо стимулировала общее число сосудов в Matrigel, различий в ненаправленной миграции не наблюдалось.

Таким образом, дцВКМ от МСК модулирует транскриптомные и паракринные свойства как МСК, так и ЭК, активируя ангиогенные и миграционные программы. Культивирование на дцВКМ может служить эффективным инструментом для подготовки клеток к использованию в регенеративной медицине.

Работа выполнена при поддержке РНФ № 26-75-10030.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ ФАКТОРОВ РОСТА ТРОМБОЦИТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ЖИВОТНЫХ С ОБШИРНЫМИ РАНЕВЫМИ ПОВРЕЖДЕНИЯМИ

Матузок А.Н.[1*], Губарева Е.А.[1], Куевда Е.В.[2], Дубенцов К.К.[1], Захарчук Ф.О.[1]

[1] Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина
350044, Краснодар, ул. Калинина, д. 13
[2] Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского
350086, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167
*e-mail: sizlakmo200@gmail.com

Ключевые слова: плазма, обогащенная тромбоцитами (PRP), раны, регенерация, тромбоцитарные факторы

Раны, отягощённые инфицированием и обширными зонами некроза, нередко сопровождаются вторичным разрушением глубоких анатомических образований — мышц, сухожилий и фасциальных листков. Распространение патологического процесса значительно увеличивает продолжительность репарационной фазы и негативно отражается на прогнозе. В этой связи всё более пристальное внимание исследователей обращено к биологическим способам регуляции раневого заживления, среди которых особое место занимает терапия аутологичной плазмой, обогащённой тромбоцитами (PRP-подход). Методика опирается на стимуляцию собственных регенеративных потенций организма за счёт высвобождения эндогенных ростовых молекул В рамках настоящей работы проведено клиническое наблюдение за кошкой, поступившей с обширной рвано-кусаной раной левой тазовой конечности, где инфекционно-воспалительный процесс захватывал мускулатуру, фасции и сухожильные тяжи. Патологический очаг распространялся на область бедра, голени и плюсны, визуализировались как коагуляционный, так и колликвационный типы некроза с отчётливо сформированной демаркационной границей. PRP получена посредством двухэтапного дифференциального центрифугирования и включена в лечебную схему сразу после выполнения хирургической некрэктомии. Первоначально биопрепарат применяли аппликационно, равномерно распределяя по всей раневой поверхности. На последующих этапах репарации, после формирования полноценного грануляционного вала, — вводили инфильтративно, в краевые отделы, непосредственно в зону контакта неповреждённого эпидермиса и разрастающейся грануляционной ткани. Мониторинг течения раневого процесса показал выраженную биостимулирующую эффективность PRP — на 7-е сутки с момента первого применения исходный размер дефекта сократился на 20%, также зафиксировано ускорение миграции эпителиальных клеток с краёв раны, созревание грануляционной ткани происходило заметно быстрее, а явления экссудативного воспаления купировались в более ранние сроки по сравнению с обычным течением подобных повреждений. Результаты соответствуют современным представлениям о ключевой роли факторов роста, высвобождаемых из тромбоцитов, в модуляции восстановительных процессов при осложнённых ранах и сопутствующих трофических расстройствах.

ГИБРИДНЫЕ БИОАКТИВНЫЕ ПОКРЫТИЯ НА ТИТАНОВЫХ И МАГНИЕВЫХ ИМПЛАНТАХ ДЛЯ ОСТЕОСИНТЕЗА ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ

Машталяр Д.В.[1*], Надараиа К.В.[1], Имшинецкий И.М.[1], Надараиа М.А.[1], Пигуль Е.С.[1,2], Голышева А.А.[1,2]

[1] Институт химии Дальневосточного отделения РАН
690022, Владивосток, пр-т 100-летия Владивостока, д. 159
[2] Дальневосточный федеральный университет
690922, Владивосток, о. Русский, п. Аякс, 10
*e-mail: madiva@inbox.ru

Ключевые слова: биорезорбируемые имплантаты, бисфосфонаты, остеопороз, остеосинтез, плазменное электролитическое оксидирование

Разработаны гибридные биоактивные покрытия на имплантатах из магниевого сплава МА20 и титана ВТ1-00, сформированные методом плазменного электролитического оксидирования с последующей иммобилизацией бисфосфонатов (золедроната, алендроната и ризедроната) в полидофаминовую пленку. Установлено, что формирование гибридных слоёв обеспечивает значительное повышение коррозионной стойкости магниевых имплантатов, снижение скорости резорбции и объёма выделяемого водорода, стабилизацию коэффициента трения, а также приближение упругопластических характеристик поверхности к параметрам костной ткани. Подтверждено равномерное высвобождение бисфосфонатов в течение 28 суток в концентрациях, достаточных для локального антирезорбтивного эффекта, но не проявляющих цитотоксического действия. В экспериментах *in vitro* на макрофагах RAW264.7, фибробластах NIH/3T3 и клетках остеосаркомы MNNG/HOS выявлена иммуномодулирующая и противоопухолевая активность полученных покрытий, проявляющаяся в снижении уровня активных форм кислорода и оксида азота, а также в подавлении экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и TNF-α. Оценка остеогенной дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток методом ПЦР показала, что алендронат и ризедронат индуцируют экспрессию ключевых остеогенных факторов Runx2, BMP-6 и SORT1, стимулируя костеобразование. В экспериментах *in vivo* на крысах с моделями травматического и остеопоротического перелома бедренной кости подтверждены биосовместимость имплантатов, отсутствие системной токсичности и активная консолидация костного дефекта. Данные гистологического и иммуногистохимического анализа (CD68, PCNA) свидетельствуют об усилении репаративного остеогенеза и пролиферации в зоне имплантации, причём наиболее выраженные эффекты зафиксированы для образцов, модифицированных золедронатом. Совокупность полученных результатов свидетельствует о перспективности разработанных гибридных покрытий на поверхности имплантационных материалов для применения в остеосинтезе при остеопорозе и онкологических поражениях костной ткани.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 23-13-00329-П).

СОЗДАНИЕ МАГНИЕВЫХ ИМПЛАНТАТОВ С ФУНКЦИЕЙ ДОСТАВКИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ АГЕНТОВ

Машурова М.В.[1,3]*, Тихомиров А.С.[2], Осьмушко И.С.[1], Надараиа К.В.[1], Имшинецкий И.В.[1]

[1] Институт химии Дальневосточного отделения РАН
690022, Владивосток, пр. 100-летия Владивостока, д. 159
[2] Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе
119021, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11, стр. 1
[3] Дальневосточный федеральный университет
690922, Приморский край, Владивосток, о. Русский, п. Аякс, д. 10

*e-mail: mashurova.mv@yandex.ru

Ключевые слова: ЗНО костей, гибридные функциональные покрытия, полидофамин, антрациклиновые антибиотики

Одним из методов лечения злокачественных новообразований (ЗНО) костей является удаление опухоли и эндопротезирование. Современные методы модификации имплантатов позволяют создавать материалы, как имеющие целевой противоопухолевый эффект, так и предотвращающие постоперационные осложнения. Одним из методов создания подобных материалов является обработка плазменным электролитическим оксидированием (ПЭО) с последующим нанесением целевых агентов. В случае ЗНО костей перспективным агентом для внедрения является LCTA-2034 — синтетическое соединение, созданное как аналог используемого в химиотерапии доксорубицина. LCTA-2034 имеет более выраженный противоопухолевый эффект и преодолевает устойчивость к доксорубицину.

В качестве образцов были взяты образцы магниевого сплава МА20 размером 8× 8× 1 мм^3. На образцах было сформировано ПЭО-покрытие в условиях, ранее подробно описанных нами в работах нашего отдела. Для успешной иммобилизации противоопухолевого соединения поверхность образцов после ПЭО была дополнительно функционализирована полидофамином (ПДА). С этой целью образцы погружались в раствор дофамина хлорида с последующим смещением pH в щелочную область. После закрепления слоя ПДА ковалентное связывание противоопухолевого агента осуществлялась за счет реакции Михаэля и/или образования основания Шиффа также путем смещения pH в щелочную область.

Методом рентгенофазового анализа было установлено, что в составе ПЭО-слоя присутствует гидроксиапатит (ГА), что поспособствует успешной остеоинтеграции имплантата. Анализ результатов сканирующей электронной микроскопии продемонстрировал наличие у полученных покрытий развитой поверхности, способствующей адгезии клеток. Успешная иммобилизация противоопухолевого соединения была подтверждена как энергодисперсионной спектроскопией, так и рентгеновской фотоэлектронной спектроскопией.

Таким образом, на поверхности перспективного в качестве имплантационного материала магниевого сплава была сформирована гибридная поверхность, содержащая ГА и способная к адресному высвобождению противоопухолевых соединений.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-73-10044, https://rscf.ru/project/25-73-10044/.

ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА НА КЛЕТКИ ГЛИОБЛАСТОМЫ

Мелконян К.И.*, Соловьева Е.Р., Фоменко А.А.

Кубанский государственный медицинский университет
350063, Краснодар, ул. имени Митрофана Седина, д. 4
*e-mail: fomenkoaa@ksma.ru

Ключевые слова: наночастицы серебра, глиобластома, цитотоксичность, апоптоз

Поливалентная биологическая активность наночастиц серебра (AgNP) обусловлена генерацией активных форм кислорода (АФК). AgNP, стабилизированные поливинилпирролидоном (ПВП), ускоряют заживление ран, проявляют противолейкозное действие и стимулируют ангиогенез, при этом ПВП обеспечивает биосовместимость и коллоидную устойчивость AgNP, потенциально обеспечивая избирательную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток.

AgNP получали кавитационно-диффузионным фотохимическим восстановлением ионов Ag^+ (0,296 мМ) в присутствии ПВП. Метаболическую активность клеток глиобластомы T98G оценивали с помощью XTT-теста, инкубацию проводили при 37 °C 6 и 12 ч, жизнеспособность выражали в процентах относительно контроля без клеток (100%). Экспериментальные группы: 1 — без T98G; 2 — T98G; 3 — нитрат серебра (0,2 мг/мл); 4 — AgNP (0,05 мг/мл).

Через 6 ч максимальная жизнеспособность T98G отмечена в контроле (371 ± 56%); в группах 3 и 4 — 93 ± 13% и 88 ± 27% соответственно. К 12 ч метаболическая активность в группах 2 и 3 снизилась до 104 ± 37 и 81 ± 11%.

Синтезированные AgNP демонстрируют выраженную цитотоксичность в отношении клеток глиобластомы в течение 12 ч, что согласуется с механизмами AgNP-индуцированного окислительного стресса и апоптоза. Несмотря на потенциальную селективность ПВП-стабилизированных наночастиц, наблюдаемая токсичность может быть связана с особенностями их физико-химических свойств, сформированных в условиях кавитационно-диффузионного фотохимического восстановления, что требует дальнейшей оптимизации протокола для достижения противоопухолевой эффективности и биологической безопасности.

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ ДИНАМИКИ И ВЫРАЖЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ФИБРОЗА МИОКАРДА ПРИ АУТОИММУННОМ МИОКАРДИТЕ У МЫШЕЙ BALB/C

Мельникова Е.А.[1,2]*, Макарова О.В.[1], Силантьева Д.Д.[3], Сентябрева А.В.[1,2], Косырева А.М.[1,2,3]

[1] Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
119435, Москва, Абрикосовский пер. д. 2
[2] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
[3] Медицинский университет им. Петровского
119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2
*e-mail: ekaterina@melnikova.online

Ключевые слова: миокардит, фиброз, аутоиммунное заболевание, половые различия, животная модель

Миокардит характеризуется выраженными половыми различиями в заболеваемости, однако динамика фиброзирования миокарда при аутоиммунном миокардите у особей разного пола изучена недостаточно. Цель работы — установить особенности развития фиброза миокарда у самцов и самок мышей BALB/c на 14, 28, 42, 60 и 90-е сутки аутоиммунного миокардита, индуцированного подкожным введением фрагмента тяжелой цепи α-миозина. Площадь фибротических изменений в миокарде у самок и самцов с аутоиммунным миокардитом оценивали при окраске по Маллори, определяли уровень экспрессии *Col1a1*, *Col3a1* и *Mmp9* методом ПЦР-РВ.

При аутоиммунном миокардите у самцов первичные фибротические изменения появлялись на 28-е сутки, у самок — позже, на 42-е сутки. С 28-х суток площадь фиброза у самцов значимо превышала таковую у самок и оставалась выше на всех сроках исследования. К 90-м суткам фиброз регистрировался у 100% самцов и лишь у 50% самок при большей площади поражения у самцов. Экспрессия *Col1a1* и *Col3a1* на ранних сроках была выше у самцов, экспрессия *Mmp9* повышалась у самцов раньше и была более выраженной.

Результаты свидетельствуют о более раннем начале и тяжелом течении фиброза миокарда у самцов, что может быть связано с протективной ролью эстрогенов.

ПОЛУЧЕНИЕ ИПСК МЫШИ С ГЕНЕТИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИЕЙ ГЕНА *F9* ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ ТЕРАПИИ ГЕМОФИЛИИ В

Мензоров А.Г.[1]*, Андриянов В.С.[2], Соколова О.А.[2], Доме А.С.[2], Решетников В.В.[2]

[1] Институт цитологии и генетики СО РАН
630090, Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, д. 10
[2] Научно-технологический университет «Сириус»
354340, Федеральная территория «Сириус», Олимпийский пр-т, д. 1
*e-mail: menzorov@bionet.nsc.ru

Ключевые слова: гемофилия В, *F9*, ИПСК, CD-1

Гемофилия В — это наследственное Х-сцепленное рецессивное нарушение свертывания крови, обусловленное дефицитом или функциональной недостаточностью фактора IX. В большинстве случаев заболевание у человека возникает в результате миссенс-мутаций в гене *F9*. Для оценки эффективности генной терапии часто используют мышиные генетические модели с нокаутом гена *F9*, но не с не функциональными вариантами белка, как у многих пациентов. Мы получили линию мышей FIX-del1 на основе линии CD-1, несущую делецию c.1175delG в каталитическом домене гена *F9*, белок экспрессируется, но каталитическая активность нарушена.

Мы создали 9 линий индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) мышей линии CD-1 без генетической модификации гена *F9* и 4-й линии с делецией c.1175delG. ИПСК получали используя лентивирусы, несущие репрограммирующие факторы OCT4, SOX2, KLF4 и C-MYC. Клетки культивировали в стандартной среде с 20% FBS, CHIR99021 (3 μM), PD 0325901 (1 μM) на фидерных клетках. ИПСК экспрессировали маркеры плюрипотентности Oct4, Sox2 и Nanog. Плюрипотентность была показана в тесте на формирование эмбриоидных телец, они экспрессировали маркеры трех зародышевых листков: Nestin и Pax6 (эктодерма), Actc1 (мезодерма), Gata4 и Dab2 (энтодерма).

Полученные линии ИПСК мыши могут быть использованы для моделирования гемофилии В, а также для тестирования генной терапии *in vitro*. Получение ИПСК было выполнено на базе ЦКП «Коллекция плюрипотентных культур клеток человека и млекопитающих общебиологического и биомедицинского направления» ИЦиГ СО РАН (https://ckp.icgen.ru/cells/).

Исследование поддержано грантом в рамках программы «Научно-технологическое развитие федеральной территории Сириус» (соглашение № 18-03 от 10 сентября 2024 года).

КЛЕТОЧНЫЙ СТРЕСС И СЕНЕСЦЕНЦИЯ: СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ

Меньшиков М.Ю.*, Калинин А.П., Зубкова Е.С.

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова
121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а
*e-mail: myumensh@mail.ru

Ключевые слова: сенесценция, воспаление, окислительный стресс, интегрированный стрессовый ответ, регенерация

В ходе жизнедеятельности организм постоянно подвергается воздействию эндогенных и экзогенных стрессовых факторов, что требует активации компенсаторно-адаптационных механизмов. Ключевую роль в поддержании гомеостаза и выживаемости клеток играют интегрированный стрессовый ответ (ISR), сигнальный путь cGAS/STING, а также каскады антиоксидантной и противовоспалительной защиты. Модуляция этих внутриклеточных путей открывает широкие перспективы для снижения риска патологий различных органов и тканей, смягчения течения хронических заболеваний и повышения общей резистентности организма. Более того, идентификация специфических мишеней в рамках данных механизмов рассматривается как стратегическое направление для увеличения продолжительности здоровой жизни и торможения преждевременного старения.

Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда фундаментальных исследований, проект № 23-15-00539.

4D-БИОПЕЧАТЬ КОМБИНИРОВАННЫМИ БИОЧЕРНИЛАМИ С МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ ЧЕЛОВЕКА

Меркулов М.В.[1]*, Астрелина Т.А.[1], Брунчуков В.А.[1], Сучкова Ю.Б.[1], Михадаркина О.Г.[1], Серова О.Ф.[2]

[1] Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна
123098, Москва, ул. Живописная, д. 46
[2] Московский областной перинатальный центр
143903, Московская обл., г. Балашиха, ш. Энтузиастов , д. 12
*e-mail: merkulovmark848@gmail.com

Ключевые слова: 4D-биопечать, регенеративная медицина, биоматериалы, биосовместимые и биодеградируемые биочернила

Современная 4D-биопечать является развитием аддитивных технологий и заключается в интеграции фактора времени, когда напечатанная трехмерная структура способна динамически изменять форму, свойства или функции в процессе культивирования (Zhang J., 2021, с. 3971; Bashiri Z., 2023, с. 100666). Однако процессы клеточно-опосредованного сжатия (контракции) и выживаемости клеток на этапе постпринтинга мало изучены (Salih T., 2024, с. 861.).

Целью исследования являлось создать прототип тканеинженерной конструкции на основе МСК и комбинированных биочернил методом 4D-биопечати.

В качестве клеточного компонента использованы мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (МСК) десны человека. Основой комбинированных биочернил служил децеллюляризированный внеклеточный матрикс (dECM) кожи человека, стабилизированный природным сшивающим агентом генипином. Биопечать осуществлялась на биопринтере ROKIT Dr. INVIVO 4D2. Оценку жизнеспособности клеток проводили методом флуоресцентного окрашивания Live/Dead, динамику изменения геометрии оценивали планиметрическим методом, полученную структуру анализировали гистологическими окрашиваниями.

В ходе долгосрочного культивирования (до 196 часов) ТИК, напечатанных в виде простых контуров и сеток, обнаружен эффект выраженной клеточно-опосредованной контракции: линейные размеры образцов уменьшались до 10 раз к 120 часам за счет активного стягивания матрикса МСК. Для нивелирования деформации была предложена печать подпорок из PCL. Экспериментально установлено, что оптимальное соотношение модели и подпорки составляет не менее 1:2. Это позволило сохранить исходный диаметр конструкции и обеспечить высокую жизнеспособность (более 85%) распределенных в dECM-матриксе МСК вплоть до этапа контролируемого отделения ТИК от подпорок.

Новый подход к 4D-биопечати ТИК, основанный на применении «подпорок» на этапе постпринтинга и использовании комбинированных биочернил с МСК десны человека, обеспечивает получение жизнеспособных конструкций. Эти ТИК обладают достаточной механической прочностью, что открывает перспективы для их успешной трансплантации.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ПРИМЕНЕНИЕ БИОФЛАВОНОИДОВ АССОЦИИРОВАНО СО СНИЖЕНИЕМ ФАКТОРА ВИЛЛЕБРАНДА vWF В ПЕРВИЧНЫХ КУЛЬТУРАХ HUVEC

Мжаванадзе Н.Д.*, Сучков И.А., Калинин Р.Е., Щулькин А.В., Абаленихина Ю.В., Короткова Н.В., Маркитан Г.С., Тюнина Е.Ю., Калинина А.Р.

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
390026, Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

*e-mail: nina_mzhavanadze@mail.ru

Ключевые слова: биофлавоноиды, диосмин, гесперидин, vWF, фактор Виллебранда, HUVEC

Введение. Фактор Виллебранда (vWF) является одним из ключевых биомаркеров гиперкоагуляции и воспаления. vWF представляет собой перспективный прогностический маркер и потенциальную терапевтическую мишень при сердечно-сосудистых заболеваниях. Целью нашего исследования было изучение влияния активных метаболитов биофлавоноидов диосмина и гесперидина (диосметина и гесперетина соответственно) на относительное количество vWF в культурах эндотелиальных клеток HUVEC *in vitro*. Диосмин и гесперидин, в сочетании друг с другом либо по отдельности активно используются в клинической медицине для лечения пациентов с хроническими заболеваниями вен.

Материал и методы. Исследование проводили на первичных культурах эндотелиальных клеток пупочной вены человека (HUVEC), которые инкубировали в течение 24 часов с активными метаболитами исследуемых биофлавоноидов — гесперетином и диосметином (по отдельности или в комбинации) в различных концентрациях. По окончании инкубации оценивали экспрессию vWF (относительное количество белка) в клеточных лизатах при помощи метода вестерн-блот.

Результаты. Применение гесперетина в концентрации 0,5 мкМ, диосметина в концентрации 1,5 мкМ и их комбинации в указанных концентрациях сопровождалось снижением экспрессии vWF в первичных культурах HUVEC на 56,3, 43,6 и 22,3% соответственно ($p < 0,0001$). Инкубация клеточных культур с гесперетином в концентрации 5 мкМ и диосметином в концентрации 15 мкМ приводила к снижению экспрессии vWF на 53,9% ($p < 0,0001$) и 50,9% ($p = 0,0001$) соответственно. Инкубация первичных культур HUVEC с комбинацией гесперетина (50 мкМ) и диосметина (150 мкМ) сопровождалась снижением экспрессии vWF на 37,2% ($p = 0,001$).

Вывод. Применение активных метаболитов биофлавоноидов диосмина и гесперидина (диосметина и гесперетина) ассоциировано со снижением относительного количества фактора Виллебранда (vWF) в первичных культурах эндотелиальных клеток HUVEC.

ОТ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТИ К РЕЦИДИВУ: ДОРМАНТНЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ И АУТОФАГИЯ КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

Микеладзе М.А.*, Кузнецова Л.С., Гужова И.В.

Институт цитологии РАН
194164, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4

*e-mail: irina.guzh@gmail.com

Ключевые слова: опухолевый рецидив, аутофагия, остеосаркома, колоректальный рак, хлорокин

Химиорезистентность и рецидивирование опухолей остаются одной из основных проблем современной противоопухолевой терапии. Одним из механизмов, обеспечивающих выживание опухолевых клеток в условиях терапевтического стресса, является активация аутофагии. В работе исследовано влияние ингибирования аутофагии хлорохином — известным противомалярийным препаратом, перспективным для комбинированной противоопухолевой терапии.

На клеточных моделях остеосаркомы, полученных от пациентов после неоднократного проведения химиотерапии, а также на клетках колоректального рака мыши показано, что воздействие химиотерапевтических препаратов сопровождается активацией аутофагии, которая, по-видимому, способствует выживанию части опухолевой клеточной популяции. Добавление хлорохина подавляло аутофагию и существенно усиливало гибель опухолевых клеток, одновременно снижая их пролиферативный и миграционный потенциал. Эти эффекты были воспроизведены как в двумерных, так и в трехмерных моделях опухолевого роста.

В ортотопической модели колоректального рака комбинация хлорохина с оксалиплатином не только ограничивала рост первичной опухоли, но и препятствовала метастатическому распространению и формированию метастазов. Особый интерес представляют результаты сравнительного анализа пролиферирующих и дормантных опухолевых клеток. Хлорохин проявлял преимущественную цитотоксичность в отношении дормантной клеточной популяции — клеток, способных переживать воздействие цитостатиков и рассматриваемых как потенциальный источник последующего рецидива.

Мы можем заключить, что ингибирование аутофагии позволяет воздействовать на различные функциональные состояния опухолевых клеток: цитостатическая терапия преимущественно элиминирует пролиферирующие клетки, тогда как подавление аутофагии способствует устранению дормантной популяции. Полученные результаты обосновывают перспективность комбинированного подхода, направленного не только на подавление роста опухоли, но и на элиминацию устойчивых клеток, способных обеспечить восстановление опухолевой популяции после терапии.

Работа выполнена при поддержке РНФ, грант № 26-15-00288.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И ЦИТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ N- И C-КОНЦЕВЫХ ФРАГМЕНТОВ HSP70

Микрюкова Д.В.[1]*, Борисенко Е.А.[2], Епифанцева А.В.[1]

[1] Южный федеральный университет, Научно-исследовательский институт физической и органической химии, Лаборатория экспериментальной биомедицины
344090, Ростов-на-Дону, пр-т Стачки, д. 194/2

[2] Южный федеральный университет, Научно-исследовательский институт физической и органической химии, Лаборатория молекулярной нейробиологии
344090, Ростов-на-Дону, пр-т Стачки, д. 194/2

*e-mail: mikriukova@sfedu.ru

Ключевые слова: HSP70, цитопротекция, *in silico*, ишемия, окислительный стресс, апоптоз

Актуальность: HSP70 рассматривается как перспективный цитопротекторный агент, но иммуногенность и размер молекулы ограничивают клиническое применение. Поэтому его N- и C-концевые фрагменты представляют альтернативу с лучшей биодоступностью и меньшей иммуногенностью.

Цель: сравнительный анализ структурно-динамических, физико-химических, иммуногенных и цитопротекторных свойств фрагментов HSP70.

Методы. Молекулярно-динамическое моделирование (RMSD-анализ, анализ распределения водородных связей), in silico прогнозирование (ProtParam, AIUPred, DeepLoc 2.1, BepiPred-3.0). Модели кислородно-глюкозной депривации (КГД) клеток A549, фотоиндуцированного повреждения клеток ARPE-19 и фототромботического инсульта (ФТИ) у мышей (TUNEL-тест, MTT-анализ).

Результаты. RMSD-анализ показал, что полноразмерный HSP70 и его N-домен достигают равновесной геометрии после 50 нс, тогда как C-домен сохраняет конформационную лабильность и склонность к складчатости. Изоляция C-конца приводит к искажению α-спирали и повышению энергетического барьера связывания с партнерами.

Согласно *in silico* данным, оба пептида стабильны, однако N-пептид имеет больший период полураспада (30 ч против 1,9 ч) и меньше внутренне-неупорядоченных регионов. C-концевой фрагмент характеризуется высокой плотностью линейных B-клеточных эпитопов, что предполагает его повышенную иммуногенность, также у него выявлены сигнал ядерной локализации и возможность периферического связывания с мембраной.

Через 2 суток после КГД выживаемость клеток A549 повышали полноразмерный HSP70 и C-пептид, но на 3 сутки протекторный эффект N-пептида становится более выраженным по сравнению с обоими.

Добавление HSP70 и его фрагментов снижало апоптоз клеток ARPE-19 почти в 2 раза после фотоиндуцированного повреждения.

Через 3 суток после ФТИ у мышей наблюдалось почти двукратное снижение апоптоза при введении HSP70 и C-пептида, но через 7 суток более выраженным протекторным действием обладали HSP70 и N-пептид.

Заключение: HSP70 и его фрагменты обладают выраженной протекторным эффектом, наиболее перспективным является N-концевой фрагмент за счёт меньшей иммуногенности и пролонгированного действия.

Работа поддержана грантом ИП02/Ю8_0708Приоритет_09.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ АТРОФИРОВАННЫХ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Мирзоев Т.М.*

Институт медико-биологических проблем РАН
123007, Москва, Хорошевское ш., д. 76а
*e-mail: tmirzoev@yandex.ru

Ключевые слова: скелетная мышца, атрофия, восстановление мышцы, синтез белка

Атрофия скелетных мышц человека при механической разгрузке (иммобилизация конечностей, постельная гипокинезия, пребывание в условиях невесомости) — серьезная клиническая проблема, замедляющая реабилитацию пациентов. Исследование процессов синтеза и распада белка, а также состояния сателлитных клеток в скелетной мышце в период восстановления после механической разгрузки имеет важное значение для регенеративной медицины. В данном обзорном докладе систематизированы современные представления о сигнальных путях и клеточных механизмах, участвующих в восстановлении атрофированной вследствие механической разгрузки постуральной мышцы млекопитающих.

Период восстановления мышечной массы характеризуется сложной координацией процессов синтеза и распада белка. Ключевым молекулярным триггером выступает сигнальный путь mTORC1, активация которого необходима для преодоления «анаболической резистентности» и инициации трансляции белка. Одновременно с этим для успешного восстановления мышцы важна временная активация протеолитических систем (убиквитин-протеасомного каскада и аутофагии), что обеспечивает утилизацию поврежденных белковых структур.

Долгосрочное восстановление атрофированных мышц невозможно без участия локального пула стволовых клеток — сателлитных клеток. Под воздействием механического стимула они выходят из состояния покоя, интенсивно пролиферируют, дифференцируются и сливаются с мышечными волокнами. Данный процесс обеспечивает приток новых миоядер, что критично для расширения миоядерного домена и поддержания анаболических процессов в мышечной ткани.

Эффективная реабилитация требует комплексного подхода, объединяющего механическую нагрузку (упражнения, массаж, электростимуляция) и нутритивную поддержку (аминокислоты, креатин, сывороточный протеин). Такой синергетический подход способен ускорить анаболические процессы в мышечных волокнах и одновременно активировать регенераторный пул сателлитных клеток, что может существенно повысить эффективность восстановления атрофированной скелетной мышцы.

Поддержано Программой фундаментальных исследований ГНЦ РФ — ИМБП РАН.

МОДИФИЦИРОВАННЫЕ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫЕ ПАСТЫ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ *IN VIVO* И *IN VITRO*

Михеева П.В.*, Тетерина А.Ю., Смирнов И.В., Шлыков М.А., Комлев В.С

Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова РАН
119334, Москва, Ленинский пр-т, д. 49
*e-mail: mikheevap7@gmail.com

Ключевые слова: малоинвазивное введение, гидратированные пасты, дикальцийфосфат дигидрат, гидроксиапатит, биосовместимость

Проведена сравнительная оценка *in vivo* и *in vitro* биосовместимости, резорбции и тканевой интеграции гидратированных кальций-фосфатных паст на основе дикальцийфосфат дигидрата и гидроксиапатита (ДКФД, ГАп), модифицированных гиалуроновой кислотой и лецитином в форме липосом с оболочкой из фосфатов кальция (липосомы-ФК).

Выполнена гетеротопическая имплантация крысам на сроки 3, 8 и 13 недель с гистологическим анализом. Модификация паст проводилась включением гиалуроновой кислоты (ГК) в процессе синтеза и созданием липосом-ФК для инкапсуляции биоактивных молекул. Физико-химическая характеризация включала РФА, ИК-спектроскопию, СЭМ, ПЭМ. *In vitro* тестирование выполнено на макрофагах и остеобластоподобных клетках.

Пасты ДКФД резорбировались практически полностью к 8 неделям с замещением зрелой соединительной тканью, тогда как ГАп-пасты сохраняли агломераты до 12 недель с формированием плотной фиброзной капсулы и гигантских многоядерных клеток.

Модификация паст ГК не снижала жизнеспособность макрофагов (> 90% живых клеток), уменьшала продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6) на 5–10%. Модификация лецитином (липосомы-ФК) обеспечивала получение сферических частиц 120 ± 17 нм с нанокристаллическим гидроксиапатитным слоем, коллоидно устойчивых до 30 дней; такая модификация повышала продукцию провоспалительных цитокинов на 15–20%, но также не оказывала цитотоксического действия.

Оптимальные условия синтеза липосом-ФК: лецитин 10 мг/мл, соникация 300 Вт, концентрации Ca^{2+} и HPO_4^{2-} 1,33 мМ, pH 11, метод последовательного осаждения. Формирование ФК-оболочки увеличивало плотность липосом и снижало скорость выхода инкапсулированного вещества.

Таким образом выявлено, что ДКФД-пасты превосходят ГАп-пасты по резорбируемости, но требуют дополнительной модификации для усиления остеогенных свойств. Модификация ГК улучшает противовоспалительный профиль, модификация лецитином в форме липосом-ФК открывает возможности для направленной доставки биоактивных молекул. Полученные результаты ложатся в основу создания биомиметических систем для функционального спондилодеза.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект РНФ № 24-73-10208), https://rscf.ru/project/24-73-10208/.

МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В ВОССТАНОВЛЕНИИ ФУНКЦИИ НИШИ СПЕРМАТОГОНИАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В МОДЕЛИ ДОКСОРУБИЦИН-ИНДУЦИРУЕМОГО СТАРЕНИЯ

Мнацаканян А.О.[1]*, Басалова Н.А.[1], Коробкина И.О.[1], Сагарадзе Г.Д.[1], Liang Y.[2], Нагибин Н.В.[1], Попов В.С.[1], Ефименко А.Ю.[1]

[1] Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10
[2] MSU-BIT University
518172, Китай, 1 International University Park Road, Shenzhen, Guangdong Province
*e-mail: monakovaao@my.msu.ru

Ключевые слова: МСК, секретом, ниша, сперматогенез, клетки Лейдига, доксорубицин, внеклеточный матрикс

Регенерация тканей и органов происходит с участием стволовых клеток, которые регулируются нишей стволовой клетки. Важнейшими поддерживающими клетками ниши являются мезенхимные стромальные клетки (МСК), которые участвуют в регенерации, главным образом за счёт секреции комплекса биологически активных факторов — секретома. Введение секретома МСК мышам под белочную оболочку яичка в модели токсического повреждения сперматогенеза доксорубицином способствовало восстановлению сперматогенеза. Однако механизмы остаются недостаточно изученными.

В рамках исследования у мышей было смоделировано токсическое повреждение сперматогенеза путём инъекций доксорубицина в общей дозе 10 мг/кг. Мышам вводили секретом МСК под белочную оболочку яичка. Семенники анализировали с помощью гистологических методов. Из яичек интактных мышей выделяли клетки Лейдига, повреждали доксорубицином в концентрации 1 мкМ, наносили секретом МСК и оценивали количество клеток и концентрацию тестостерона в среде клеток Лейдига.

При индуцируемом старении существенно изменяется морфология семенников: уменьшается масса, повреждаются семенные канальца, утолщается интерстиций, в том числе за счёт увеличения числа клеток и продукции коллагена по сравнению с интактными животными. Введение секретома МСК приводит к увеличению числа нормальных канальцев и тенденции к уменьшению количества коллагена в интерстиции. Повреждение клеток Лейдига доксорубицином *in vitro* приводит к увеличению числа b-gal+ клеток, что является признаком сенесценции, и ухудшает их способность секретировать тестостерон. Добавление секретома МСК к поврежденным клеткам Лейдига приводит к повышению уровня тестостерона за счёт увеличения выживаемости клеток и секреции тестостерона.

Таким образом, введение секретома МСК под белочную оболочку яичка при токсическом повреждении сперматогенеза, которое частично воспроизводит патологические изменения, происходящие при старении

ниши, приводит к восстановлению функции ниши ССК, в частности, за счёт восстановления функциональности клеток Лейдига и, вероятно, состава интерстиция.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-75-30005, https://rscf.ru/project/25-75-30005/ (*in vitro* эксперименты) и государственного задания № 0110 (*in vivo* эксперименты).

БИОИНФОРМАТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ АНАЛИЗА БЕЛКОВОГО СОСТАВА СЕКРЕТОМА — ОТ РАЗРАБОТКИ К ВАЛИДАЦИИ

Мозалев А.С.[1,2], Салтовская А.А.[1], Хотин М.Г.[1*]

[1] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
[2] Санкт-Петербургский национальный исследовательский Академический университет имени Ж.И. Алфёрова
194021, Санкт-Петербург, ул. Хлопина, д. 8, корп. 3, лит. А
*e-mail: khotin@incras.ru

Ключевые слова: секретом, фибробласты, везикулы, анализ протеомных данных, биоинформатика, DeepLoc

При анализе секретома клеток идентифицированный набор белков включает как продукты секреции, так и белки, попадающие в пробу вследствие гибели клеток. Для исследований составов секретомов различных типов клеток важен объективный алгоритм разделения массива полученных протеомных данных на секретируемые белки и те, которые попадают в кондиционированную среду в результате гибели клеток. Разработка и валидация подобного биоинформатического алгоритма стала целью данной работы.

В основу алгоритма положен принцип консенсуса независимых источников доказательств секреции, не сводимых к единому числовому показателю: наличие сигнального пептида в первичной последовательности белка и указание факта субклеточной локализации согласно базе данных UniProt, а также предсказания локализации и типа мембранной ассоциации нейросетевой моделью DeepLoc. Белок относим к группе секретомных только при согласованном подтверждении признака секреции несколькими независимыми источниками.

Алгоритм апробирован на наших данных о составе секретома дермальных фибробластов человека линии DFFh, (коллекция клеток биомедицинского назначения РКТКК, ИНЦ РАН), полученного после 96 ч депривации FBS. При помощи метода nano-LC–MS/MS исследован белковый состав кондиционированной среды. В биоинформатический анализ брали 1502 белка, которые отнесли к воспроизводимому ядру секретома по признакам воспроизводимости в трех независимых экспериментах и имеющим коэффициент вариации CV⩽30%.

В результате классификации выделены четыре группы белков: A1 (n = 408) растворимые белки классического секреторного пути; A2 (n = 186) мембраносвязанные белки — компонент везикулярной секреции; B3 (n = 908) не обладающие признаками секреции. Валидность классификации подтверждена по признакам формирования подгрупп, вовлеченных в определенные процессы и отнесенные к вне- или внутриклеточным структурам. Так, группа B3 содержит маркеры апоптоза и лизиса, компоненты ядерной и митохондриальных мембран, а группы A1 и A2 отличаются функциональным обогащением терминам организации внеклеточного матрикса и клеточной миграции (GO Biological Process, Enrichr). Разработанный алгоритм подлежит дальнейшей валидации и в случае успеха может быть применен для внедрения общедоступного инструмента классификации.

АСТРОГЛИАЛЬНАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА НЕЙРАЛЬНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ЛИНИИ DRNPC

Момотюк Е.Д.[1,2*], Чжан Д.[1,2,3], Ибрагим Н.[1,2], Баклаушев В.П.[1,4,5], Дашинимаев Э.Б.[1,2,3]

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6
[2] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
[3] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9

[4] Федеральный Центр Мозга и Нейротехнологий ФМБА России
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10
[5] Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 32, стр. 1
*e-mail: EDM95r@rambler.ru

Ключевые слова: drNPC, нейральные предшественники, астроциты, дифференцировка, секретом, нейриты

Астроциты регулируют гомеостаз центральной нервной системы и функциональное состояние нейронов. Получение функционально активных человеческих астроцитов *in vitro* остается актуальной задачей регенеративной биомедицины. Линия нейральных прогениторных клеток человека drNPC, полученная прямым репрограммированием мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, представляет потенциальный источник астроглиальных клеток и их секреторных продуктов. Целью работы являлась характеристика drNPC, оценка их астроглиального дифференцировочного потенциала и функциональных свойств полученных производных.

drNPC длительно культивировали в бессывороточной среде на основе DMEM/F12 и оценивали их пролиферативные и фенотипические характеристики. Для индукции дифференцировки клетки переносили в среду на основе BrainPhys на 14 суток. Экспрессию маркеров анализировали методом иммуноцитохимии и RT-qPCR. Функциональные свойства дифференцированных клеток оценивали по влиянию кондиционированной среды и внеклеточных везикул на ИПСК-производные нейроны с использованием анализа Шолля.

drNPC сохраняли высокую пролиферативную активность и достигали 86 удвоений популяции за 90 суток. В недифференцированном состоянии клетки экспрессировали Nestin, SOX2, S100B и CD44, а GFAP выявлялся в части популяции. По сравнению с нейральными стволовыми клетками, полученными методом DUAL SMAD из ИПСК человека, drNPC характеризовались более высокой экспрессией S100B и GFAP. После дифференцировки снижалась экспрессия Ki67 и повышалась экспрессия GFAP и S100B при сохранении Nestin, SOX2 и PAX6, что указывало на незрелый астроглиальный фенотип. Кондиционированная среда и внеклеточные везикулы от дифференцированных drNPC достоверно увеличивали ветвление нейритов ИПСК-производных нейронов.

Таким образом, drNPC сохраняют высокую пролиферативную способность и глиальную направленность, а при дифференцировке приобретают преимущественно незрелый астроглиальный фенотип. Их секреторные продукты повышают морфологическую сложность нейронов *in vitro*, что определяет перспективность drNPC для нейрорегенеративных исследований.

Финансирование: работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 25-15-00443.

УСТОЙЧИВОСТЬ ИНДУЦИРОВАННЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОМ КУЛЬТИВИРОВАНИИ И КРИОХРАНЕНИИ

Моргун Е.И.[1*], Ржанова Л.А.[1], Кузьменко Е.В.[1,3], Рябинин А.А.[1], Пермякова А.А.[1,4], Стариннов З.Р.[1], Воротеляк Е.А.[1,4]

[1] Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26
[2] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
[3] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9
[4] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1
*e-mail: lady.morgun2016@yandex.ru

Ключевые слова: регуляторные Т-клетки, культивирование клеток, фенотипическая устойчивость, метаболическая активность, апоптоз

Цель — оценить фенотипическую и метаболическую стабильность индуцированных Т-регуляторных клеток (иТрег) человека при 21-суточном культивировании и после криоконсервации.

Методы. $CD4^+$Т-клетки выделяли из мононуклеаров периферической крови магнитной сепарацией. Индукцию регуляторного фенотипа проводили в среде RPMI-1640 с TGF-β, IL-2 и анти-CD3-антителами. На 7, 14, 21-е сутки и после размораживания оценивали иммунофенотип ($CD4^+CD25^+CD127low$), супрессию (смешанная

лимфоцитарная реакция), метаболизм (резазуриновый тест), пролиферацию (Ki67+) и экспрессию генов (РНК-секвенирование).

Результаты. Доля $CD4^+CD25^+CD127low$ значительно возросла к 7–21-м суткам и сохранялась после криоконсервации, подтверждая стабильность индукции. иТрег подавляли пролиферацию аутологичных $CD4^+$Т-клеток в соотношении 1:8 на всех сроках, но после размораживания супрессия отмечалась только при 1:2, что говорит о снижении активности. Метаболическая активность и доля Ki67+ оставались стабильными во всех точках. Выявлена апрегуляция генов выживания, антиапоптотических и стресс-сенсорных проапоптотических генов при даун-регуляции проапоптотических. Достоверных различий по метаболизму, пролиферации и экспрессии генов жизнеспособности между сроками и после криоконсервации не обнаружено.

Вывод. иТрег сохраняют пролиферативную, метаболическую и фенотипическую стабильность в течение 21 суток и после криоконсервации. Супрессорная активность максимальна на 14-е сутки, затем снижается и ещё больше падает после размораживания. Это определяет 14-е сутки как оптимальный срок экспансии и требует оптимизации протокола для полноценного сохранения функции клеток.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2030 годы), соглашение № 075-15-2025-464 от 29 мая 2025 года с Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

Авторы выражают глубокую благодарность зав. Лабораторией медицинской биотехнологии ИБМХ д. б. н. Жданову Д.Д. за ценные консультации.

ВОЗРАСТ-ЗАВИСИМЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕКРЕТОМА МСК КАК ФАКТОР ИСТОЩЕНИЯ ПУЛА ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ АДИПОЦИТОВ

Мураховская Т.А.*

Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1

*e-mail: tanyamurakhovskaya2003@yandex.ru

Ключевые слова: мультипотентные стромальные клетки, адипогенная дифференцировка, старение жировой ткани

С возрастом обновление тканей организма нарушается, что приводит к развитию заболеваний. Одним из основных следствий нарушения обновления тканей является развитие метаболического синдрома и накопление липидов. Предшественниками адипоцитов являются мультипотентные стромальные клетки (МСК). При нарушении обновления, в тканях накапливаются функционально измененные клетки, микроокружение которых способно модулировать способность МСК к адипогенной дифференцировке. В связи с этим целью данной работы было оценить влияние клеток пожилого донора на эффективность адипогенной дифференцировки клеток молодых доноров.

Неконтактное сокультивирование с аутологичными МСК молодого донора (как с недифференцированными, так и с предварительно дифференцированными) не изменяло эффективность адипогенной дифференцировки МСК молодого донора. В отличие от этого, неконтактное сокультивирование с недифференцированными МСК пожилого донора увеличивало долю клеток с жировыми каплями, а также повышало экспрессию адипонектина в 2,2–4,6 раза и лептина в 1,4–1,7 раза относительно сокультивирования с аутологичными недифференцированными МСК молодого донора. Неконтактное сокультивирование с дифференцированными МСК пожилого донора дополнительно усиливало этот эффект, приводя к 2–3-кратному увеличению доли дифференцированных клеток. При этом экспрессия адипонектина повышалась в 6,6–6,8 раза, а лептина — в 2,2–2,8 раза. Таким образом, стимулирующее паракринное влияние на дифференцировку МСК молодого донора было специфично для клеток пожилого донора и усиливалось по мере их собственной дифференцировки, тогда как клетки молодого донора подобного эффекта не оказывали.

Таким образом, обнаруженная способность клеток пожилого донора паракринно усиливать адипогенную дифференцировку МСК молодого донора, несмотря на собственный сниженный дифференцировочный потенциал, указывает на возможный механизм ускоренного истощения пула клеток-предшественников в ткани пожилых пациентов.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 25-75-30005.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

РОЛЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В СОЗДАНИИ ИННОВАЦИОННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Мурашев А.Н.*

Государственный научный центр Российской Федерации — Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН
142290, Московская обл., г. Пущино, пр-т Науки, д. 6

*e-mail: murashev@bibch.ru

Ключевые слова: регуляторные доклинические (неклинические) исследования, надлежащая лабораторная практика (GLP)

Результаты регуляторных доклинических исследований (ДКИ) используют для получения разрешения на проведение клинических исследований, на применение индивидуально изготовленных высокотехнологичных лекарственных препаратов и биомедицинских клеточных продуктов, а также для подготовки регистрационных досье. ДКИ решают следующие задачи: определяют первоначальную безопасную дозу и схему последующего увеличения доз для человека; выявляют потенциальные органы-мишени, в отношении которых проявляются токсические воздействия, и устанавливают их обратимость; находят маркеры нежелательных эффектов для их мониторинга.

Чтобы результаты ДКИ были признаны в РФ и ЕАЭС, ДКИ должны выполняться в соответствии с GLP. Для международного признания результатов ДКИ требуется, чтобы ДКИ выполнялись в испытательных центрах, которые успешно прошли оценку соответствия GLP в Национальных органах мониторинга. Росаккредитация является Национальным органом мониторинга, она ведет реестр испытательных центров, которым присвоен национальный GLP-статус. По требованиям международной системы признания результатов ДКИ (MAD) Национальные программы мониторинга GLP должны пройти оценку OECD. Росаккредитация такую оценку не прошла, поэтому отечественные испытательные центры вынуждены получать международный GLP-статус у зарубежных Национальных органов мониторинга.

Центр биологических испытаний, расположенный в городе Пущино Московской области, являясь инфраструктурным испытательным центром ГНЦ ИБХ РАН, получил международный GLP-статус от SNAS в 2013 и поддерживал его до 2023. С 2024 по 2025 год этот центр имел международный GLP-статус от TURKAK. Наличие международного GLP-статуса позволило экспортировать высокотехнологичную услугу по выполнению ДКИ и достичь мирового признания. Результаты ДКИ, полученные в этом центре, признаны Европейским химическим агентством (ECHA) и размещены на его сайте в материалах регистрационных досье, а также успешно прошли оценку FDA США.

ПЛАТФОРМА ДЛЯ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ СПЕРМЫ: АКТИВНАЯ МИКРОФЛЮИДНАЯ ЛИНИЯ ПОД УПРАВЛЕНИЕМ АЛГОРИТМОВ МАШИННОГО И ГЛУБОКОГО ОБУЧЕНИЯ

Мурашко А.В.[1]*, Жукова Д.Р.[1], Хренков С.А.[1], Тобольченко Е.А.[1], Максимов М.А.[1], Шпичка А.И.[1], Тимашев П.С.[1,2]

[1] Институт регенеративной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119991, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

[2] Кафедра биологической химии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119991, Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2

*e-mail: murashko_a_v_1@staff.sechenov.ru

Ключевые слова: активная микрофлюидика, сортировка сперматозоидов, глубокое обучение, компьютерное зрение

Выбор высококачественных сперматозоидов с интактным геномом критичен для успеха вспомогательных репродуктивных технологий. Пассивные микрофлюидные устройства, исключая центрифугирование, лишены

мониторинга в реальном времени, что ведет к накоплению дебриса и необратимым потерям клеток, особенно при тяжелой олигозооспермии. Представлена активная микрофлюидная платформа, объединяющая оптическое детектирование на основе глубокого обучения с автоматизированным клапанным управлением потоком для прямой очистки нативной спермы. Модель компьютерного зрения (YOLOv10-x), оптимизированная для фазово-контрастной микроскопии (40×, 27,5 кадра/с), непрерывно оценивает состав пробы, динамически направляя фракции в резервуары сбора или утилизации при превышении порога загрязненности. Методами вычислительной гидродинамики (CFD) оптимизирована геометрия сортировочной камеры, что позволило ограничить пиковые скорости сдвига биосовместимым порогом $< 11\ с^{-1}$ для сохранения целостности хроматина. В сравнении с коммерческим пассивным аналогом активная платформа обеспечила сопоставимую чистоту фракции (91,86%), при этом суммарная скорость восстановления клеток достигла 100% (против 38,77%). Индекс фрагментации ДНК достоверно снизился с 56,84 до 24,49%. Клиническое доказательство концепции на образце пациента с тяжелой олигозооспермией продемонстрировало успешную идентификацию и изоляцию единичных жизнеспособных сперматозоидов, не обнаруженных стандартными методами (swim-up). Данная замкнутая архитектура предлагает масштабируемый, не требующий маркировки подход для обработки гамет нового поколения, приоритезирующий сохранение клеточной массы и геномной целостности.

Работа выполнена при поддержке РНФ 24-45-20007.

МОДЕЛЬ МЕХАНИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СТВОЛА МОЗГА У ЛИЧИНОК *DANIO RERIO* КАК ВОЗМОЖНОЙ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ НЕЙРОРЕГЕНЕРАЦИИ

Мурашова Л.А.[1, 2*], **Дячук В.А.**[3]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
[2] Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова,
Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
188300, Ленинградская обл., Гатчина, Орлова роща, д. 1
[3] Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского
Дальневосточного отделения РАН
690041, Владивосток, ул. Пальчевского, д. 17

*e-mail: murashova_la@almazovcentre.ru

Ключевые слова: *Danio rerio*, нейрорегенерация, нейротравма, ствол мозга, модель

Повреждения ствола мозга приводят к тяжелым последствиям в виде глубокой инвалидности и гибели. Личинки *Danio rerio* — одна из немногих моделей, позволяющих воспроизвести эту травму для изучения нейрорегенерации. Целью работы было создание и характеристика модели открытой травмы ствола головного мозга на этих животных с уровнем выживаемости не менее 50%.

В процессе моделирования механическую травму ствола наносили унилатерально анестезированным личинкам 5 dpf одноразовой иглой (0,18 мм) по анатомическим ориентирам под стереомикроскопом. Локализацию повреждения контролировали по линии Tg(hb9:GFP) на этапе валидации протокола прижизненным трейсингом липофильными карбоцианиновыми трейсерами. В качестве контроля выступали анестезированные животные без повреждения; sham-прокол исключён из-за соизмеримости диаметра иглы и размеров мозга. Характеристику модели проводили по выживаемости, поведению и пролиферации глиальных предшественников ($EdU^+/Sox10^+$) в динамике.

Протокол обеспечивал воспроизводимое формирование повреждения при выживаемости ⩾90%, что превышает целевой критерий. Локализация соответствовала зоне экспрессии GFP у Tg(hb9:GFP): маркированные клетки визуализировались преимущественно в целевой зоне с сохранением метки трейсером в области травмы не менее 24 часов.

Модель охарактеризована по отдельным функциональным и клеточным показателям. После пробуждения у личинок наблюдались круговое/винтовое плавание и ипсилатеральные постуральные изменения; при нанесении травмы — кратковременная (до 5 сек) асистолия и судороги; через 2–4 ч формировалась травматическая грыжа вещества мозга, к 24–36 ч покровные ткани визуально нормализовались. Статистически значимое увеличение пролиферации глиальных предшественников ($EdU^+/Sox10^+$) в зоне повреждения регистрировалось через 24 ч относительно контрольных животных. У животных без повреждения пролапс и неврологические нарушения отсутствовали.

Таким образом, предложенная модель открытой травмы ствола головного мозга на личинках *Danio rerio* является воспроизводимой и валидированной, обеспечивает высокую выживаемость, подтвержденную точность локализации повреждения, что делает её пригодной платформой для изучения нейрорегенерации.

СТИМУЛЯЦИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КОЖИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ КРЫС ПОСЛЕ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМЫ АЛЛОГЕННЫМ БИОМАТЕРИАЛОМ

Мусина Л.А.*, Нураева А.Б., Лебедева А.И., Шангина О.Р.

Башкирский государственный медицинский университет
450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3.

*e-mail: morphoplant@mail.ru

Ключевые слова: холодовая травма, регенерация кожи, аллогенный биоматериал, цитокины

Изучали влияние аллогенного биоматериала (АБ) на регенерацию кожи экспериментальных крыс после холодовой травмы. 24 беспородным белым крысам жидким азотом (-195,75 °С) в течение 1 минуты провели криодеструкцию участка кожи спины. В опытной группе через 3 суток производили внутрикожное введение АБ (диспергированная форма) разведенного в физиологическом растворе. В контрольной исследовали процессы спонтанного заживления. Применяли стандартные гистологические и иммуногистохимические методы. В контрольной группе определялись признаки выраженного некроза эпидермиса, дермы и даже гиподермы. Репарация кожи сопровождалась выраженной длительной воспалительной реакцией, которая во все сроки опыта сопровождалась интенсивной экспрессией большинством клеток противовоспалительного цитокина TGF-β1 — основного фактора фиброзирования тканей. На 7-е сутки определялось 110,9 ± 23,25 экспрессирующих клеток; на 14-е сутки — 119,15 ± 22,23; к 30-м суткам их количество снижалось до 44,05 ± 5,15. В итоге происходило формирование нефункционального плотного бессосудистого соединительно-тканного регенерата, имеющего структуру грубого фиброзного рубца и лишь местами покрытого неровным эпителиальным слоем. После использования АБ через 7 суток с поверхности раны крыс вследствие восстановления эпителиального слоя происходила полная десквамация струпа. Степень проявления воспалительных процессов под эпителием была намного слабее. Умеренно выраженная в грануляционной ткани фибробластическая реакция объяснялась довольно низким уровнем экспрессии клетками цитокина TGF-β1. Самый высокий уровень экспрессии TGF-β1 в опытной группе составлял на 7-е сутки после введения АБ — 44,31 ± 7,14 клеток, что наполовину меньше, чем в контрольной группе в этот же срок ($P < 0,001$). Использование АБ при холодовой травме кожи приводило к постепенному формированию под относительно быстро восстановившимся эпителием соединительнотканного регенерата, близкого по структуре к окружающей интактной дерме. У отдельных животных по периферии выявлялись признаки регенерации дериватов кожи (волосяных луковиц, сальных желез), чего не наблюдалось в контрольной группе. Полученные результаты экспериментов с известной долей условности можно экстраполировать на процессы при холодовой травме кожных покровов у человека.

ПРИМЕНЕНИЕ АЛЛОГЕННОГО БИОМАТЕРИАЛА ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОЖИ ПОСЛЕ ХИМИЧЕСКОГО ОЖОГА

Мусина Л.А.*, Лебедева А.И., Нураева А.Б., Шангина О.Р.

Башкирский государственный медицинский университет
450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3.

*e-mail: morphoplant@mail.ru

Ключевые слова: химический ожог, регенерация кожи, аллогенный биоматериал, цитокины

Изучали влияние аллогенного биоматериала (АБ) на репаративные процессы в коже беспородных белых крыс (n=24) после химического ожога ледяной уксусной кислотой. В опытной группе через 1 сутки подкожно ввели диспергированный АБ. В контрольной группе наблюдали за спонтанным заживлением раны. Иммуногистохимически определяли экспрессию цитокина трансформирующий фактор роста TGF-β1 (фактор фиброза) на 4, 7, 14, 30, 60-е сутки после введения АБ. В контрольной группе через 60 суток формировался грубый плотный рубец, к которому приводил высокий уровень экспрессии в тканях цитокина TGF-β1 во все сроки

эксперимента (от 28,95 ± 1,31 на 4-е сутки и до 92,55 ± 3,21 на 7 сутки, 91,80 ± 2,27 — 14-е сутки, к 30-м суткам — 59,05 ± 3,19), вызывающий интенсивную пролиферацию фибробластических клеток — источник синтеза коллагена. Определялось длительное сохранение струпа и запоздалая эпителизация пораженного участка кожи. В опытной группе во все сроки эксперимента степень выраженности воспалительных процессов в очаге поражения была гораздо слабее, это сопровождалось низким уровнем экспрессии TGF-β1. Самый высокие показатели были на 14-е сутки — 31,65 ± 1,25, но при этом почти в 3 раза ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Десквамация струпа на ране вследствие быстрой эпителизации происходила уже к 7-м суткам. Подкожное введение крысам АБ в зоне химического ожога нивелировало проявление процессов выраженного воспаления и вызывало умеренную фибробластическую реакцию. В грануляционной ткани под струпом определялось небольшое количество фибробластических клеток, участвующих в репаративных процессах. В таких условиях происходило не ускоренное грубое рубцевание грануляционной ткани как в контрольной группе, а постепенное медленное формирование под эпителием адекватного по структуре соединительнотканного регенерата дермальной пластинки. При тяжелой степени ожога в соединительнотканной пластинке не восстанавливались придатки кожи — сальные и потовые железы, волосяные луковицы. В тех участках, где все же сохранялись отдельные волосяные фолликулы, придатки кожи восстанавливались. АБ ингибирует у экспериментальных крыс процесс грубого рубцевания тканей после химического ожога кожи и способствует формированию соединительнотканного регенерата, приближенного по структуре к дермальной пластинке кожи.

МЕЗЕНХИМНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ МОДУЛИРУЮТ СЕНЕСЦЕНТНОЕ СОСТОЯНИЕ КЛЕТОК ЛЕЙДИГА В МОДЕЛИ ДОКСОРУБИЦИН-ИНДУЦИРУЕМОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ *IN VITRO*

Нагибин Н.В.[1]*, Мнацаканян А.О.[1], Басалова Н.А.[1], Сагарадзе Г.Д.[1], Liang Yingying[1,2], Попов В.С.[1], Ефименко А.Ю.[1]

[1] Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
119234, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10
[2] MSU-BIT University
518172, Китай, 1 International University Park Road, Shenzhen, Guangdong Province
*e-mail: nnv2006nik@yandex.ru

Ключевые слова: МСК, секретом, ниша, сперматогенез, клетки Лейдига, доксорубицин, тестостерон

Процессы старения зачастую ассоциированы с повреждением ниши стволовой клетки, которая представляет собой динамическую систему, включающую поддерживающие клетки, компоненты внеклеточного матрикса, системные и паракринные сигналы. Мезенхимные стромальные клетки (МСК) играют важнейшую роль в регуляции ниши стволовой клетки, преимущественно за счет действия секретируемых факторов. Ранее нами было показано, что локальное введение секретома МСК человека восстанавливает сперматогенез на модели доксорубицин-индуцируемого повреждения у мышей. При этом основной мишенью секретома МСК в яичке могут быть клетки Лейдига, однако механизмы остаются не изученными.

В данной работе клетки Лейдига выделяли из семенников интактных мышей. На 2-й день культивирования моделировали токсическое повреждение добавлением доксорубицина (0,15, 0,5, 1 и 1,5 мкМ). На 3-й день среду заменяли на секретом МСК человека (10-кратной концентрации) либо на бессывороточную среду ДМЕМ. На 5-й день оценивали жизнеспособность клеток, концентрацию тестостерона в среде методом ИФА и долю сенесцентных клеток по активности β-галактозидазы (β-gal+).

Воздействие доксорубицина приводило к дозозависимому снижению жизнеспособности клеток Лейдига и увеличению доли β-gal+ клеток по сравнению с интактным контролем. Секретом МСК значимо повышал жизнеспособность повреждённых клеток при низких и средних концентрациях доксорубицина (0,15–0,5 мкМ, $p < 0,05$) и увеличивал концентрацию тестостерона при более высоких повреждающих концентрациях (1–1,5 мкМ, $p < 0,05$). Доля β-gal+ клеток значимо снижалась при добавлении секретома МСК во всём диапазоне концентраций доксорубицина.

Таким образом, секретом МСК может модулировать сенесцентное состояние клеток Лейдига, вызванное повреждением доксорубицином *in vitro*, при этом повышая выживаемость и улучшая функцию — секрецию тестостерона.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-75-30005, https://rscf.ru/project/25-75-30005/.

БИОАКТИВНЫЕ ПОКРЫТИЯ НА ТАНТАЛОВЫХ ИМПЛАНТАТАХ: ОТ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ДО ИСПЫТАНИЙ *IN VIVO*

Надараиа К.В.[1*], Голышева А.А.[1, 2], Машурова М.В.[1, 2], Манжуло И.В.[3]

[1] Институт химии Дальневосточного отделения РАН
690022, Владивосток, пр-т 100-летия Владивостока, д. 159
[2] Дальневосточный федеральный университет
690922, Владивосток, о. Русский, п. Аякс, д. 10
[3] Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского Дальневосточного отделения РАН
690041, Владивосток, ул. Пальчевского, д. 17
*e-mail: nadaraiakv@mail.ru

Ключевые слова: тантал, гидроксиапатит, ортопедические имплантаты, остеоинтеграция, плазменное электролитическое оксидирование

В настоящее время важнейшей задачей биомедицинского материаловедения является переход от имплантационных материалов первого поколения (биоинертных) к третьему поколению (биоактивным). Для достижения данной цели при разработке ортопедических имплантатов особое внимание обращают на себя подходы, направленные на модификацию поверхности, которые позволяют при сохранении важных объемных свойств материала, придавать новые свойства области непосредственного соприкосновения имплантата с тканями организма.

Ранее, путем создания биоактивных покрытий на титановых и магниевых имплантатах нам удалось не только существенно улучшить биосовместимость данных материалов за счет формирования на их поверхности кальций-фосфатных соединений, но и придать им антибактериальные, противовоспалительные и остеорегенерирующие свойства.

В данной работе методом плазменного электролитического оксидирования (ПЭО) были получены покрытия, содержащие гидроксиапатит, на тантале — перспективном имплантационном материале. Впервые выявлены закономерности между режимом формирования покрытий и увеличением доли гидроксиапатита в поверхностном слое. Установлено, что модифицированная описываемым образом поверхность обладает супергидрофильными свойствами, а также оптимальными для адгезии и пролиферации клеток значениями поверхностной энергии. Анализ данных электрохимических исследований материалов выявил значительно более высокую коррозионную стойкость ПЭО-модифицированных образцов в сравнении с образцами без покрытия. Испытания *in vivo* на модели крыс подтвердили отсутствие какой-либо местной или системной токсичности у создаваемых имплантатов. Все это в совокупности открывает новые перспективы в применении танталовых имплантатов, как альтернативы традиционным титановым материалам.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-73-10044, https://rscf.ru/project/25-73-10044/.

ГИБРИДНЫЕ ПОКРЫТИЯ ДЛЯ ИМПЛАНТАЦИОННЫХ МАТЕРИАЛОВ: ОТ ТРИБОЛОГИИ ДО ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ *IN VIVO*

Надараиа М.А.[1*], Шандурский В.А.[1,2], Белов Е.А.[1]

[1] Институт химии Дальневосточного отделения РАН
690022, Владивосток, пр-т 100-летия Владивостока, д. 159
[2] Дальневосточный федеральный университет
690922, Владивосток, о. Русский, п. Аякс, д. 10
*e-mail: nadaraia.maria.al@gmail.com

Ключевые слова: ПЭО, имплантаты, менахинон-7, ванкомицин, золедронат, полидофамин, остеоинтеграция

Исследование по созданию биоактивных кальций-фосфатных покрытий на титановых (ВТ6) и магниевых (МА8) сплавах методом плазменного электролитического оксидирования (ПЭО) с последующей модификацией менахиноном-7 (МК-7), золедронатом, полидофамином и ванкомицином направлено на стимуляцию остеоинтеграции

имплантатов и снижение инфекционных рисков. Ранее на КРМ 2024 нами были представлены результаты анализа структуры, состава, коррозии и первичной биосовместимости гибридных покрытий. Новые результаты, представленные в этой работе, расширяют представления о физико-химических, механических свойствах материалов, их остеогенном потенциале *in vitro* и *in vivo*. Гибридное покрытие обеспечивает повышение износостойкости на порядок и снижение коэффициента трения, что подтверждает эффективность многослойной архитектуры. Импедансная спектроскопия магниевых образцов показала, что гидрофобный МК-7 формирует дополнительный барьер, замедляющий коррозию и снижающий релиз Mg^{2+}. Высвобождение ванкомицина носит пролонгированный характер, что критически значимо для профилактики ранних имплантат-ассоциированных инфекций. На основе анализа экспрессии маркеров остеогенеза в культуре МСК, а также оценки изменения адгезии и морфологии МСК после их контакта с образцами, был экспериментально обоснован выбор изоформы менахинона. Оценка острой токсичности *in vivo* не выявила системных и локальных воспалительных изменений в тканях крыс с имплантированными материалами. Моделирование травматического повреждения бедренной кости крыс позволило подтвердить прочную интеграцию имплантатов в ткани без признаков воспаления. Более того, в группе титановых имплантатов с гибридными покрытиями наблюдались морфологические изменения остеобластов, характерные для дифференцировки в остеоциты. В группе магниевых имплантатов с гибридными покрытиями наблюдалось наилучшее восстановление сосудистой сети. Иммуногистохимическое окрашивание подтвердило отсутствие воспаления и резорбции. Полученные данные подтверждают эффективность и безопасность разработанных покрытий, открывая перспективы их применения в травматологии и ортопедии.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-13-00329-П, https://rscf.ru/project/23-13-00329-П/.

КОНЦЕПЦИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ОРГАНОИДОВ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ КОНКРЕТНОЙ СТАДИИ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ *IN VITRO*

Надеждин С.В.*

Белгородский государственный национальный исследовательский университет
308015, Белгород, ул. Победы, д. 85

*e-mail: sergey0nadezhdin@gmail.com

Ключевые слова: органоид, регенерация, остеогенез, доклинические исследования

Традиционные 2D-культуры не способны воспроизвести сложное пространственно-временное взаимодействие клеток и матрикса при репаративном остеогенезе, тогда как костные органоиды преодолевают этот разрыв за счет постадийного моделирования конкретной фазы регенерации, обеспечивая контролируемость и воспроизводимость результатов в доклинических исследованиях *in vitro*. Моделирование фазы гематомы и воспаления. На данном этапе органоид представляет собой гипоксическую конструкцию, кокультивируемую с провоспалительными макрофагами и тромбоцитами. Концепция фокусируется на воспроизведении цитокинового шторма (IL-1β, IL-6, TNF-α) и оценке триггерного события — переключения фенотипа макрофагов с М1 на М2. Моделирование фиброваскулярной фазы. Согласно концепции, органоид строится на основе эндотелиальных и мезенхимных стволовых клеток (МСК) в присутствии М2-макрофагальных факторов (TGF-β1, FGF-2). Основная задача модели — воспроизведение процессов васкулогенеза и сборки капилляроподобных сетей, что позволяет тестировать препараты, стимулирующие неоваскуляризацию (патент № 2818357). Моделирование фазы формирования костной мозоли. Здесь органоидная среда обогащается остеоиндуктивными сигналами (BMP-2, Wnt/β-catenin). Концепция предполагает использование МСК, дифференцирующихся в остеобласты, с последующей количественной оценкой минерализации матрикса. Это позволяет изолированно изучать процессы эндохондральной оссификации. Моделирование фазы ремоделирования. Наиболее сложный этап, который предполагает изучение баланса оси RANK/RANKL/OPG и активности остеоцитов для воспроизведения процессов резорбции и формирования трабекулярной архитектоники. Такая модель позволяет оценивать эффективность антирезорбтивной терапии. Предложенная концепция применения органоидов открывает новые возможности для скрининга фармакологических соединений в условиях, максимально приближенных к физиологическим. Разделение процесса на фазы позволяет выявлять таргетные мишени и механизмы действия лекарственных средств на конкретном этапе репаративного остеогенеза, минуя сложности целостного организма. Дальнейшее развитие концепции видится в интеграции микрофлюидных систем для моделирования динамических переходов между фазами, что станет основой для персонализированной регенеративной медицины.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕГЕНЕРАТОРНОГО ПОТЕНЦИАЛА ПРИ ТРАВМАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Нажмудинов Р.З.[1*], Литвиненко И.В.[2], Живолупов С.А.[2], Самарцев И.Н.[2]

[1] Клиническая больница Святителя Луки
194044, Санкт-Петербург, Чугунная ул., д. 46
[2] Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации
194044, Санкт-Петербург, Лесной пр-т, д. 2
*e-mail: nazhmudinov003@mail.ru

Ключевые слова: периферическая нервная система, способ прогнозирования, регенераторное плато

Наличие органического поражения центральной нервной системы значимо истощает восстановительные ресурсы и замедляет темпы регенерации периферических нервных стволов.

Целью исследования являлась разработка и оценка эффективности комплексной клинико-нейрофизиологической модели раннего прогнозирования рисков формирования регенераторного плато у коморбидных пациентов с травмами нервов конечностей.

В исследование включено 80 больных с аксональными невропатиями конечностей, отягощенными центральным фоном. Предложенный четырехэтапный метод прогнозирования выполнялся в первые сутки госпитализации. В рамках разработанного алгоритма по каждому этапу были определены прогностические критерии высокого риска. На первом этапе критическим фактором являлось сочетание церебральной патологии с ограничением мобильности по индексу Ривермид до 8,8 балла и спастичностью по шкале Эшворта до 1,9 балла. На втором этапе фиксировались положительные результаты клинических тестов, включая универсальный симптом Тинеля, зафиксированный у 92,6% лиц группы риска. На третьем этапе прогностическим маркером служила высокая интенсивность боли по ВАШ на уровне 7,8 балла с оценкой выраженности нейропатического компонента от 4 баллов по специализированному опроснику (DN4). На четвертом этапе критерием выступало падение амплитуды дистального М-ответа при электронейромиографии ниже порогового уровня 1,5 мВ. Сочетанное выявление данных параметров в первые сутки госпитализации позволяло прогнозировать формирование регенераторного плато к 10–12-м суткам лечения.

Пациенты были разделены на две группы по 40 человек. Первая группа с благоприятным прогнозом получала стандартное лечение. Вторая группа с высоким риском регенераторного плато на основании прогноза первого дня дополнительно получала раннюю поддержку комплексом низкомолекулярных полипептидов головного мозга эмбрионального происхождения. Своевременное включение патогенетической терапии позволило активировать репаративные процессы, восстановить амплитуду М-ответа в среднем до 2,0–2,3 мВ и значимо улучшить качество жизни пациентов.

Предложенный способ прогнозирования позволяет объективно оценить восстановительный потенциал и подобрать тактику терапии индивидуально для каждого пациента.

РЕГЕНЕРАТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ТАРГЕТНОЙ ПОЛИПЕПТИДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКИХ НЕВРОПАТИЯХ КОНЕЧНОСТЕЙ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Нажмудинов Р.З.[1*], Литвиненко И.В.[2], Живолупов С.А.[2], Самарцев И.Н.[2]

[1] Клиническая больница Святителя Луки
194044, Санкт-Петербург, Чугунная ул., д. 46
[2] Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации
194044, Санкт-Петербург, Лесной пр-т, д. 2
*e-mail: nazhmudinov003@mail.ru

Ключевые слова: травматические невропатии, коморбидность, регенераторное плато, нейрорепаративная терапия

Сочетание травм периферической нервной системы с центральным фоном в виде последствий острого нарушения мозгового кровообращения или черепно-мозговой травмы формирует клинический синдром «двойного

повреждения». В условиях ишемии *vasa nervorum* и оксидативного стресса блокируется аксональный транспорт, переводя процесс в стадию затяжного «регенераторного плато».

Целью исследования являлась оценка эффективности полипептидных нейрорепарантов в преодолении регенераторного плато у коморбидных пациентов с травматическими невропатиями конечностей.

В проспективное сравнительное исследование включено 80 пациентов с аксональным повреждением нервных стволов на фоне последствий инсульта (75,0%) и травмы мозга (25,0%). Высокую диагностическую ценность на исходном этапе имело применение специфичных тестов, при этом самым актуальным и чувствительным признан универсальный симптом Тинеля, зафиксированный у 92,5% больных. Основная группа (n = 40) получала базовую терапию и курс нейрорепаративной поддержки тканеспецифическим препаратом эмбрионального происхождения (0,1 мг подкожно, 1–2 курса по 10 дней). Контрольная группа (n = 40) находилась на стандартном лечении (базовая медикаментозная терапия и реабилитация). Динамику оценивали 60 суток с применением клинических шкал и стимуляционной электронейромиографии.

К 60-м суткам в основной группе достигнут значимый регресс боли по визуально-аналоговой шкале и прирост мышечной силы до 4–5 баллов. По данным электронейромиографии в основной группе отмечено многократное увеличение амплитуды дистального М-ответа и скорости проведения. Для пораженных нервных стволов нижних и верхних конечностей медиана амплитуды возросла в среднем с минимальных значений 0,20–1,20 до 2,60–5,40 мВ (p < 0,01), а скорость проведения импульса увеличилась в среднем с 22,0–31,0 до 41,5–49,0 м/с (p < 0,01), подтверждая эффективную реиннервацию. В контроле динамика носила инертный характер. Удовлетворительный исход по шкале общего клинического впечатления в основной группе зафиксирован в 90,0% случаев против 60,0% в контроле (p < 0,05).

Мультимодальная таргетная терапия полипептидами головного мозга эмбрионального происхождения позволяет успешно преодолевать регенераторное плато, стимулируя регенерацию аксонов у коморбидных пациентов.

ЛЕКАРСТВЕННО-НАПОЛНЕННЫЕ СКАФФОЛДЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИУРЕТАНОВ ДЛЯ ВЕКТОРИЗОВАННОЙ ДОСТАВКИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Назаркина Ж.К.*, Степанова А.О., Именов А., Лактионов П.П.

Институт химической биологии и фундаментальной медицины им. Д.Г. Кнорре
Сибирского отделения РАН
630090, Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, д. 8

*e-mail: zha_naz@1bio.ru

Ключевые слова: полиуретан, протезы сосудов, стенты, электроспиннинг, лекарственно-наполненные скаффолды, сиролимус

Ингибирование рестеноза и воспалительной реакции, вызванной установкой имплантов, используемых в сердечно-сосудистой хирургии (ССХ), является актуальной задачей. Для решения такой задачи в ССХ используют стенты с покрытием, содержащим сиролимус. При изготовлении покрытых коронарных стентов мы предлагаем использовать метод электроспиннинга (ЭС) для нанесения покрытия на основе полиуретанов (ПУ) — биосовместимых полимеров с подходящими механическими свойствами.

В рамках исследования были изготовлены скаффолды разного состава из смесей ПУ Carbothan AC-4075A и Tecothan TT-1074A с человеческим сывороточным альбумином (ЧСА), диметилацетамидом (ДМА) и лекарственными препаратами (сиролимус (СРЛ) и диклофенак (ДФ)). Исследована кинетика высвобождения лекарств из скаффолдов. Скаффолды обладают необходимыми механическими свойствами и стабильны в PBS и плазме крови в течение 120 дней. Исследование взаимодействия скаффолдов с тромбоцитами и кровью показало хорошую гемосовместимость большинства скаффолдов. В исследованиях *in vitro* с разными типами клеток показано, что жизнеспособность клеток и индукция иммунного ответа зависят как от состава скаффолдов, так и от типа клеток. Показано, что СРЛ в составе скаффолдов эффективно снижает пролиферацию гладкомышечных клеток, участвующих в образовании неоинтимы. Добавление ДФ в состав волокон снижает концентрацию провоспалительного IL-6 в культуральной среде при культивировании гингивальных фибробластов и эндотелиоцитов на скаффолдах. Скаффолд на основе Carbothan, содержащий ЧСА, ДМА и СРЛ, является оптимальным среди исследованных материалов для изготовления имплантов для ССХ с точки зрения их гемосовместимости, эндотелизации и индукции воспаления.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 25-25-00617.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПОЛУЧЕНИЮ БИОМЕДИЦИНСКОГО КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА НА ОСНОВЕ КЛЕТОК МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ ЧЕЛОВЕКА, ОБОГАЩЕННОГО ВНЕКЛЕТОЧНЫМИ ВЕЗИКУЛАМИ, ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ В СТАДИИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ

Назарова Е.А.*, Примакова Е.А., Юркина Е.Г., Романова И.А., Дедюля Н.И., Ефимов Д.Ю., Садовский Д.Н., Сазановец В.В., Кривенко С.И., Щерба А.Е., Руммо О.О.

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии
220087, Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, д. 8

*e-mail: k.nazarova-86@mail.ru

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, внеклеточные везикулы, цирроз печени

На сегодняшний день не существует валидированной технологии по применению мезенхимальных стволовых клеток (МСК) у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Цель исследования — разработка БМКП на основе МСК, обогащенного ВВ, и метода лечения цирроза печени в стадии декомпенсации с его применением.

Материал исследования: МСК, выделенные из плацент (ППК) здоровых рожениц; МСК жировой ткани (ЖТ) от доноров с констатированной смертью мозга; пул кондиционированных сред МСК для выделения ВВ.

Изоляция ВВ проводилась ультрацентрифугированием на градиенте плотности (100 000 *g*, 4 °C, 19 ч) пула кондиционированных сред, полученных из культур МСК ППК и МСК ЖТ ($n \geqslant 5$), достигших 80–100% конфлюэнтности, и характеризующихся наиболее высокими значениями прорегенераторных факторов HGF, VEGF-A и VCAM-1 (для HGF ⩾ 30 000 пг/мл, VEGF-A ⩾ 10 000 пг/мл и VCAM-1 ⩾ 10 нг/мл). Концентрацию факторов определяли методом ИФА. Для иммунофенотипической характеристики и количества ВВ использовали мультифлуоресцентный анализатор трекинга наночастиц ZetaView Evolution twin («Particle Metrix», Германия).

Данный БМКП изготавливается по технологическому регламенту и соответствует обязательным требованиям технических условий, характеризуется перечнем показателей: количеством клеток ⩾ $1,5 \times 10^6$/мл суспензии; жизнеспособностью клеток ⩾ 90%; иммунофенотипической характеристикой, соответствующей МСК; количеством ВВ (размером от 20 до 1000 нм) в БМКП ⩾ $0,5 \times 10^7$/мл суспензии с уровнем CD 9 ⩾ 20%, CD 63 ⩾ 20%; отсутствием ДНК цитомегаловируса и микоплазмы; стерильностью.

Начата апробация метода лечения цирроза печени в стадии декомпенсации с системным внутривенным введением БМКП на основе МСК, обогащённого ВВ ($n = 3$). Медиана дозы МСК составила 158,3 [119; 180] × 10^6 клеток, что соответствовало ориентировочному дозовому диапазону (2,5–3,0) × 10^6 клеток/кг массы тела. Количество ВВ в БМКП составило 2,37 [2,37; 3,1] × 10^9 с размером 191,5 [181,3; 191,5] нм. Применение данной клеточно-везикулярной стратегии сопровождалось снижением медианы CLIF score с 63 до 49 баллов при медиане изменения 14 баллов, а также уменьшением MELD с 29 до 26,5 балла и снижением МНО с 1,69 до 1,38, демонстрируя клинически значимые изменения интегральных шкал тяжести печёночной недостаточности, обмена билирубина и коагуляционного профиля.

СИНЕРГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ КОМБИНИРОВАННОЙ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ И НЕЙРАЛЬНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ТРАНСКРИПЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Наместникова Д.Д.[1,2]*, Черкашова Э.А.[1,3], Самойлова Е.М.[2], Губский И.Л.[1], Коваленко Д.Б.[1], Чудакова Д.А.[2,3], Кудряшова О.М.[3], Баранникова М.В.[3,4], Ревкова В.А.[5], Соболева А.В.[2], Сухинич К.К.[1], Мельников П.А.[3], Иост Р.А.[1,3], Журавлева С.И.[1], Докукин Н.В.[3], Курило В.В.[5], Чехонин В.П.[1,6], Ярыгин К.Н.[7,8], Баклаушев В.П.[1,2,3,5]

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1

[2] Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН
119991, Москва, ул. Вавилова, д. 32

[3] Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10
[4] Московский центр перспективных исследований
123592, Москва, ул. Кулакова, д. 20
[5] Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства
115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28
[6] Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского
119034, Москва, Кропоткинский пер., д. 23
[7] Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича
119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8
[8] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1
*e-mail: dadnam89@gmail.com

Ключевые слова: ишемический инсульт, мезенхимальные стволовые клетки, нейральные прогениторные клетки

Клеточная терапия является перспективным подходом к лечению ишемического инсульта. Её безопасность и эффективность подтверждены экспериментальными и клиническими исследованиями, однако при тяжёлом инсульте у людей эффективность не всегда была достаточной. Это обусловливает поиск способов её повышения; один из таких подходов, исследуемый в данной работе, — комбинированная трансплантация разных типов стволовых клеток. Цель работы — оценка эффективности одновременного внутриартериального введения мезенхимальных стволовых клеток (МСК) и нейральных прогениторных клеток (НПК) на модели ишемического инсульта у крыс, а также изучение распределения клеток и механизмов их совместного действия.

Самцам крыс Wistar (n = 150) моделировали 90-минутную окклюзию средней мозговой артерии. Через 24 ч животных разделили на группы и внутриартериально вводили: 5×10^5 человеческих плацентарных МСК; 7×10^5 НПК, полученных методом прямого программирования из МСК; $2{,}5\times10^5$ МСК и $3{,}5\times10^5$ НПК; физиологический раствор. В течение 14 суток оценивали выживаемость, неврологический дефицит (шкала mNSS), объём инфаркта мозга (МРТ) и распределение клеток в головном мозге; на 7-е сутки проводили RNA-Seq с анализом дифференциальной экспрессии генов (ДЭГ).

При всех видах терапии клетки детектировались в правом полушарии головного мозга. При комбинированном введении клетки сохранялись в головном мозге до 5 суток, и часть НПК проникала через ГЭБ, чего не происходило при монотерапии. Монотерапия МСК и комбинированная терапия значимо ($p < 0{,}05$) улучшали выживаемость животных. Все виды терапии достоверно ускоряли неврологическое восстановление относительно контроля ($p < 0{,}01$), без различий между терапиями. МСК не оказывала значимого влияния на объём инфаркта; НПК снижала его достоверно, а комбинированная терапия давала наиболее быстрое и выраженное снижение, достоверно отличающееся от контроля и обеих групп монотерапии ($p < 0{,}05$). Таким образом, показано синергическое действие совместного введения МСК и НПК, превосходящее по силе монотерапию. Анализ ДЭГ в зоне повреждения выявил наибольшие изменения при комбинированной терапии, а ключевой синергический механизм действия — совместная активация путей JAK-STAT и WNT.

Работа поддержана Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2025-519).

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ТРЕХМЕРНОЙ КУЛЬТУРЫ НЕЙРОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ НЕЙРОГЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Насыбуллина Э.И.*, Мухаметьянова М.Ф., Ахметзянова Э.Р.

Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Казань, ул. Кремлёвская, д. 18
*e-mail: millym2005@mail.ru

Ключевые слова: нейросферы, нейрональные стволовые клетки, дифференцировка, Matrigel, экспрессия генов

Разработка воспроизводимых трехмерных моделей нервной ткани — актуальная задача регенеративной медицины. Нейросферы из нейрональных стволовых клеток (НСК) моделируют нейрогенез *in vitro*, но требуют оптимизации условий для направленной нейрональной дифференцировки. Цель работы — установить условия, способствующие нейрогенной дифференцировке НСК в трехмерной культуре.

НСК выделяли из субвентрикулярной зоны головного мозга эмбрионов мышей C57Bl/6 и культивировали в бессывороточной среде DMEM/F12 с добавлением 20 нг/мл EGF и 10 нг/мл FGF для формирования нейросфер. На 7-е сутки нейросферы переносили на адгезивное покрытие Matrigel и культивировали без митогенных факторов. Клеточный состав анализировали методами иммуноцитохимии (ИЦХ) и ПЦР-РВ, сравнивая культуры с эмбриональной тканью мозга и тканью мозга новорожденных мышей на 3 сутки постнатального развития.

В среде с EGF и FGF НСК формировали свободноплавающие нейросферы с высокой экспрессией мРНК маркеров стволовости SOX2 и Nestin, превышающей уровень эмбриональной ткани в 4,0 и 3,7 раза соответственно. После переноса на Matrigel и удаления факторов роста наблюдались адгезия, миграция клеток и морфологические признаки дифференцировки. ИЦХ выявила $Tubb3^+$ и $NeuN^+$ нейроны, а также $GFAP^+$ астроциты и $NG2^+$ олигодендроцитарные предшественники. ПЦР-анализ подтвердил снижение экспрессии SOX2 и Nestin при одновременном росте мРНК генов-маркеров дифференцировки: *Tubb3, GFAP, Olig2* и *NG2*, уровень которых приближался к показателям ткани мозга новорожденных мышей.

При этом экспрессия мРНК маркера зрелых холинергических нейронов ChAT оставалась низкой, а микроглиальный маркер TMEM119 практически не детектировался, что указывает на незавершенность нейрональной специализации и свидетельствует, что модель воспроизводит нейрональную и глиальную дифференцировку, но не обеспечивает формирования зрелой микроглии.

Таким образом, комбинация культивирования на Matrigel и отмены EGF/FGF индуцирует нейрогенную дифференцировку НСК с формированием гетерогенной популяции, обогащенной нейрональными клетками на разных стадиях зрелости. Полученная модель может служить основой для разработки тест-систем скрининга нейротропных соединений.

Работа выполнена в рамках Программы стратегического академического лидерства Казанского федерального университета (Приоритет-2030).

МАТРИЦЫ НА ОСНОВЕ СТРУКТУРИРОВАННОГО КОЛЛАГЕНА ДЛЯ ЗАДАЧ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Нащекина Ю.А.[1*], Алендеева М.Ю.[1], Вырезкова Е.В.[1], Марков Д.А.[2], Нащекин А.В.[2], Михайлова Н.А.[1]

[1] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
[2] Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН
194021, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 26
*e-mail: nashchekina.yu@mail.ru

Ключевые слова: коллаген, ориентирование, клетки

Коллаген является одним из основных структурных элементов соединительных тканей. Использование этого белка при создании медицинских изделий, предназначенных для восстановления органов и тканей, позволяет существенно повысить эффективность и скорость восстановления различного рода повреждений. В составе различных тканей коллаген имеет определенную структурную параллельную организацию, которая определяет такие важные для специализированных тканей свойства как прочность для костей, прозрачность для роговицы, эластичность для связок и др.

Целью настоящей работы было создание матриц с параллельно ориентированным коллагеном и оценка влияния структурной организации коллагена на функциональную активность клеток.

Параллельное ориентирование молекул коллагена *in vitro* достигали действием механических и электрических сил. В первом случае коллагеновые матрицы получали методом 3D-печати. Для второго способа ориентирование молекул коллагена осуществляли под действием электрического поля. Параллельную ориентацию молекул коллагена в составе матриц подтверждали методами сканирующей электронной, конфокальной и атомно-силовой микроскопии. При оценке взаимодействия мезенхимных стромальных клеток человека с ориентированными коллагеновыми структурами было продемонстрировано, что на ориентированных структурах клетки имеют вытянутую веретеновидную форму и повторяют структуру коллагена. Также было показано, что ориентированные коллагеновые матрицы значительно увеличивают скорость миграции клеток, что позволяет сделать предположение о том, что после трансплантации таких матриц в область повреждения, ускоренная миграция собственных клеток пациента будет способствовать успешной интеграции трансплантированных матриц и повышению эффективности процессов регенерации.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (Соглашение No. 21-74-20120-П).

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ В ДИАГНОСТИКЕ И МОДЕЛИРОВАНИИ ОСТЕОПОРОЗА: ОТ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ

Неганова И.*

Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
*e-mail: irina.neganova@incras.ru

Ключевые слова: остеобластогенез, остеопороз, одиночные полиморфизмы, рецепторы, сопряженные с G-белками

Остеопороз (ОП) представляет собой социально значимое заболевание, характеризующееся прогрессирующим снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и нарушением её микроархитектоники, что приводит к повышению риска низкоэнергетических переломов. Ключевым патогенетическим механизмом является дисбаланс процессов костного ремоделирования с преобладанием резорбции над формированием костной ткани (КТ). Существующие методы диагностики выявляют патологические изменения лишь на этапе уже резвившейся костной потери, что подчеркивает острую необходимость в поиске ранних прогностических биомаркеров. Полиморфизмы более чем в 56 генах GPCR ассоциированы с развитием ОП.

Исследование включало несколько этапов. На первом этапе методом полноэкзомного секвенирования (NGS) был проведен скрининг геномов пациентов с ОП и со случайными переломами для поиска ассоциированных SNP. Выявленные SNP-профили были валидированы на расширенной когорте (n = 200) с использованием метода аллель-специфичной ПЦР и секвенирования по Сэнгеру. Из костных биоптатов пациентов были получены и охарактеризованы первичные культуры МСК. Оценка их остеогенного потенциала проводилась с помощью количественной ПЦР, вестерн-блоттинга, иммуноцитохимии, а также гистохимического окрашивания (щелочная фосфатаза, ализариновый красный) на различных этапах дифференцировки. Для изучения внутриклеточной локализации и сигнальных путей использовались методы конфокальной и электронной микроскопии.

В ходе NGS-анализа была идентифицирована и статистически подтверждена более чем на 250 пациентах значимая комбинация трех гомозиготных SNP в генах: *FSHR* (rs6166, AA), *TSHR* (rs1991517, CC) и *ADRB2* (rs1042713, AA). Функциональные исследования на пациент-специфичных клеточных линиях (ПСКЛ) показали, что наличие данной «тройной» гомозиготы ассоциировано с критическим нарушением остеогенной дифференцировки (ОД), характеризующимся подавлением экспрессии ключевых транскрипционных факторов и генов-маркеров ОД (*RUNX2, COL1A1, SPARC, BGLAP*), а также отсутствием минерализации костного матрикса, что подразумевает нарушения в процессе созревания остеобластов.

На основание полученных данных впервые предложена данная комбинация генетических полиморфизмов в GPCR-генах в качестве потенциального биома.

РАЗРАБОТКА ПОРИСТЫХ БИОСОВМЕСТИМЫХ МАТРИКСОВ С ПРОЛОНГИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ БЕЛКА МЕТОДОМ FDM-ПЕЧАТИ

Недорубова И.А.[1,2]*, Басина В.П.[1,2], Миронов А.В.[2,3], Миронова О.А.[2,3], Меглей А.Ю.[1], Гольдштейн Д.В.[1], Бухарова Т.Б.[1]

[1] Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова
115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1
[2] Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии
119034, Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 16, корп. 5
[3] Курчатовсий комплекс кристаллографии и фотоники,
Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
119333, Москва, Ленинский пр-т, д. 59
*e-mail: nedorubova.ia@gmail.com

Ключевые слова: FDM-печать, полилактогликолид, остеопластический материал

Трехмерная печать матриксов с формированием пористой поверхности и импрегнацией остеоиндуктивных белков является одним из наиболее перспективных подходов для получения остеопластических материалов.

Исследовали три типа матриксов, изготовленных из полилактогликолида (PLGA) методом послойной печати расплавом (FDM, FFF) и последующей антисольвентной обработкой (АО) для формирования пористой поверхности: PLGA-3 (АО в течение 3 ч), PLGA-12 (АО 12 ч), PLGA-12_50 (АО 12 ч с термообработкой при 50 °С 1 ч). Цитосовместимость матриксов оценивали методом МТТ-теста с использованием культуры мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани (ММСК ЖТ), адгезию клеток на матриксах — методом флуоресцентной микроскопии после окрашивания живых и мертвых клеток. PLGA-3 и PLGA-12_50 не оказывали цитотоксического действия на ММСК ЖТ, поддерживали адгезию клеток, через 7 суток наблюдалось значительное увеличение клеток на поверхности матриксов по сравнению с 1 сутками. После инкубации ММСК ЖТ с PLGA-12 обнаружено достоверное снижение числа живых и адгезированных клеток, что может быть связано с присутствием остаточного растворителя в порах.

Способность матриксов служить депо для остеоиндуктивных компонентов исследовали после импрегнации модельным белком BSA с измерением кинетики высвобождения. Наиболее пролонгированное высвобождение белка наблюдалось из PLGA-12_50, что обусловлено развитой пористой поверхностью.

Таким образом, методом FDM-печати с АО в течение 12 ч с последующей термообработкой были получены биосовместимые PLGA матриксы, обеспечивающие пролонгированное высвобождения белка. Данный тип является перспективным для разработки новых остеопластических материалов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант № 22-15-00425-П.

РИСК-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ХОЛОДОВОЙ ЦЕПИ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ СЕКРЕТОМА МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

Ненахова-Гельфанд М.В.*, Елизарова Е.В., Шарутин И.В., Потанина О.Г., Абрамович Р.А., Акопян Ж.А., Ефименко А.Ю.

Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10

*e-mail: nenakhova-gelfandmv@my.msu.ru

Ключевые слова: секретом, мезенхимные стромальные клетки, холодовая цепь, транспортирование, GMP

Для биологических лекарственных препаратов температурный режим должен быть обеспечен и подтверждён документально. В соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (GMP) надёжность холодовой цепи оценивают по результатам испытаний, воспроизводимости операций, полноте температурного мониторинга и сохранности первичных данных. Цель работы — апробировать риск-ориентированное обоснование объёма повторной валидации холодовой цепи лиофилизированного препарата МедиРег® на основе секретома мезенхимных стромальных клеток (МСК) человека на маршруте внутри Медицинского научно-образовательного института МГУ имени М.В. Ломоносова и при транспортировании во внешнюю микробиологическую лабораторию.

В 2024 г. провели 18 квалификационных и 9 валидационных испытаний; все 27 испытаний соответствовали установленным критериям. Риски оценивали методом FMEA (Failure Mode and Effects Analysis) по тяжести последствий, вероятности возникновения и вероятности своевременного выявления. FMEA дополнили элементами FTA (Fault Tree Analysis, анализ дерева отказов): отдельно оценивали сохранность температурного режима и достаточность данных для подтверждения его соблюдения. Оценку рисков проводила экспертная группа из представителей лаборатории фармацевтической технологии, обеспечения качества, контрольно-аналитической лаборатории и склада. Оценки сверяли с операциями и данными испытаний. В 2025 г. при отсутствии изменений системы исключили испытание неиспользуемой пустой конфигурации термоконтейнера, выполнили 12 квалификационных испытаний при максимальной рабочей загрузке и 9 валидационных испытаний. Все 21 испытание соответствовали критериям.

Комплексная оценка рисков подтвердила обоснованность сокращённой программы повторной валидации. Приоритетами совершенствования признаны выбор интервала регистрации температуры на коротком маршруте и сохранность единственной внутренней записи. Подход объединяет FMEA, FTA, экспертную оценку и анализ достаточности мер контроля.

Исследование выполнено в рамках государственного задания МГУ имени М.В. Ломоносова.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

УСИЛЕНИЕ АПОПТОЗА В НЕЙРАЛЬНЫХ ПРЕДШЕСТВЕННИКАХ У ПАЦИЕНТОВ С *PARK2*-АССОЦИИРОВАННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Ненашева В.В.[1,2]*, Герасимова Т.П.[2], Новосадова Л.В.[1], Арсеньева Е.Л.[1], Абрамов Н.М.[1], Гривенников И.А.[1], Лебедев А.Н.[1], Тарантул В.З.[1], Новосадова Е.В.[1,2]

[1] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1
[2] Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина
119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а
*e-mail: val-nenasheva1@yandex.ru

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, нейральные предшественники, апоптоз

Болезнь Паркинсона (БП) — нейродегенеративное заболевание, характеризующееся гибелью дофаминергических (ДА) нейронов в черной субстанции головного мозга. Несмотря на прогресс в изучении заболевания, причины его развития до конца не установлены. Около 15% случаев БП имеют генетическую природу и обусловлены мутациями в различных генах, включая *PARK2*, кодирующий Е3-убиквитинлигазу Паркин. Мутации в *PARK2* нарушают процесс митофагии в нейронах, что может приводить к активации апоптоза и последующей гибели ДА нейронов. Выраженная нейродегенерация и связанные с ней двигательные симптомы обычно проявляются во взрослом возрасте, в том числе при генетических формах БП, поэтому изучение влияния мутаций, ассоциированных с БП, на ранних этапах нейральной дифференцировки представляет особый интерес. В частности, исследование индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) и дифференцированных из них нейральных предшественников (НП) может способствовать уточнению механизмов патогенеза заболевания. С помощью проточной цитометрии с использованием аннексина V и иодида пропидия мы оценили апоптоз в НП, полученных от здоровых доноров (ЗД) и пациентов с *PARK2*-ассоциированной БП. Было показано, что уже на стадии НП в клетках пациентов повышается уровень позднего апоптоза, тогда как доля некротических клеток снижается. Результаты вестерн-блот-анализа выявили уменьшение уровня анти-апоптотического белка BCL2 и увеличение апоптотических белков BAX и BAK, что свидетельствует об активации митохондриального пути апоптоза. Следует отметить, что уже на стадии ИПСК пациентов с БП по сравнению с клетками ЗД наблюдается выраженное повышение уровня короткой формы белка BIM, который, с одной стороны, в комплексе с Паркином участвует в митофагии, а с другой стороны, может активировать апоптоз через BAX и BAK. Также в ИПСК пациентов был повышен уровень белка MCL-1, который в норме подвергается деградации при участии Паркина. Таким образом, при мутациях в *PARK2* равновесие между апоптозом и митофагией, в норме регулируемое Паркином, вероятно, нарушается уже на стадии ИПСК. Избыточная активация апоптоза в НП пациентов с *PARK2*-ассоциированной БП может вносить вклад в последующее развитие нейродегенерации.

Исследование выполнено в рамках Государственного задания НИЦ «Курчатовский институт».

ОРГАНОТИПИЧЕСКАЯ 3D-МОДЕЛЬ ИНТЕСТИНАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭКСПРЕССИИ ИНГИБИТОРНЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК НА МУКОЗАЛЬНЫХ Т-ЛИМФОЦИТАХ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА

Нижегородова Д.Б.*, Назаренко Е.М., Иванчик Г.И., Величко А.В., Зафранская М.М.

Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»
223040, Республика Беларусь, Минский район, Боровлянский с/с, д. 106–2, аг. Лесной
*e-mail: darya.nizheharodava@gmail.com

Ключевые слова: толерантность, ингибиторные контрольные точки, Т-лимфоциты, Caco-2, болезнь Крона

Исследование экспрессии ингибиторных контрольных точек на иммунных клетках, регулирующих блокаду/активацию специфического иммунного ответа, с использованием органотипических 3D-моделей представляет собой актуальную задачу для доклинической оценки иммунных механизмов, реализуемых в локальном патологическом микроокружении.

Целью работы явилась адаптация органотипической 3D-модели поляризованного эпителия Caco-2 для оценки экспрессии ингибиторных контрольных точек PD-1 и CTLA-4 на интраэпителиальных (IEL) и *lamina propria* (LPL) лимфоцитах у пациентов с болезнью Крона (БК).

В исследовании использовался биопсийный материал кишки пациентов с БК (n = 22) и долихоколоном (группа сравнения, ГС, n = 11). Первичные культуры IEL и LPL получали из ткани на программируемом диссоциаторе с использованием набора ферментов «Lamina Propria Dissociation Kit» (Milthenyi Biotec, Германия). Для характеристики функционального состояния иммунных клеток разработана органотипическая модель кокультивирования поляризованных клеток аденокарциномы ободочной кишки человека Caco-2 и ткане-резидентных мукозальных лимфоцитов в трансвелл-системах (0,4 мкм, Corning, США). Фенотипирование клеток проводили с использованием моноклональных антител и проточного цитометра Cytoflex. Статистическую обработку выполняли в Graphpad Prism.

У пациентов с БК установлено снижение уровня экспрессии CTLA-4 на $CD3^+$IEL в 4,4 раза и $CD3^+$LPL в 7,4 раза ($p < 0,01$) относительно ГС при отсутствии значимых изменений в количестве PD-1-позитивных Т-клеток. Культивирование мукозальных лимфоцитов в органотипической модели с поляризованными Caco-2 приводило к усилению экспрессии CTLA-4 на Т-клетках обоих компартментов, преимущественно за счет субпопуляций цитотоксических $CD3^+CD8^+$IEL и $CD3^+CD8^+$LPL ($p < 0,05$), в то время как в ГС наблюдалась противоположная динамика. Экспрессия PD-1 в модельной системе характеризовалась повышением на хелперной $CD3^+CD4^+$IEL, но не цитотоксической $CD3^+CD8^+$IEL субпопуляции при отсутствии различий в уровне PD-1-позитивных LPL у пациентов с БК.

Разработанная органотипическая 3D-модель может быть успешно использована в регенеративной медицине и биологии для изучения механизмов несостоятельности иммунной регуляции и оценки терапевтического потенциала биопрепаратов.

ПЛАЦЕНТА В СОВРЕМЕННОЙ БИОМЕДИЦИНЕ: МОРФОЛОГИЯ, МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА, КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ ПРЕАНАЛИТИЧЕСКОГО ЭТАПА

Низяева Н.В.*

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

*e-mail: niziaeva@gmail.com

Ключевые слова: плацента, плодные оболочки, пуповина, мезенхимные клетки

Целью исследования явилась оценка факторов, определяющих морфофункциональное состояние последа, а также формирование стандартизированного алгоритма взятия и хранения образцов плаценты, пуповины и плодных оболочек для последующего морфологического, молекулярно-биологического и культурального анализа. Сроки и условия взятия материала и хранения образцов определяется прежде всего задачами исследования. Подчёркнута необходимость параллельного морфологического исследования участка ткани, отобранного для молекулярно-биологического анализа, что позволяет получить объективную характеристику образца и верифицировать выявленные изменения. Для успешного выделения и культивирования мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК) необходимо соблюдать специальные методические приёмы и проводить комплексную морфологическую оценку биоматериала — как макроскопическую, так и микроскопическую — ворсин хориона, пуповины и ткани плаценты. Установлено, что в образцах, полученных от плацент с патогистологическими изменениями, выход клеток крайне мал: их количество недостаточно для последующего пассирования или проведения экспериментов. В образцах плаценты, полученных от женщин старше 35 лет, а также при наличии акушерской патологии и врождённых аномалий плода выход ММСК также был низким — особенно из клеток ворсин хориона, что показало, что подготовка образцов должна включать предварительный отбор плацент, который осуществляется на основании данных анамнеза беременной, динамики родов и результатов осмотра новорождённого, исключаются случаи с генитальной и экстрагенитальной патологией матери, а также врождённые аномалии плода. Взятие образцов пуповины, амниона и ткани плаценты осуществляется с соблюдением специальных правил и приёмов. Обязательным условием для дальнейшего культивирования ММСК является гистологический контроль состояния структур плаценты, отобранных для этой цели.

Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания № 125021302125-6.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

СРАВНИТЕЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ФИБРОБЛАСТОПОДОБНЫХ КЛЕТОК МАТКИ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ПРЕЭКЛАМПСИИ

Низяева Н.Н.*, Сухачева Т.В., Фокина Т.В., Артемьева К.А.

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2
*e-mail: niziaeva@gmail.com

Ключевые слова: аномалия родовой деятельности, миометрий, преэклампсия, телоциты, фибробласто-подобные

Преэклампсия (ПЭ) — осложнение беременности, клинически проявляющееся после 20-й недели беременности — характеризуется повышением АД и протеинурией. ПЭ рассматривается как синдром, оказывающий негативное влияние практически на все органы и системы организма матери, в том числе и на течение родового процесса в виде первичной и вторичной слабости родовых сил. Вместе с тем практически отсутствуют работы о состоянии миометрия при ПЭ вне области плацентарного ложа. Телоциты — уникальный тип фибробластоподобных клеток (ФБК) с небольшим объёмом цитоплазмы и чрезвычайно длинными, тонкими отростками (телоподиями), образующими трёхмерную сеть в тканях. Они играют ключевую роль в межклеточной коммуникации, передаче сигналов, часто окружая кровеносные сосуды, нервы и иммунные клетки. Телоциты демонстрируют спонтанную электрическую (пейсмекерную) активность, координируя сокращения гладкомышечных органов, включая регуляцию сокращений матки и родовую деятельность. Одним из основных иммуногистохимических маркеров телоцитов матки считается CD117 (c-kit), верификация которого требует сопоставления с ультраструктурными данными. Цель исследования — провести анализ ультраструктурных и иммуногистохимических особенностей фибробластоподобных (ФБК) миометрия и телоцитов при ПЭ и при физиологической беременности. В ходе исследования было установлено, что количество $CD117^{+}$-клеток в образцах миометрия пациенток с ПЭ было снижено, присутствовали признаки повреждения клеток, с явлениями кариопикноза и кариорексиса, повреждением плазмлеммы, выходом органелл в межклеточное пространство; отмечали появление клеток с признаками миофибробластической и фибробластической дифференцировки, что подтверждалось ультраструктурным анализом. При физиологической беременности отмечали клетки с длинными отростками, соответствующие морфологическим критериям телоцитов: диаметр клеток 2,7 ± 1,1 мкм, толщина отростков 0,19 ± 0,06 мкм. В группе ПЭ морфология ФБК отличалась: толщина отростков составила 0,37 ± 0,2 мкм, диаметр клеток — 3,2 ± 1,2 мкм ($p < 0,01$). Уменьшение количества телоцитов и замещением их фибробластами, фиброцитами и миофибробластами может быть одной из причин аномалии родовой деятельности при ПЭ.

Работа выполнена в рамках государственного задания No 125021302125-6.

ПОЛУЧЕНИЕ ВАСКУЛЯРИЗИРОВАННЫХ ЛЕГОЧНЫХ ОРГАНОИДОВ ИЗ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

Никиточкина С.Ю.[1]*, Рябинин А.А.[1], Говорова И.А.[1], Воротеляк Е.А.[1,2]

[1] Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26, стр. 1
[2] Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,
биологический факультет, кафедра клеточной биологии и гистологии
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1
*e-mail: nsophie.0107@gmail.com

Ключевые слова: ИПСК, направленная дифференцировка, органоиды легких, эндотелиальные прогениторы, HUVEC

Моделирование легочной ткани *in vitro* является перспективным направлением регенеративной медицины и фундаментальных исследований патогенеза респираторных заболеваний. Однако большинство существующих протоколов получения легочных органоидов из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) не предусматривают формирование сосудистого компонента, что существенно ограничивает их физиологическую релевантность. Целью данной работы являлось создание модели легочных органоидов из ИПСК, включающей прогениторы эндотелиальных клеток, также дифференцированных из иПСК.

ИПСК культивировали в условиях направленной дифференцировки в энтодермальном и мезодермальном направлениях в течение 5 суток. По окончании дифференцировки клетки диссоциировали и ресуспендировали в Матригеле (Corning) в соотношении 1:1 (по 500 тыс. клеток каждого типа) с добавлением 400 тыс. эндотелиальных прогениторов, полученных из ИПСК. В контрольных группах вместо эндотелиальных клеток использовали линию HUVEC в аналогичной концентрации или не добавляли эндотелиальный компонент. Клеточную смесь культивировали в среде, обогащенной факторами роста в течение 30 суток.

ПЦР-анализ полученных органоидов показал наличие генов сурфактантных белков SFTPB и SFTPC, маркеров альвеолоцитов I типа AGER и AQP5, а также эндотелиальных маркеров VE-cadherin и CD31, что было подтверждено иммунофлуоресцентным окрашиванием. Иммунофлуоресцентный анализ также выявил экспрессию маркеров мезенхимальных клеток (α-гладкомышечный актин, виментин) и реснитчатых клеток (ацетилированный тубулин) во всех группах органоидов. Сравнительный анализ показал, что в органоидах с добавлением ИПСК-производных эндотелиальных прогениторов уровень экспрессии как эндотелиальных, так и легочных эпителиальных маркеров был выше по сравнению с группой HUVEC.

Таким образом, получены органоиды легких из ИПСК с содержанием эндотелиального компонента, и показано, что добавление эндотелиальных прогениторов является более оптимальным по сравнению с клетками HUVEC. Предложенная модель может быть использована для изучения патогенеза респираторных заболеваний и как тканеинженерная конструкция аэрогематического барьера альвеолярного отдела легкого.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 21-74-30015-П.

ВЛИЯНИЕ АКТИВАЦИИ YAP-СИГНАЛИНГА НА МЕЗЕНХИМНЫЕ КЛЕТКИ ЛЕГКОГО МЫШИ

Новикова Ю.А.[1]*, Говорова И.А.[1], Воротеляк Е.А.[1,2]

[1] Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26, стр. 1
[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
биологический факультет, кафедра клеточной биологии и гистологии
119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

*e-mail: yula1308@mail.ru

Ключевые слова: мезенхимные клетки легкого мыши, YAP-сигналинг, TRULI (Lats-ингибитор)

Для регенерации легочной ткани необходимо сбалансированное взаимодействие эпителия и мезенхимы. Кроме того, ключевым регулятором в поддержании пула прогениторных клеток и регуляции их дифференцировки является Hippo/YAP-сигнальный путь. Однако неясно, являются ли изменения, вызванные модуляцией YAP-сигналинга, результатом комплексного ответа эпителио-мезенхимной системы, или изменения независимо затрагивают мезенхимный компартмент, который, в свою очередь, может влиять на эпителий. Цель данной работы: выявить, являются ли изменения в мезенхиме вследствие активации YAP независимыми или связаны с эпителиально-мезенхимными взаимодействиями.

Для сравнения были выбраны модель органоидов легкого мыши и изолированная мезенхима. Клетки были выделены из легких мышей C57/Bl6. Для получения органоидов сочетали эпителий $EpCAM^+$ и мезенхиму $CD45^-$ $CD31^-EpCAM^-$, полученные с помощью магнитно-активируемого клеточного сортинга (МАКС), в соотношении 1:9 и культивировали в матригеле во вставках. Мезенхиму получали также с помощью МАКС и культивировали на коллагеновом геле. За 5 суток до достижения зрелого фенотипа к органоидам и клеткам добавляли ингибитор Lats-киназ (TRULI).

С помощью РНК-секвенирования единичных клеток органоидов, проточной цитофлуориметрии и иммуногистохимического (ИГХ) анализа в составе органоидов было выявлено общее уменьшение мезенхимных клеток, в частности, популяции PDGFRα+ клеток, а также увеличение количества миофибробластов (αSMA+). Окрашивание мезенхимы пропидия йодидом и кальцеином показало тенденцию к сокращению как живых клеток, так и их общего количества. ПЦР показал увеличение генов *Acta2*, а также тенденцию к снижению *Pdgfrα*, *Plin2* и увеличению *Tagln*. ИГХ выявил снижение PDGFRα+ и увеличение αSMA+ клеток. Контракция коллагенового геля усиливалась.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что активация YAP-сигналинга в изолированной мезенхиме воспроизводит ключевые изменения клеточного состава мезенхимного компартмента в легочных органоидах, что, вероятно, указывает на автономный характер ответа мезенхимы, не зависящий от присутствия эпителия.

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 21-74-30015-П.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ПРИМЕНЕНИЕ КОЛЛАГЕНА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ ШКУРЫ АТЛАНТИЧЕСКОЙ ТРЕСКИ, ПРИ ПАРЕНХИМАТОЗНОМ КРОВОТЕЧЕНИИ ПЕЧЕНИ

Одоева М.В.*, Кашутин С.Л., Еремеев Д.В., Кубасова Е.Д., Мизгирёв Д.В.

Северный государственный медицинский университет
163000, Архангельск, Троицкий пр-т, д. 51
*e-mail: katorina.mariia@mail.ru

Ключевые слова: технология, биоматериал, коллаген, антигенные свойства, регенерация

Развитие регенеративной медицины неразрывно связано с изучением и разработкой различных гемостатических материалов. Нами разработана и запатентована технология выделения нативного коллагена из тканей шкур рыб. Коллаген, выделенный по данной технологии, лишен межуточного вещества, а следовательно, антигенных и иммуногенных свойств, что исключает развитие острого и хронического отторжения.

В работе использовали шкуру атлантической трески, которую измельчали (20×20 мм), и добавляли 20% $C_{12}H_{25}SO_4Na$. Колбу устанавливали в шейкер-инкубатор (48 ч., 37 °С и перемешивание 170 об/мин). Продукт подвергали кислотной обработке (3% CH_3COOH, 48 ч., 37 °С). Коллаген подвергли лиофильной сушке (FreeZone, Labconco, США, 8 ч., 0,040 мбар, -40 °С).

Воспроизведение паренхиматозного кровотечения проводилось на лабораторных крысах линии Wistar (200 ± 20 г.) в количестве 120 особей (ЭК СГМУ, прот. № 08/10-24 от 09.10.2024).

Была проведена верхне-средне-срединная лапаротомия. Ранение производилось путем «скальпирования», рана в длину достигала 10 мм, в ширину и глубину 5 мм.

В опытной группе на кровотечение производилась аппликация рыбного коллагена. С помощью секундомера фиксировалось время достижения гемостаза. Величина кровопотери определялась с помощью метода Е.М. Левитэ. В качестве группы сравнения и контрольной группы использовалась вышеописанная технология с применением марлевой салфетки, губки коллагеновой «Белкозин» соответственно. Выведение крыс из эксперимента было выполнено на 7, 14, 21-е сутки от начала эксперимента.

Время от начала до полного прекращения паренхиматозного кровотечения печени в опытной группе при использовании в качестве гемостатического средства рыбного коллагена составило 86,0 сек (71,0;112,0). В контрольных группах, где в качестве гемостатика применялись официнальная коллагеновая губка и медицинская марля время достижения полного гемостаза достигало 128,0 сек (108,7;161,0) и 183,0 сек (160,0;216,0) соответственно.

Таким образом, достижение полного гемостаза печени достигалось в 1,5 раза быстрее при использовании коллагена, выделенного из шкуры атлантической трески (Z = 1,75; p = 0,004), чем при остановке кровотечения официнальной коллагеновой губкой.

ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ПОТОКОВ В ПРЕКОРТЕКСНОЙ ОБЛАСТИ ВОЛОСЯНОГО ФОЛЛИКУЛА ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА КОНЕЧНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

Озеров О.Д.[1,2]*, Левашова Н.Т.[3], Пантелеев А.А.[1,2]

[1] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
117303, Москва, ул. Керченская, д. 1а, корп. 1
[2] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»»
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1
[3] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1
*e-mail: chekhov.222@yandex.ru

Ключевые слова: волосяной фолликул человека, зона прекортекса, вычислительное моделирование

Волос человека продуцируется в результате формирования направленных потоков клеток в активно делящейся матриксной зоне луковицы волосяного фолликула. Нарушение динамики этих потоков связано со значительным числом патологий стержня волоса. Математическое моделирование этих потоков может помочь выявить механизмы и характер формирования внутренней структуры волоса и, таким образом, пролить свет

на причины возникновения его патологий. Ранее математический подход к решению этой проблемы был применён для моделирования клеточных потоков в волосяном фолликуле с учётом взаимодействия слоёв IRS и ORS (внутреннего и наружного корневых влагалищ фолликула), без рассмотрения взаимодействия между более внутренними слоями — кутикулой IRS и самим стержнем волоса. В данной работе впервые ставится задача моделирования взаимодействия внутренних слоёв волосяного фолликула.

Цель данной работы заключается в том, чтобы построить вычислительную модель динамических потоков активно делящихся клеток в матриксной зоне стержне волоса, по которой можно было бы описать характер взаимодействия между волосяным стержнем и слоем IRS.

В данной работе рассматривается упрощённая модель волосяного фолликула человека, представляющая собой осесимметричную фигуру. Для упрощения модели дермальная папилла аппроксимируется сферой *S*. Благодаря тому, что в матриксе имеет место очень высокая митозная активность, в сравнении с которой митозная активность в остальной части волосяного фолликула пренебрежительно мала, мы можем в нашей модели с вязкой жидкостью задать граничные условия на сфере *S* в виде потока *f(r,z)*, направленного по внешней норме к её поверхности. Поверхность *r_0(z)* разделяет внутренний слой, волосяной стержень, и наружный, IRS. Поверхность *R(z)* отделяет слой IRS от слоя ORS и в нашей модели представляет из себя жёсткую стенку.

На данном этапе работы внешняя граница модели была аппроксимирована гладкой кривой, состоящей из полиномов третьей степени. Полученная область была триангулирована алгоритмом исчерпывания. В дальнейшем, основываясь на данных, полученных в других работах, планируется, используя метод конечных элементов, построить вычислительную модель, показывающую зависимость потоков в зоне прекортекса от потока, задаваемого активным митозом на поверхности дермальной папиллы.

УНИКАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО СТАРЕНИЯ НА ОСНОВЕ КЛЕТОК ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ ВИДЕМАНА — РАУТЕНШТРАУХА

Орлова Е.А.[1,2]*, Щукина А.А.[1], Калмыкова А.И.[1]

[1] Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26
[2] Институт биологии гена РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 34/5
*e-mail: evgeniia.orlova.msu@gmail.com

Ключевые слова: иПСК, прогероидный синдром Видемана — Раутенштрауха, POLR3A, ядрышко, теломеры, TERC

Неонатальный прогероидный синдром Видемана — Раутенштрауха (WRS) отличается наиболее ранним появлением признаков преждевременного старения и вызван компаунд-гетерозиготной мутацией в гене *POLR3A*. Для изучения механизмов старения были получены индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (иПСК) из фибробластов пациента с синдромом WRS. В отличие от иПСК пациентов с прогерией Хатчинсон — Гилфорда (HGPS), в которых установлено стирание признаков старения из-за сниженной экспрессии мутантного ламина А, при репрограммировании фибробластов пациента с WRS сохраняется повышенная экспрессия мутантного *POLR3A*, и обновления клеток не происходит. Это проявляется в аномалиях структуры ядрышка, нарушении биогенеза теломеразной РНК (TERC), высоком уровне повреждений ДНК и сбое поддержания теломер в иПСК пациента с WRS. Задержка TERC в ядрышке может приводить к снижению эффективности работы теломеразы, тем самым влияя на удлинение теломер в стволовых клетках, а также стабильность их генома. В результате дифференцировки иПСК пациента с WRS были получены вторичные фибробласты, которые несмотря на снижение экспрессии мутантного *POLR3A*, демонстрируют стремительное развитие прогероидных признаков. Модель из клеток пациента с WRS была разработана и охарактеризована впервые в мире. Благодаря созданию подобной уникальной модели появляется возможность выявить влияние старения стволовых клеток на развитие ускоренного старения клеток при дифференцировке в различных направлениях. Это, в свою очередь, позволяет проследить общие и тканеспецифичные механизмы старения, а также выявить новые молекулярные мишени воздействия при разработке терапевтических подходов для замедления старения.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства высшего образования и науки РФ, Соглашение № 075-15-2024-539 от 24 апреля 2024 г.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ОСОБЕННОСТИ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ВВЕДЕНИИ КОМПОЗИТНЫХ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ И СИНТЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМЕРОВ С ДОБАВЛЕНИЕМ ЕРО И BMP-2: ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Орлова П.А.*

Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии
имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи
123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18

*e-mail: p.orlova88@gmail.com

Ключевые слова: эритропоэтин, BMP-2, ДКМ, СВМПЭ, ПЭЭК, гидроксилапатит

При изучении остеогенной активности гибридных материалов на основе рекомбинантных эритропоэтина (EPO) (Карягина и др., 2019) и костного морфогенетического белка-2 (BMP-2) (Карягина и др., 2017) для более глубокого изучения регенеративных свойств имплантатов целесообразно дополнять микротомографический анализ расширенным гистологическим анализом.

В данной работе использовались пористые диски ($d = 4$, $h = 1$ мм) из деминерализованного костного матрикса (ДКМ), а также синтетических пористых материалов — полиэфирэфиркетона (ПЭЭК), полиэфирэфиркетона с добавлением гидроксилапатита (ПЭЭК/ГАП) и сверхвысокомолекулярного полиэтилена с ГАП (СВМПЭ/ГАП). Рекомбинантные BMP-2 и EPO, полученные синтезом в *E. coli*, наносили по 10 мкг на диски, которые имплантировали в краниальные дефекты мыши. Через 6 недель после имплантации фрагменты черепа с дисками изымали, фиксировали, декальцинировали, делали гистологическую проводку и получали парафиновые срезы. Срезы толщиной 3 мкм использовали для обзорного микроскопического исследования и иммуногистохимического анализа плотности роста сосудов (CD31) и миофибробластов, экспрессирующих α-SMA; срезы толщиной 6 мкм окрашивали пикрополихромом для изучения характера распределения коллагена I и III типа.

Показано, что статистически значимые внутригрупповые различия по распределению α-SMA+ миофибробластов наблюдаются только в группе с ПЭЭК/ГАП, с наименьшим показателем в группе EPO + BMP-2. В остальных опытных группах значимых внутригрупповых различий не обнаружено. Подсчёт сосудов показал, что EPO оказывает стимулирующие ангиогенное воздействие на микроокружение имплантированного материала. Совместное применение BMP-2 и EPO в составе испытуемых материалов дал значительный прирост количества сосудов по сравнению с отрицательным контролем. Показано, что применение EPO и BMP-2 в сочетании с любым носителем способствуют увеличению в области регенерации доли коллагена I типа, ключевого маркера активного костеобразования и восстановления нормальной структуры кости. Таким образом, совместное применение EPO и BMP-2 с различными материалами способствует более благоприятному течению регенерации: получению полноценной костной матрицы с выраженным ангиогенезом и коллагеном, характерным для зрелой костной ткани.

КОЛЛАГЕНОВЫЕ МЕМБРАНЫ VISCOLL: ПЛАТФОРМЕННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Осидак Е.О.[1,2]*, Андреев А.Ю.[1,3], Маи Р.Б.[4], Домогатский С.П.[1,5]

[1] ООО фирмы «Имтек»
119421, Москва, Ленинский пр-т, д. 111, корп. 1, помещ. 1/4
[2] Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева
117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1
[3] Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова
119021, Москва, ул. Россолимо, д. 11а, б
[4] РДКБ — филиал Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)
119571, Москва, Ленинский пр-т, д. 117, корп. 1
[5] Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова
121552, Москва ул. Академика Чазова, д. 15а

*e-mail: eosidak@yandex.ru

Ключевые слова: коллаген, Viscoll, коллагеновые мембраны, кератопластика, твердая мозговая оболочка

Коллагеновые биоматериалы широко применяются в регенеративной медицине благодаря биосовместимости и низкой иммуногенности. Однако ключевым ограничением коммерческих коллагеновых препаратов является формирование механически слабых структур, затрудняющих хирургическое применение. Традиционным подходом к решению проблемы служит химическая сшивка, которая, повышая прочность, ухудшает биосовместимость, препятствует миграции клеток и регенерации тканей. Технология Viscoll предлагает иной подход: использование концентрированного раствора высокоочищенного коллагена I типа позволяет создавать прочные и биосовместимые мембраны без химических сшивающих агентов.

Материал изготавливается в асептических условиях без финишной стерилизации, что сохраняет нативную структуру коллагена. Концентрация коллагена от 10 до 150 мг/мл обеспечивает прочность, достаточную для фиксации швами и хирургических манипуляций. В доклиническом исследовании на модели дефекта твердой мозговой оболочки у крыс (n = 24) проведено сравнение мембраны ViscoIDURA с коммерческим аналогом Durepair. На 30-е сутки в группе Viscoll отмечено преобладание фиброзного компонента (59,7 против 50,0), более активная неоваскуляризация (2,85 против 2,3) и меньшее количество лимфоцитов (9,0 против 16,0), что свидетельствует о минимальной воспалительной реакции. На 90-е сутки мембрана Viscoll полностью замещалась соединительной тканью, тогда как в группе Durepair сохранялись фрагменты имплантата.

В клинических испытаниях получены двухлетние результаты применения мембраны Viscoll для 10 пациентов с краевыми дефектами роговицы при передней послойной кератопластике. Полная эпителизация достигалась на 4-е сутки. Во всех случаях отмечены сохранение прозрачности и отсутствие отторжения. По данным оптической когерентной томографии подтверждена полноценная интеграция мембраны с окружающими тканями. Технология Viscoll обеспечивает оптимальный баланс прочности и биосовместимости, позволяя достичь полноценной регенерации без химической сшивки. Платформенный характер технологии открывает перспективы применения в различных областях регенеративной и клинической медицины.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА НОВЫХ 2A-ПЕПТИДОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПОЛИЦИСТРОННЫХ КАССЕТ С ФАКТОРАМИ ПЛЮРИПОТЕНТНОСТИ

Осинникова М.Н.*, Панферов Е.В., Иванов Р.А., Минская Е.С.

Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования
«Научно-технологический университет “Сириус”»
354340, Краснодарский край, федеральная территория «Сириус», Олимпийский пр-т, д. 1
*e-mail: osinnikova.2003@gmail.com

Ключевые слова: 2A-пептиды, полицистронные кассеты, иПСК, репрограммирование, факторы плюрипотентности

Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки представляют перспективный инструмент регенеративной медицины и клеточной терапии. Классическое репрограммирование основано на экспрессии OCT4, SOX2, KLF4 и c-MYC, однако включение NANOG и LIN28 может повышать эффективность и стабильность репрограммирования. Для совместной экспрессии нескольких белков из одной открытой рамки считывания используют 2A-пептиды, обеспечивающие рибосомный пропуск. Для доставки шести факторов требуется не менее пяти различных 2A-последовательностей, тогда как широко применяются преимущественно четыре канонических варианта.

В работе исследуются четыре новых 2A-пептида, эффективность которых ранее не была охарактеризована в эукариотических клетках. Для их функциональной оценки были получены репортерные конструкции pcDNA3.1_EGFP_2AX_K2S, содержащие EGFP и Katushka2S с сигналом ядерной локализации. Корректность сборки подтверждали секвенированием по Сэнгеру. Конструкции использовали для транзиентной трансфекции клеток HEK293T.

Конфокальная микроскопия показала преимущественно цитоплазматическое распределение EGFP и накопление Katushka2S в ядре. Для дополнительной оценки рибосомного пропуска клеточные лизаты разделяли на цитоплазматическую и ядерную фракции с последующим вестерн-блот анализом. По данным вестерн-блот анализа тотальных лизатов доля свободного EGFP для трёх наиболее эффективных 2A-пептидов составляла 93-95%, тогда как для менее эффективного варианта — 72,9%. Анализ ядерной и цитоплазматической фракций согласовывался с полученными результатами и подтверждал различия в эффективности исследуемых 2A-пептидов.

Полученные результаты позволяют рассматривать исследуемые ранее неописанные 2A-пептиды как перспективные элементы для одновременной экспрессии свыше четырех белков. Наиболее эффективные 2A-пептиды в настоящее время используются в разработке конструкций с факторами плюрипотентности для их последующей функциональной валидации.

Работа выполняется в рамках гранта государственной программы федеральной территории «Сириус» № 559 «Научно-техническое развитие Федеральной территории “Сириус”» (Соглашение № 560 № 20-03 от 1 июня 2026 г.) «Ингибирование перепрограммирования транскрипции для преодоления лекарственной устойчивости опухолей».

ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ГЛИОМЫ КАК ОСНОВА РЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ

Павлова Г.В.[1,2,3]*, Колесникова В.А.[1,2], Усачев Д.Ю.[1,2], Копылов А.М.[2,4]

[1] Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН
117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 5а
[2] Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко
125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д. 16
[3] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119991, Москва, Большая Пироговская ул., д. 2, стр. 4
[4] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Воробьевы Горы

*e-mail: lkorochkin@mail.ru

Ключевые слова: глиома головного мозга, опухолевые стволовые клетки, дифференцировочная терапия

Глиобластома — тяжелое заболевание человека с крайне неблагоприятным прогнозом. На данный момент не существует эффективного способа лечения этого злокачественного типа образований мозга. Неудачи в терапии способствовали пониманию, что нужно искать новые подходы к лечению глиобластомы. Глиома состоит из опухолевых стволовых клеток и незрелых клеток-предшественников. Возможно, что неудачи в лечении этого заболевания связаны с тем, что все терапевтические подходы направлены на стимуляцию гибели активно делящихся клеток. При этом опухолевые редко делящиеся стволовые клетки оказываются устойчивыми к воздействию и дают начало рецидивной опухоли. Перепрограммирование статуса опухолевых клеток в зрелое нейрональное состояние может привести к потере их пролиферативного потенциала. «Дифференцировочная терапия» основана на цитостатическом воздействии на клетки аптамера, способного блокировать пролиферацию опухолевых клеток, в комбинации с последующим добавлением молекул-индукторов, управляющих каскадами нейрогенеза. Суммарный коктейль из молекул назвали GQIcombi. Аптамер bi(AID-1-T) обладает цитостатическим действием. Молекулы-индукторы SB431542, LDN-193189, Purmorphamine, BDNF используют для дифференцировки ИПСК в нейроны. В случае дифференцировочной терапии при временном снижении пролиферативной активности опухолевых клеток после воздействия аптамера молекулы-индукторы способны направить дифференцировку опухолевых клеток в зрелое состояние. Дифференцировочная терапия оказывается эффективной и для опухолевых стволовых устойчивых к химиотерапии и лучевой терапии. Исследования на клеточных культурах глиом пациентов высокой степени злокачественности показали эффективность подхода *in vitro*. Исследования *in vivo* с использованием животной модели с имплантированной тканевой глиобластомой 101/8 показали, что после корректировки последовательности введения факторов дифференцировочной терапии достигается либо полное исчезновение опухоли, либо размер ее оказывался незначителен. Дальнейшие исследования направлены на получение комбинации GQIcombi, состоящей из молекул, проходящих ГЭБ, а также разработка способов локального воздействия на опухоль.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (№ 075-15-2024-561).

НОВАЯ ИЗОФОРМА DJGDNF47 КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИНСТРУМЕНТ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Павлова Г.В.*, Шамадыкова Дж.В., Паршина В.В., Пантелеев Д.Ю., Ревищин А.В.

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН
117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 5а

*e-mail: lkorochkin@mail.ru

Ключевые слова: GDNF, djGDNF47, субвентрикулярная зона, субгранулярная зона, нейроиндуктор

Нейротрофический фактор GDNF, является высококонсервативным нейротрофическим фактором, критически важным для развития и выживания организма. Известно, что GDNF способствует выживанию и дифференцировке дофаминергических нейронов, предотвращая апоптоз зрелых нейронов. Эти свойства делало GDNF перспективным для терапевтического применения, особенно при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона. Несмотря на многообещающие доклинические результаты, клинические испытания не смогли воспроизвести эти результаты. Вероятность неудачи в неправильно использованной изоформе GDNF и ее больших размерах, не позволяющих ей достигать терапевтических зон. Нами впервые обнаружена новая малая изоформа GDNF — пептид djGDNF47 (47shGDNF). Данный пептид djGDNF47 имеет малый размер и продемонстрировал нейроиндуктивную активность *in vitro* на клеточных моделях линии PC12 и дорсальных эмбриональных ганглиев. Эта активность наблюдалась как при синтезе в трансгенных клетках HEK293, экспрессирующих клонированный djGDNF47, так и в форме синтезированного аналога. Это открытие предполагает существование альтернативных механизмов сплайсинга, приводящих к образованию коротких нейротрофических пептидов. Были получены специфические антитела к открытому пептиду. Иммуногистологический анализ мозга показал, что данный пептид экспрессируется в клетках мозга млекопитающих. Новая изоформа djGDNF47 локализована в головном мозге взрослых крыс в субвентрикулярной (SVZ) зоне, а у новорожденных крыс 10 дней постнатального периода в субвентрикулярной и субгранулярной (SGZ) зонах. По результатам иммуногистохимического окрашивания было показано, что у взрослых крыс в норме djGDNF47 локализован в молодых и зрелых нейронах. djGDNF47 обладает многообещающим терапевтическим потенциалом для лечения нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 24-15-00157.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ СЕКРЕТОМА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ РАН

Павлова О.В.[1*], Коноплянников М.А.[1], Кальсин В.А.[1], Иванов Ю.В.[1], Смирнов А.В.[1], Баклаушев В.П.[1,2,3]

[1] Федеральный научно-клинический центр ФМБА России
115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28
[2] Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10
[3] Национальный медицинский исследовательский центр пульмонологии ФМБА России
115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

*e-mail: vasa-vasorum@mail.ru

Ключевые слова: хронические раны, мезенхимальные стволовые клетки, кондиционированная среда, биодеградируемые покрытия, амбулаторное лечение

Хронические раны остаются актуальной клинической проблемой, резистентность к традиционным методам терапии требует поиска новых эффективных методов их закрытия. Одним из таких методов местной терапии могут быть покрытия на основе кондиционированной стволовыми клетками среды.

Цель нашего исследования: оценить безопасность и эффективность применения индивидуальных биодеградируемых покрытий, содержащих секретом человеческих мезенхимальных стволовых клеток (МСК), у пациентов с хроническими ранами, не поддававшимися стандартной терапии.

С 2020 по 2025 год в исследование были включены 115 амбулаторных пациентов с типичными и атипичными формами хронических ран. К типичным формам хронических ран относились: синдром диабетической стопы (45), венозные трофические язвы (8), артериальные трофические язвы (12), хронические раны после малых ампутаций в области стоп (8), пролежни (7). К атипичным формам хронических ран — постлучевая хроническая рана промежности (1), хроническая рана ампутационной культи нижней конечности (1), хронические раны стоп и голеней после ортопедических операций (4), хронические раны голеней на фоне васкулитов (8), дигитальные язвы на фоне системной склеродермии (5), язвы голеней на фоне серо-негативного ревматоидного артрита (8), хронические посттравматические раны (8). Длительность существования хронической раны на момент начало терапии составило от 3 до 24 месяцев (медиана около 6 месяцев). В течение всего этого периода применялась стандартная терапия, не показавшая эффекта. Проведенное нами клиническое исследование продемонстрировало безопасность и эффективность применения секретома МСК в составе индивидуальных биодеградируемых покрытий для терапии хронических ран. В зависимости от площади и глубина хронической раны процесс эпителизации занимал от 2,5 до 15 месяцев; дольше всего заживали раны с открытыми костными фрагментами. В результате терапии у всех пациентов удалось добиться полной эпителизации ран.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что биодеградируемые покрытия с секретомом МСК могут быть эффективным средством терапии хронических ран различной этиологии, обеспечивающим активацию репаративных процессов и эпителизацию.

Работа выполнена при поддержке ФМБА России.

ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ ФАКТОРОВ ПЛЮРИПОТЕНТНОСТИ И CDK8/19 В КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЯХ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С РАЗЛИЧНЫМИ УРОВНЯМИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНДРОГЕН-ДЕПРИВАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

Павлова П.А.*, Додина М.В., Кузькокова П.А., Иванов Р.А., Минская Е.С.

АНОО ВО НТУ «Университет «Сириус», Научный центр трансляционной медицины
354340, федеральная территория Сириус, Олимпийский пр-т, д. 1

*e-mail: pavlova.poa@talantiuspeh.ru

Ключевые слова: рак предстательной железы, факторы плюрипотентности, CDK8/19, кастрационная резистентность

Рак предстательной железы (РПрЖ) — ведущая причина смертности мужчин. Летальность обусловлена переходом опухоли в кастрационно-резистентную форму на фоне андроген-депривационной терапии (АДТ). Механизм перехода — клеточная пластичность с приобретением стволовых свойств за счёт реактивации факторов плюрипотентности (ФП) и киназного модуля CDK8/19, роль которых в РПрЖ изучена недостаточно.

Целью данной работы была оценка уровней экспрессии мРНК транскриптов двух изоформ андрогенного рецептора (AR и ARv7), циклин-зависимых киназ (CDK8 и CDK19) и ФП (OCT4, SOX2, KLF4, cMYC, Nanog, Lin28) в клеточных линиях РПрЖ с различными уровнями устойчивости к АДТ, а также получение лентивирусных векторов для создания клеточных линий, стабильно экспрессирующих различные комбинации ФП, для изучения их индивидуального вклада в развитие резистентности. Экспрессию генов в линиях LNCaP, PC3, DU145 и 22RV1 оценивали методом кПЦР после выделения РНК и синтеза кДНК.

Уровни мРНК транскриптов AR, ARv7, CDK8 и CDK19 в DU145 и PC3 относительно LNCaP были ниже, чем в 22RV1, что согласуется с её статусом кастрационно-резистентной линии с активным AR-сигналингом. Уровень мРНК транскриптов OCT4 был выше в обеих линиях относительно LNCaP (×7,2 в DU145 и ×4,2 в PC3), а Nanog — в DU145 (×5,0), но ниже в PC3 (×0,4). Уровни мРНК транскриптов SOX2 и KLF4 был ниже в обеих линиях (×0,1 и ×0,02 для SOX2 и ×0,5 и ×0,3 для KLF4) по сравнению с LNCaP. Уровни мРНК транскриптов Lin28 и c-MYC незначительно различались во всех изученных линиях.

Для *in vitro* моделирования развития резистентности к АДТ и пластичности опухолевых клеток РПрЖ были получены лентивирусные кассеты OCT4_SOX2_GFP, OCT4_SOX2_KLF4_GFP, cMYC_KLF4_mCherry и cMYC_mCherry (overlap-ПЦР, рестрикция-лигирование) и наработаны лентивирусы для трансдукции АДТ-чувствительных LNCaP. Полученные клеточные модели позволят изучить индивидуальный вклад ФП в развитие резистентности к АДТ и пластичность клеток РПрЖ, а также станут платформой поиска терапевтических мишеней.

Работа выполняется в рамках гранта государственной программы федеральной территории (ФТ) «Сириус» № 559 «Научно-техническое развитие ФТ “Сириус”» (Согл. № 560 № 20-03 от 1 июня 2026 г.) «Ингибирование перепрограммирования транскрипции для преодоления лекарственной устойчивости опухолей».

РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КЛЕТОЧНОГО СЕКРЕТОМА НА МОДЕЛИ АЛОПЕЦИИ *IN VIVO*

Панкратова М.Д.[1]*, Аболин Д.С.[1], Роговая О.С.[1], Воротеляк Е.А.[1,2], Калабушева Е.П.[1]

[1] Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26

[2] Кафедра клеточной биологии и гистологии, биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

*e-mail: masha.pankratova25@bk.ru

Ключевые слова: модель алопеции, волосяной фолликул, клеточный секретом

Алопеция — одна из самых распространенных дерматологических проблем, патогенез которой связан с нарушением цикла волосяного фолликула (ВФ) и снижением активности клеток дермальной папиллы. Поскольку существующие нехирургические средства терапии обладают ограниченной эффективностью, вызывают побочные эффекты и требуют постоянного использования, разработка новых, более эффективных подходов для предотвращения выпадения волос крайне актуальна. Перспективной альтернативой выступает клеточный секретом, который благодаря наличию факторов роста и внеклеточных везикул способен напрямую стимулировать регенерацию ВФ. Цель работы стала оценка терапевтического и регенеративного потенциала такого препарата на модели алопеции *in vivo*.

Действие препарата оценивали на двух экспериментальных моделях. На модели неповрежденных ВФ после депиляции было показано, что наружное применение препарата не ускоряет индукцию стадии анагена, однако приводит к статистически значимому увеличению длины остевых волос по сравнению с контрольной группой, что может указывать на стимуляцию пролиферации клеток матрикса. В условиях токсической алопеции, вызванной циклофосфамидом, применение препарата способствовало более быстрому началу восстановления волосяного покрова и переходу поврежденных фолликулов из дистрофического состояния в фазу активного роста. Гистологический и морфометрический анализ кожи выявил достоверное повышение плотности ВФ, сопоставимое с применением коммерческого стандарта (5% миноксидила). Оценка стабильности препарата при длительном хранении подтвердила полное сохранение регенеративного действия *in vivo* и стабильность ключевых белков (VEGF, IL-6, IL-8) по данным иммуноферментного анализа.

Таким образом, клеточный секретом обладает выраженным регенеративным потенциалом, эффективно стимулируя рост стержня волоса в норме и ускоряя восстановление волосяного покрова при индуцированном повреждении ВФ. Полученные данные открывают новые перспективы для создания эффективных препаратов терапии алопеции, а также углубляют понимание механизмов регенерации ВФ.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-74-30015-П, https://rscf.ru/project/21-74-30015/.

ФОСФОЛИПАЗА А2 ГРУППЫ IIA В СОСТАВЕ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ СЕНЕСЦЕНТНЫХ КЛЕТОК КАК МЕДИАТОР ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И НАРУШЕНИЯ АДИПОГЕННОЙ ДИФФФЕРЕНЦИРОВКИ МСК У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Панова А.Р.[1]*, Каменков С.С.[1], Арбатский М.С.[2], Попов Д.В.[3], Борзых А.А.[3], Чечехин В.И.[1], Кулебякин К.Ю.[1], Ефименко А.Ю.[1], Чечехина Е.С.[1]

[1] Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)
129226, Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16
[3] Институт медико-биологических проблем РАН
123007, Москва, Хорошевское ш., д. 76а
*e-mail: panovanastu@gmail.com

Ключевые слова: мультипотентные стромальные клетки, адипогенная дифференцировка, внеклеточные везикулы, фосфолипазаА2

В основе нарушения обновления жировой ткани у людей пожилого возраста лежит хроническое воспаление. Оно формируется за счет секретируемых клетками провоспалительных факторов, а также микроРНК, переносимых в составе внеклеточных везикул (ВВ). Ранее нами было показано снижение эффективности адипогенной дифференцировки мультипотентных стромальных клеток (МСК) пожилых доноров, а также клеток молодых доноров после добавления к ним ВВ сенесцентных клеток. Это указывает на то, что компоненты ВВ способны воспроизводить возраст-ассоциированный функциональный фенотип. В связи с этим целью данной работы было выявить молекулярные компоненты воспалительного ответа,

ассоциированные с нарушением адипогенной диффренцировки и передаваемые в составе ВВ сенесцентных клеток.

В работе были использованы МСК доноров молодого и пожилого возраста, а также ВВ, выделенные из кондиционированной среды культивирования клеток. Проводили секвенирование длинных и коротких РНК в образцах клеток до и после обработки ВВ с последующим анализом дифференциально экспресированных транскриптов. Экспрессия фосфолипазы А2 группы IIA (PLA2G2A) — фермента, участвующего в формировании воспалительного ответа, — оказалась повышена как в клетках, полученных от пожилых доноров, так и в клетках молодых доноров после обработки их ВВ, полученными от сенесцентных клеток. Это позволяет связывать наблюдаемое повышение с влиянием компонентов ВВ, а не только с возрастом донора, от которого получены сами клетки. Анализ представленности микроРНК выявил три микроРНК — hsa-miR-122-5p, hsa-miR-34a-5p и hsa-miR-145-5p, — потенциально регулирующие PLA2G2A. Их экспрессия согласованно изменялась в клетках пожилых доноров и в клетках молодых доноров после обработки их ВВ, полученными от сенесцентных клеток. Для этих микроРНК также показана роль в регуляции воспаления и адипогенеза, что делает их вероятным связующим звеном между данными процессами.

Полученные данные позволяют предположить, что ВВ сенесцентных МСК переносят микроРНК, потенциально способные модулировать воспалительный ответ и адипогенную дифференцировку клеток-мишеней, обеспечивая связь между воспалением, старением и нарушением адипогенеза у людей пожилого возраста.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 25-75-30005.

БОЛЕЗНЬ ХАНТИНГТОНА ЗА ПРЕДЕЛАМИ ЦНС: СЕКРЕТОМ ДЕРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ СПОСОБСТВУЕТ РЕМОДЕЛИРОВАНИЮ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА И УСКОРЯЕТ МИГРАЦИЮ КЛЕТОК

Парфенова П.С.[1]*, Красковская Н.А.[1], Репкин Е.А.[2], Михайлова Н.А.[1]

[1] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
[2] Санкт-Петербургский государственный университет
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9
*e-mail: sucrederaisin@incras.ru

Ключевые слова: фибробласты, секретом, болезнь Хантингтона

Болезнь Хантингтона (БХ) — нейродегенеративное заболевание, вызванное экспансией полиглутаминового тракта в гене *HTT*. Мутантный хантингтин (mHTT) нарушает ряд клеточных процессов: везикулярный транспорт, эндоцитоз, секрецию и др. Большинство исследований сосредоточено на центральной нервной системе, тогда как влияние mHTT на периферические ткани, где *HTT* также активно экспрессируется, остаётся малоизученным. Учитывая высокую экспрессию *HTT* в коже и его вовлечённость в секреторные пути, мы предположили, что mHTT может влиять на состав секретома дермальных фибробластов (ДФ).

Нами изучен состав секретома, полученного из кондиционированной среды от ДФ из биоптатов кожи трех пациенток с БХ (42, 46 и 47 CAG-повторов в *HTT*). Проведено попарное сравнение с составами секретомов ДФ от трех здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами с БХ. Протеомный состав везикулярных и растворимых фракций анализировали методом LC-MS/MS. Биоинформатический и функциональный анализ включал определение общего профиля секретируемых белков, поиск уникальных для каждой фракции белков и метаболических путей, в которых они задействованы.

В везикулярной фракции секретируемых белков от пациентов с БХ сохранялся общий паттерн с преобладанием белков с функциями сигналинга и везикулярного транспорта. При этом профиль значимо смещался в сторону реорганизации внеклеточного матрикса и аксональному росту, причём однонаправленно — содержание дифференциально представленных белков было повышено относительно контроля. Наиболее существенное повышение отмечено для белков внеклеточного матрикса (FBN1, TIMP2, TSP2, PXDN, FBLN2) и ингибитора протеаз A2M. Ранее было показано повышенное содержание A2M и CLU в плазме пациентов с БХ как ответ на протеотоксический стресс, и выявленный нами профиль согласуется с обнаруженными системными изменениями. Накопление промиграторных белков подтверждается тестом «зарастания раны»: скорость закрытия ран у ДФ пациентов с БХ выше на 65,8% (p = 0,042) по сравнению с ДФ от здоровых доноров.

Таким образом, секретом дермальных фибробластов от пациентов с БХ воспроизводит молекулярные особенности болезни, что делает соматические клетки периферической ткани (кожи) перспективной моделью для изучения проявлений заболевания, поиска биомаркеров и диагностики.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТЕОИНДУКТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КОМПОЗИТНЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ФИБРОИНА ШЕЛКА И НАНОФИБРИЛЛЯРНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

Пасечник А.В.[1*], Казакова К.А.[1,2,3], Рамонова А.А.[1], Шайтан К.В.[1], Мойсенович А.М.[1,4]

[1] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Биологический факультет
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12
[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Факультет фундаментальной медицины
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1
[3] Институт общей генетики имени Н.И. Вавилова РАН
119991, Москва, ул. Губкина, д. 3
[4] Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119992, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40

*e-mail: discoclean@ya.ru

Ключевые слова: тканевая инженерия, производные фиброина шелка, регенерация костной ткани

Рост частоты травматических повреждений и дефицит донорских органов обусловливают необходимость разработки биосовместимых материалов, пригодных для создания биоискусственных органов. Перспективным подходом является создание трёхмерных композитных скаффолдов на основе фиброина шёлка и нанофибриллярной целлюлозы, структура которых имитирует архитектуру внеклеточного матрикса.

Фиброин шёлка характеризуется высокой биосовместимостью, регулируемой биодеградируемостью и способностью поддерживать клеточные взаимодействия. Нанофибриллярная целлюлоза обладает высокой удельной поверхностью, жёсткостью, гидрофильностью и содержит реакционноспособные гидроксильные группы. Её введение позволяет регулировать механические и поверхностные свойства скаффолдов, повышать их структурную стабильность и формировать микросреду, благоприятную для клеточной адгезии и остеогенной дифференцировки.

Полученные композитные скаффолды сохраняли стабильность в нейтральной и окислительной средах и обладали выраженной пористостью. Такая архитектура увеличивает площадь контакта клеток с материалом, способствует их миграции в объём конструкции и создаёт условия для формирования регенерируемой ткани. Высокая пористость также обеспечивает значительную абсорбционную способность, что позволяет использовать разработанные материалы в тканевой инженерии, при создании раневых покрытий и впитывающих санитарно-гигиенических изделий.

Для всех композитных образцов были характерны высокая плотность клеток, выраженное распластывание и усиление остеогенной дифференцировки, которую оценивали по активности щелочной фосфатазы и уровню минерализации.

Таким образом, трёхмерные скаффолды на основе фиброина шёлка и нанофибриллярной целлюлозы являются перспективными материалами для регенерации губчатой костной ткани и создания клеточных конструкций, раневых покрытий и высокоабсорбирующих изделий.

Работа выполнена в рамках государственного задания Биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

ПРИОБРЕТЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК К АНТАГОНИСТУ MDM2 RG7388: МЕХАНИЗМЫ И ПРЕОДОЛЕНИЕ

Первушин Н.В.[1, 2*], Просандеева Е.С.[1, 2], Бадлаева А.С.[3], Шипунова В.О.[4, 5], Маслова О.В.[1], Нилов Д.К.[6], Япрынцева М.А.[1, 2], Копеина Г.С.[1, 2], Животовский Б.Д.[1, 2, 7]

[1] Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН
119991, Москва
[2] Факультет фундаментальной медицины, Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва
[3] Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии
и перинатологии имени академика В.И. Кулакова
117513, Москва

[4] Институт биоорганической химии имени академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН
117997, Москва
[5] Московский центр перспективных исследований
123592, Москва
[6] Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119992, Москва
[7] Отделение токсикологии, Институт медицины окружающей среды, Каролинский институт
17177, Стокгольм, Швеция
*e-mail: rhododendron.nick@mail.ru

Ключевые слова: p53, MDM2, лекарственная устойчивость, пролиферация, метаболизм, апоптоз

Транскрипционный фактор p53, известный как «страж генома», является одним из ключевых регуляторов гомеостаза клеток и участвует в управлении многих внутриклеточных процессов (клеточный цикл, репликация ДНК, клеточное старение, метаболизм, клеточная гибель). Также белок p53 является важнейшим элементом противоопухолевой защиты. В ходе канцерогенеза онкосупрессорная активность p53 в злокачественных клонах может быть подавлена за счет появления функционально значимых мутаций в гене TP53 или за счет увеличенной активности негативных регуляторов p53 — белков MDM2 и/или MDMX/MDM4, повышенная экспрессия генов которых была обнаружена в различных опухолях. Поэтому селективное подавление MDM2 и/или MDMX/MDM4 может быть рациональной стратегией элиминации опухолевых клеток, содержащих белок p53 дикого типа. Различные антагонисты MDM2 и/или MDMX/MDM4 активно изучаются в клинических испытаниях на протяжении последних лет.

Серьезным недостатком применения любых противоопухолевых агентов является развитие приобретенной лекарственной устойчивости к их действию и последующая потеря эффективности. Нами рассмотрены потенциальные механизмы, лежащие в основе устойчивости клеток нейробластомы к действию селективного антагониста MDM2 RG7388, а также рациональные подходы по преодолению данного типа устойчивости. Обнаружено, что развитие устойчивости к RG7388 связано с появлением мутации в гене TP53 (His193Arg) и сопровождается потерей чувствительности мутантных клонов к различным химиопрепаратам. Устойчивые клоны по сравнению с исходной популяцией клеток характеризовались более высоким метаболизмом, сниженной чувствительностью к запуску ферроптоза, повышенной пролиферацией *in vitro* и *in vivo*. Обнаружено, что сочетание RG7388 с различными препаратами (антагонисты антиапоптотических белков семейства Bcl-2, ДНК-повреждающие агенты, ингибиторы пролиферации), а также с активацией аутофагии и подавлением метаболизма усиливало его цитотоксическое действие в устойчивых к RG7388 клетках и может быть целесообразно для преодоления данного типа резистентности.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант 23-74-30006).

CDX2-ОПОСРЕДОВАННАЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКА МЫШИНЫХ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ТРОФОБЛАСТНОМ НАПРАВЛЕНИИ

Передня Д.А[1,2]*, Галиакберова А.А[1,2], Дашинимаев Э.Б[1,2]

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)
117997, Москва
[2] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
117198, Москва
*e-mail: darya_perednya@mail.ru

Ключевые слова: мЭСК, трофобласт, дифференцировка, трансдукция, scAAV-ASCL1, бластоцистоподобные структуры

Формирование трофоэктодермы (ТЭ) является одним из ключевых этапов раннего эмбриогенеза млекопитающих, многие молекулярно-клеточные механизмы которого до сих пор изучены недостаточно. Для изучения данного процесса актуальна разработка адекватных клеточных моделей *in vitro*. Мышиные эмбриональные стволовые клетки (мЭСК) в стандартных условиях культивирования обладают ограниченной способностью к трофобластной дифференцировке, однако индуцированная экспрессия гена транскрипционного фактора

Cdx2 может позволить изменить их клеточную судьбу. Целью работы являлась разработка протокола направленной *Cdx2*-опосредованной дифференцировки мЭСК в трофобластоподобные клетки.

Первым этапом работы была выведена трансгенная линия мЭСК, стабильно экспрессирующая ген транскрипционного фактора *Cdx2* и ген антиапоптотического фактора *BCL-XL* в составе тетрациклин-регулируемой системы tetON. Далее на втором этапе были подобраны условия, необходимые и усиливающие дифференцировку мЭСК в ТЭ. В результате нами был разработан оригинальный 7-дневный протокол дифференцировки мЭСК в ТЭ.

Эффективность дифференцировки оценивали по морфологии клеточных культур, иммуноцитохимическому окрашиванию и экспрессии генов методом ОТ-ПЦР в реальном времени в сравнении с контрольной интактной линией мЭСК. Также мы попытались реконструировать бластоцисты мыши в условиях трехмерной культуры. Мы показали, что получаемые нами клетки формируют бластоцистоподобные структуры, образуют бластоцелеобразную полость, компартмент, напоминающий начальную стадию формирования эмбриобласта, и внешний слой, напоминающий трофоэктодерму.

Таким образом, разработанный нами протокол индуцированной дифференцировки, действительно приводил к образованию трофобластоподобных стволовых клеток, а также их дериватов. Полученная нами модель может служить основой для многих возможностей, таких как изучение фундаментальных свойств межклеточных взаимодействий во время эмбриогенеза и формирование эмбриона в целом. В дальнейшем, несомненно, планируется усовершенствовать данную модель для получения более гомогенных трофобластных культур.

Финансирование: работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 25-15-00443.

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ФИБРОЗА СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

Перепеченов С.С.[1,2]*, Титова А.А.[1,2], Вовченко А.А.[1], Перепеченова К.С.[1], Филатов Н.С.[3,4], Билялов А.И.[3,4,5], Киясов А.П.[1], Гусев О.А.[2,3,6]

[1] Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Казань, ул. Кремлёвская, д. 18, корп. 1
[2] Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10
[3] ООО «ЛИФТ Центр»
121205, Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 30, стр. 1
[4] Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3
[5] Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова
111123, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86, стр. 6
[6] Университет Джунтендо
113-8421, Tokyo, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, 113-8421, Япония
*e-mail: ssperepechenov@gmail.com

Ключевые слова: фиброз, скелетные мышцы, цифровая патология, автоматизированная морфометрия, Machine-Learning

Фиброз скелетных мышц является ключевым патоморфологическим маркером прогрессирования мышечных дистрофий, саркопении и хронических миопатий. Традиционные планиметрические методы морфометрии в ImageJ не обеспечивают воспроизводимости при вариации условий окраски и освещения, что критично для сравнительных доклинических исследований. Автоматизированный цифровой анализ способен устранить наблюдательскую ошибку и стандартизировать морфометрию фиброзной ткани.

Целью работы является разработка и валидация инструмента автоматизированной детекции и количественной оценки фиброза скелетной мышечной ткани с применением машинного обучения.

Объектом исследования служат гистологические срезы скелетной мышечной ткани *Mus musculus* с морфологически верифицированным фиброзом (окраска по Малори). Программа на Python реализует анализ в цветовом пространстве Lab, обеспечивающем устойчивость к вариациям освещённости. Принадлежность пикселей к фиброзной ткани оценивалась по расстоянию Махаланобиса с учётом геометрии структур (вытянутость, характерная для перимизиального/эндомизиального коллагена; фильтрация округлых форм поперечных срезов волокон). Дополнительно реализован подход глубокого обучения на датасете, аннотированном экспертом-патоморфологом. Для расширения обучающей выборки применялась генерация синтетических изображений на основе GAN. Валидация проводилась методом Бланда — Альтмана.

Разработан прототип системы, автоматически детектирующей фиброзные тяжи и вычисляющей долю фиброза от общей площади среза. Полуавтоматический скрипт показал систематическое расхождение с оценкой патолога, близкое к нулю; нейросетевой метод занижает показатель в среднем на 3–4% при высоких степенях фиброза, что объясняется более точным исключением артефактов по сравнению с ручным анализом. Алгоритм стабильно работает от ранних периваскулярных изменений до субтотального замещения паренхимы.

Разработанный алгоритм обеспечивает объективную морфометрию мышечного фиброза и может служить основой цифровой патологии для доклинических исследований. GAN-аугментация расширяет возможности обучения нейросетей при ограниченном числе образцов, включая редкие миопатии и модели мышечного повреждения.

ДИНАМИКА ВОСПАЛЕНИЯ, РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ТКАНИ И МИОГЕНЕЗА ПРИ ИШЕМИИ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ *ACOMYS CAHIRINUS*

Перепеченов С.С.[1,2*], Титова А.А.[1,2], Перепеченова К.С.[1], Быданов А.С.[1], Шигапова Л.Х.[1,2], Филатов Н.С.[3,4], Билялов А.И.[3,4,5], Шагимарданова Е.И.[3,6], Киясов А.П.[1], Гусев О.А.[2,3,7]

[1] Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Казань, ул. Кремлёвская, д. 18, корп. 1
[2] Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10
[3] ООО «Лифт Центр»
121205, Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 30, стр. 1
[4] Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского
117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3
[5] Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова
111123, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86, стр. 6
[6] Сколковский институт науки и технологий (Сколтех)
121205, Москва, Большой бул., 30, стр. 1, Инновационный центр Сколково
[7] Высшая школа медицины, Университет Джунтендо
113-8421, Tokyo, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, 113-8421, Япония

*e-mail: ssperepechenov@gmail.com

Ключевые слова: *Acomys*, ишемия, регенерация, транскриптомика, RNA-seq, воспаление, ремоделирование, миогенез

Ишемическое повреждение скелетной мышцы остаётся клинически значимой причиной нарушения функции нижних конечностей, приводящей к ранней инвалидизации. *Acomys cahirinus* обладает выраженной устойчивостью к ишемии, однако молекулярный ответ ишемизированной икроножной мышцы этого вида изучен недостаточно. Цель исследования — охарактеризовать регуляцию икроножной мышцы *A. cahirinus* в моделях острой (одноэтапное лигирование бедренной артерии) и хронической (дополнительное лигирование подколенной артерии на 7-е сутки) ишемии, отследив динамику воспаления, ремоделирования соединительной ткани и процессов миогенеза. Сравнение повреждённой мышцы с интактным контролем (n = 3 на точку) проводили на 2, 5, 7, 10, 14 и 30-е сутки после соответствующей операции. Анализ выполнен на 38 библиотеках с уникальным маппингом STAR > 90%; DEG оценивали negative-binomial Wald-тестом (padj < 0,05), функциональный слой — preranked GSEA (анализ обогащения наборов генов). Транскрипционные паттерны сопоставляли с данными гистологии ассоциативно. На 2-е сутки острой модели выявлено 2808 DEG: рост генов сосудистых, матриксных и иммунных изменений (*Pecam1, Timp1, Cd68*) при снижении генов окислительного фосфорилирования и миогенеза. К 30-м суткам DEG падает до 413, нейтрофильные программы ослабевают, а окислительное фосфорилирование, гликолиз и миогенез усиливаются.

На 2-е сутки хронической модели наблюдается 5905 DEG, включая рост генов ремоделирования матрикса (*Postn, Timp1*) вместе с регенеративными миогенными генами (*Myh3, Myog*). К 30-м суткам DEG снижается до 1469, но иммунные программы остаются активными. Таким образом, гены ремоделирования матрикса активны в обеих моделях, но с разной динамикой: острая модель показывает раннюю активацию и позднее снижение, а хроническая — сохраняет к 30-м суткам высокий иммунный фон, совмещая ремоделирование с миогенезом.

В отличие от типичного для млекопитающих ответа с длительным воспалением и стойким ремоделированием матрикса, ограничивающим восстановление, *A. cahirinus* быстро переключается от раннего иммунно-сосудистого и матриксного ответа к метаболическим и миогенным программам без хронизации состояния. При двухэтапной ишемии этот переход замедляется, что позволяет изучать границу между репарацией и патологическим ремоделированием.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕПАРАТИВНОГО И ФИБРОГЕННОГО ОТВЕТА ПЕЧЕНИ У *ACOMYS CAHIRINUS* И *MUS MUSCULUS* ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЧЕТЫРЁХХЛОРИСТЫМ УГЛЕРОДОМ

Перепеченова К.С.[1*], Тухтарова С.Ш.[1], Перепеченов С.С.[1,2], Титова А.А.[1,2], Гусев О.А.[2,3,4], Киясов А.П.[1]

[1] Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Казань, ул. Кремлёвская, д. 18, корп. 1
[2] Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России
117513, Москва, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10
[3] ООО «Лифт Центр»
121205, Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 30, стр. 1
[4] Высшая школа медицины, Университет Джунтендо
113-8421, Tokyo, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, 113-8421, Япония
*e-mail: perepechenovaks@gmail.com

Ключевые слова: печень, фиброз, *Acomys*, регенерация печени, тетрахлорметан

Заболевания печени, такие как цирроз, вирусные и аутоиммунные гепатиты, остаются одной из главных причин смертности в мире. Единственным исходом для многих больных является трансплантация печени, в связи с чем поиск новых антифиброзных препаратов является актуальной проблемой современной биомедицины.

Интерес представляют модели с устойчивостью к рубцеванию: иглистые мыши *Acomys cahirinus* способны к безрубцовой регенерации, однако их ответ на хроническое повреждение печени изучен недостаточно.

Цель исследования — сравнить динамику гистологических, пролиферативных и иммунных изменений печени у *Acomys cahirinus* и *Mus musculus* BALB/c при хроническом воздействии CCl4.

Повреждение моделировали инъекциями CCl4 в течение 12 недель; животных выводили на 2, 4, 6, 8, 10 и 12-й неделях. Срезы окрашивали гематоксилином-эозином, по методу Маллори, иммуногистохимически (PCNA, CD163 (M2-макрофаги)).

На ранних сроках у обоих видов выявлялись некроз, воспаление и жировая дистрофия гепатоцитов; пролиферация у *Acomys cahirinus* была выше: PCNA 60–90% против 20–50% у BALB/c. С прогрессированием повреждения PCNA у *Acomys cahirinus* оставался высоким, у BALB/c — более низким.

К 8–12-й неделям у BALB/c формировались грубые фиброзные тяжи с деформацией долек и диффузной CD163-инфильтрацией, тогда как у *Acomys* соединительной ткани оставалось мало, балочная организация сохранялась, а CD163-клетки локализовались точечно — периваскулярно, без диффузного распространения (что, возможно, говорит о его более высокой устойчивости), в то время как у BALB/c клетки проникали диффузно. Это указывает на персистенцию профибротического M2-фенотипа у BALB/c против быстрой, но временной M2-активации у *Acomys cahirinus*, ассоциированной с ремоделированием матрикса, а не его накоплением.

Acomys cahirinus демонстрируют более выраженный репаративный потенциал печени при хроническом повреждении CCl4 по сравнению с *Mus musculus* (BALB/c): сохраняется высокая пролиферация, поддерживается гистоархитектоника, ограничивается фиброзная перестройка на поздних сроках. Это позволяет рассматривать *Acomys cahirinus* как перспективную модель для изучения механизмов ограничения фиброгенеза и поиска мишеней антифибротической терапии.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-КЛЕТОК НА РАННИЕ ПРОЦЕССЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ ПОСЛЕ ТРАВМЫ, ОСЛОЖНЕННОЙ ОБЪЕМНОЙ ПОТЕРЕЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ

Пермякова А.А.[1,2]*, Стулова А.А.[1], Кузьменко Е.В.[1], Ржанова Л.А.[1], Моргун Е.И.[1]

[1] Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26
[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1
*e-mail: dex.winner@gmail.com

Ключевые слова: регенерация мышц, объёмная потеря мышечной ткани, внеклеточные везикулы

Скелетная мышца обладает ограниченной способностью к регенерации, особенно при объёмной потере мышечной ткани (ОПМТ), возникающей в том числе при высокоэнергетических травмах. Цель работы — применение терапии внеклеточными везикулами регуляторных Т-клеток (ВВ-Трег) на мышиной модели повреждения скелетных мышц с ОПМТ, и предварительная оценка её прорегенеративного потенциала.

Исследование выполнено на самцах мышей C57BL/6 (15 экспериментальных и 9 контрольных животных). В мышцах голени формировали миниатюрный локальный взрывной дефект, сопровождавшийся ударно-волновым, термическим и механическим воздействием с разрушением до 20% мышечной ткани. Кожную рану ушивали для исключения её влияния на восстановление мышцы. В область повреждения вводили 100 мкл суспензии ВВ-Трег (около 300 млн везикул); контрольным животным вводили стерильный PBS. Динамику воспаления и регенерации оценивали на 4, 7 и 10-е сутки методами гистологии, морфометрии и иммуногистохимии.

На 4-е сутки функция конечности частично восстанавливалась, а края кожной раны плотно смыкались. В контроле выявлялись некроз, истончение мышечных волокон и выраженная инфильтрация лейкоцитами и макрофагами; на 7–10-е сутки формировались грануляционная ткань и мышечный регенерат. В зоне травмы отмечалось увеличение клеточности ($p < 0{,}005$) и отношения периметра к площади поперечного сечения волокон ($p < 0{,}0001$), что указывало на их истончение.

Введение ВВ-Трег уменьшало отёк и проявляло тенденцию к снижению деградации мышечных волокон. Отмечалась тенденция к сдвигу соотношения макрофагов M1/M2 в пользу противовоспалительного фенотипа M2 ($p = 0{,}057$). Для оценки репаративного гистогенеза дополнительно исследовали экспрессию фибронектина и пролиферативную активность клеток по Ki-67.

Таким образом, получены первые положительные результаты испытания терапии ВВ-Трег для регенерации мышечной ткани в модели взрывной раны у мышей.

Работа выполнена в рамках государственного задания No 0088-2024-0013 Института биологии развития РАН им. Н.К. Кольцова.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ГЛУТАМАТА НАТРИЯ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

Першина О.В.[1, 2]*, Пахомова А.В.[1, 2], Ахтямова Э.А.[1], Узянбаев И.А.[1,2], Сандрикина Л.А.[1,2]

[1] Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН
634028, Томск, пр. Ленина, д. 3
[2] Сибирский государственный медицинский университет
634050, Томск, Московский тракт, д. 2
*e-mail: ovpershina@gmail.com

Ключевые слова: глутамат натрия, возрастные особенности, клетки печени, регенерация

Глутамат натрия (ГН, Е621) используется в качестве усилителя вкуса, однако данные о последствиях его долгосрочного регулярного потребления остаются противоречивыми. Ранее нами было продемонстрировано, что введение ГН животным в раннем постнатальном периоде провоцирует развитие ожирения, гипергликемии

и дислипидемии [Pershina O.V. et al., 2019]. Широкое использование ГН в пищевой промышленности на фоне недостаточной изученности его влияния на липидный обмен и гепатотоксичность обуславливает актуальность детального изучения данной проблемы, с акцентом на возрастные особенности метаболизма.

ГН вводили крысам-самцам Wistar (возраст 10 (молодые) и 54 недели (возрастные)) перорально в дозе 120 мг/кг ежедневно в течение 28 дней. Проводили анализ гематологических показателей, биохимическое изучение липидного профиля сыворотки крови, гистологическое исследование ткани печени. Клеточные популяции (пан-гемопоэтические клетки, мезенхимные и гемопоэтические стволовые клетки, зрелые и незрелые эпителиальные клетки) в паренхиме печени определяли методом проточной цитометрии. Жизнеспособность выделенных клеток оценивали с помощью автоматизированного счетчика ADAM-MC2.

У возрастных животных длительное введение ГН вызывало более выраженные метаболические нарушения по сравнению с молодыми особями, что проявлялось в увеличении массы тела и повышении активности печеночных ферментов. Системный воспалительный ответ, подтвержденный гематологическими маркерами, регистрировался исключительно у возрастной группы. Гистологический анализ выявил развитие мелкокапельной жировой дистрофии, а также деструктивных и воспалительных процессов в паренхиме печени у всех подопытных животных независимо от возраста. Морфологической основой индуцированного ГН комплекса патологических изменений в печени служила гиперплазия эпителиальных клеток различной степени зрелости. Данный процесс отражает компенсаторную регенерацию паренхимы в ответ на хроническую токсическую нагрузку. При этом выраженность клеточного ответа носила разнонаправленный возрастной характер: у молодых животных достоверно снижалась жизнеспособность гепатоцитов, тогда как у возрастных особей преобладала их гиперпластическая активация (на фоне выраженного системного воспалительного ответа).

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОМЕТАБОЛИТОВ БАКТЕРИЙ НА СИНТЕЗ КОМПОНЕНТОВ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ФИБРОБЛАСТАМИ

Петров С.А.*, Кастоломова Е.Г.

Федеральный исследовательский центр Тюменский научный центр Сибирского отделения РАН
625026, Тюмень, ул. Малыгина, д. 86

*e-mail: tumiki@yandex.ru

Ключевые слова: репарация тканей, фибробласты, экзометаболиты, *Bacillus* spp., *Bifidobacterium* spp.

Хронические раны представляют собой значительную социально-экономическую проблему, затрагивающую до 2% населения мира. Заживление ран — сложный процесс, включающий воспаление, пролиферацию клеток и ремоделирование тканей, но такие факторы, как инфекции, диабет, старение и плохое питание, могут препятствовать выздоровлению, приводя к хроническим ранам. Учитывая эти проблемы, изучались местные пробиотики, синбиотики и постбиотики в качестве альтернативных стратегий. Известно, что *Bifidobacterium* и *Bacillus* способствуют восстановлению кожи, вырабатывая антимикробные, противовоспалительные и иммуномодулирующие соединения, предлагая новый подход к восстановлению кожи.

Изучали синтез компонентов внеклеточного матрикса дермальными фибробластами человека при сокультивировании с экзометаболитами *Bacillus megaterium* 2-06-TS (*B. megaterium*), *Bacillus cereus* 9-08-CH9 (*B. cereus*) и *Bifidobacterium bifidum* 791 (*B. bifidum*) в культуре *in vitro*.

Исследование выполняли посредством сокультивирования культуры фибробластов с изучаемыми экзометаболитами. Использовали молекулярно-генетические, колориметрические (МТТ — тест) и биохимические (ИФА) методы.

Показано, что концентрация гиалуроновой кислоты достоверно выше, как в супернатанте ($p < 0{,}001$), так и в слоях ($p < 0{,}001$) при воздействии экзометаболита *B. bifidum*. Экспрессия мРНК, кодирующая цепи коллагенов I, III, V, VI и гиалуронансинтазы 2 достоверно возрастала при воздействии экзометаболитов *B. bifidum* и *B. cereus* по сравнению с *B. megaterium* и контролем, количество мРНК коллагена VI снижается при воздействии экзометаболита *B. megaterium* ($p < 0{,}001$).

Таким образом, способность фибробластов при сокультивировании с экзометаболитами *B. bifidum* и *B. cereus* продуцировать относительно высокие уровни коллагенов I, III и VI и гиалуроновой кислоты в сравнение с экзометаболитом *B. megaterium*, позволяет предположить активацию и модуляцию регенеративных процессов ткани во время заживления ран при воздействии метаболитов.

Исследование выполнено в рамках госзадания № 126022618025-3 «Морфофункциональная архитектоника соединительной ткани и влияние на нее факторов индукции репаративной регенерации тканей».

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ЭКСПРЕССИЯ ТИОРЕДОКСИНА В ФИБРОБЛАСТАХ КОЖИ ПРИ СОЧЕТАННОМ ВЛИЯНИИ ВОЗРАСТНОГО ФАКТОРА И ДИАБЕТА

Петрова А.С.*, Федоров И.М., Залов С.А., Матвеева М.Д., Голубцова Н.Н

Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова
428000, Чебоксары, Московский пр-т, д. 15
*e-mail: doctor.annapetrova@gmail.com

Ключевые слова: тиоредоксин, фибробласты, кожа, старение, СД 2 типа, регенерация

В условиях глобального старения населения и роста распространенности нарушений обмена веществ изучение молекулярных механизмов старения кожи, связанных с сахарным диабетом 2-го (СД) типа, актуально для медицины долголетия. Кожа шеи представляет особый интерес для изучения возрастных изменений, поскольку, испытывая воздействие внешних факторов, в то же время отражает системные гормональные и метаболические изменения. Одним из компонентов клеточной защиты от метаболических изменений выступает тиоредоксиновая система. Тиоредоксин участвует в окислительно-восстановительных, антиоксидантных и пролиферативных процессах клетки. В предыдущих исследованиях нами было установлено увеличение экспрессии тиоредоксина в фибробластах дермы в возрастном аспекте, однако характер этих изменений при сопутствующем СД остается недостаточно изученным.

Цель исследования — оценка содержания тиоредоксин-иммунопозитивных фибробластов в коже шеи человека при сочетанном влиянии возрастного фактора и СД. Исследовано 122 образца кожи шеи человека, из которых 55 получены от больных СД. Группу сравнения составили образцы лиц без данного заболевания. Материал распределяли по возрастным категориям: взрослые до 45 лет, 46 — 59 лет, 60 — 74 года и 75 лет и старше. Экспрессию тиоредоксина определяли методом непрямой иммуногистохимии с последующей оценкой общего числа фибробластов, количества и доли тиоредоксин-иммунопозитивных клеток, а также интенсивности иммунного окрашивания. Морфометрический анализ выполняли по микрофотографиям, полученным с использованием светового микроскопа Nikon Eclipse, камеры Nikon DS-Ri2 и программ NIS-Elements BR (Япония).

Подтверждено возрастное увеличение содержания тиоредоксин-иммунопозитивных фибробластов. При сочетанном влиянии СД и возраста их доля увеличивалась и наблюдалась более высокая интенсивность окрашивания фибробластов по сравнению с группой сравнения. Полученные результаты указывают на изменение тиоредоксин-ассоциированного фенотипа фибробластов дермы при возрастном старении, которое значительно усугубляется метаболическими нарушениями. Новые данные расширяют представления о клеточных механизмах возрастных изменений кожи при СД и могут иметь значение для понимания регуляции ее регенеративного потенциала.

МИКРОГЛИЯ В ЭМБРИОНАЛЬНЫХ ЗАКЛАДКАХ НЕОКОРТЕКСА И СПИННОГО МОЗГА КРЫСЫ

Петрова Е.С.*, Колос Е.А.

Институт экспериментальной медицины
197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12
*e-mail: iempes@yandex.ru

Ключевые слова: эмбриогенез, микроглия, спинной мозг, неокортекс, нейральные стволовые клетки

Эмбриональные микроглиоциты (МГ) принимают участие в регуляции нейро- и глиогенеза, образовании синапсов, в процессе апоптоза, в васкулогенезе. Доказано двунаправленное взаимодействие МГ и нейральных стволовых/прогениторных клеток (НСПК) эпендимной (вентрикулярной) зоны конечного мозга [Thion, Garel, 2017]. НСПК, секретируя определенные хемокины, стимулируют миграцию микроглии в эпендимную зону стенки переднего мозгового пузыря (ПМП). Показано и обратное: в отсутствие МГ нарушается дифференцировка НСПК. МГ в эмбриональном спинном мозге (СМ) мало изучены. Целью работы явилось исследование распределения микроглии в эмбриональных закладках неокортекса и спинного мозга крыс в разные сроки эмбриогенеза с обращением особого внимания на область локализации НСПК. У эмбрионов крыс Вистар E11-17 изучали дорсолатеральную стенку ПМП и СМ (шейный отдел). Клетки микроглии визуализировали

с помощью иммуногистохимической реакции на белок Iba1. Показано, что колонизация СМ микроглиоцитами начинается на Е12–13 (сначала в дорсальной, затем в вентральной его части), что на двое суток раньше, чем в ПМП, Колонизация МГ коррелирует с началом нейроногенеза, который также раньше начинается в СМ. На Е14 немногочисленные Iba1+ клетки округлой и веретеновидной формы, снабженные 1–2 отростками идентифицируются во всех слоях эмбриональной закладки СМ, на Е15–17 они концентрируются в области презумптивных передних рогов и в эпендимной зоне, где многие из них располагаются вблизи митотически делящихся клеток и окружают их своими отростками. Эмбриональные МГ имеют амебоидную форму, сходную с макрофагами, что позволяет им сохранять подвижность и осуществлять миграцию. Лишь на поздних сроках наблюдения встречаются отдельные рамифицированные МГ. На Е17 МГ колонизируют все слои стенки ПМП: корковую пластинку, периваскулярные пространства мантийного слоя, границу мантийного слоя и корковой пластинки, а также эпендимный слой — герминативную зону, в которой осуществляется пролиферация НСПК и начинается дифференцировка мигрирующих нейробластов. Распределение МГ в эмбриональных закладках, отличающихся по срокам формирования и развития, подтверждает их связь с нейрогенезом. Воздействие МГ на пролиферацию нейральных стволовых клеток требует дальнейших исследований.

ХАРАКТЕРИЗАЦИЯ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОВ ДЕРМЫ НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ИХ ПОДГОТОВКИ МЕТОДОМ НЕИНВАЗИВНОЙ АКУСТИЧЕСКОЙ МИКРОСКОПИИ

Петронюк Ю.С.[1,2*], Храмцова Е.А.[1], Крупнин А.Е.[3], Никуленкова О.В.[3,4], Оренбуркина О.И.[5], Шангина О.Р.[5], Григорьев Т.Е.[3], Левин В.М.[1]

[1] Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН
119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4
[2] Научно-технологический центр уникального приборостроения РАН
117342, Москва, ул. Бутлерова, д. 15
[3] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1
[4] Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана
105005, Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5
[5] Всероссийский центр глазной и пластической хирургии
Башкирского государственного медицинского университета
450075, Уфа, ул. Зорге, д. 67/1

*e-mail: jps7@mail.ru

Ключевые слова: регенеративная медицина, аллотрансплантат, акустическая микроскопия, механические свойства

Современная восстановительная хирургия невозможна без тканевых трансплантатов, среди которых аллогенные биоматериалы наиболее востребованы ввиду низкой иммуногенности и стимуляции репаративной регенерации. Ключевой проблемой является сохранение микроструктуры и механических свойств трансплантатов при децеллюляризации и стерилизации. Существующие протоколы пробоподготовки остаются дискуссионными, существующие стандарты не учитывают структурные особенности тканей и поиск оптимальных режимов обработки крайне актуален. В работе предложена акустическая микроскопия как неинвазивный экспресс-метод оценки, позволяющий контролировать морфологию и упругие свойства биоматериалов для персонализированной медицины.

В работе изучались аллотрансплантаты дермы: нативная, децеллюляризированная и децеллюляризированная после радиационной стерилизации. Образцы исследовались иммерсионным ультразвуковым методом в физиологическом растворе при комнатной температуре в диапазоне частот 25–100 МГц. Плотность измерялась гидростатическим методом. Механические свойства измерялись наноиндентированием.

Исследование микроструктуры показало, что все образцы представляют собой двухслойный композит, состоящий из более рыхлой части до 2/3 толщины — подкожной жировой клетчатки (ПЖК) и более плотной части до 1/3 толщины — ретикулярного слоя дермы (РД). ПЖК и РД отличаются по скорости звука в среднем на 100 м/с в нативном состоянии. При децеллюляризации существенное влияние оказывается на ПЖК за счет большего содержания клеточного компонента в ней в отличие от РД. Скорость звука при этом возрастает на ≈37 м/с в ПЖК и ≈5 м/с в РД. Стерилизация мало повлияла на скорость звука в ПЖК, но повысила данный параметр на ≈10 м/с в РД. Оценка усреднённой интегральной скорости звука позволяет выявить тенденцию к её увеличению в процессе обработки, что даёт возможность характеризовать интактные аллотрансплантаты.

Измерение плотности двухслойных образцов позволило оценить объёмный модуль упругости, значения которого коррелировали с результатами наноиндентирования.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИБХФ РАН (1220414-00112-8), НТЦ УП РАН (FFNS-2027-0008). Механические испытания проведены в рамках выполнения государственного задания НИЦ «Курчатовский институт».

ГОМЕОСТАЗ ЭЛЕКТРОГЕННЫХ МЕТАЛЛОВ В ЭПИДЕРМИСЕ КАК ФЕНОМЕН САМООРГАНИЗОВАННОЙ КРИТИЧНОСТИ

Петухов В.И.[1*], Дмитриев Е.В.[2]

[1] Владимирский госуниверситет им. А.Г. и Н.Г. Столетовых
600000, Владимир, ул. Горького, д. 87
[2] Институт вычислительной математики РАН
119333, Москва, ул. Губкина, д. 8
*e-mail: vip-val@yandex.ru

Ключевые слова: оксид натрия, волосы, металлолигандный гомеостаз, самоорганизованная критичность

Были проанализированы данные спектрометрии волос на содержание металлов (K, Na, Ca) у практически здоровых жителей Москвы в возрасте от 20 до 49 лет (n = 9991), полученные в Центре биотической медицины (г. Москва). При статистической обработке данных спектрометрии мы не использовали стандартные статистические методы (t-критерий), т.к. в результате проверки гипотезы о принадлежности выборки нормальному распределению для каждого из химических элементов удалось с большой вероятностью опровергнуть гипотезу о нормальном распределении. Поэтому применялись альтернативные подходы (bootstrap-method), не требующие нормального распределения априорного ансамбля. При выявлении возможных половых различий в минеральном состава волос обнаружено, что содержание кальция (Ca) зависело от пола.

Проведенный а анализ с использованием методов математической статистики выявил принадлежность гомеостаза K, Na, Ca в данном биосубстрате к феноменам самоорганизованной критичности (СК).

К числу возможных СК-маркеров можно отнести:

1) степенную связь у Na, K и Ca между их содержанием в эпидермисе (волосы) и числом индивидов в определенных интервалах численных значений (подтверждаемую графически в двойном логарифмическом масштабе), а также фрактальный характер распределения результатов спектрометрии этих металлов;

2) сопряжённый (кластерный) характер количественных сдвигов в металлолигандном гомеостазе (МЛГ) волос на фоне окислительного/нитрозативного стресса;

3) достоверную линейную корреляцию (Pearson) между концентрационными значениями Na и K (r K-Na = 0,8–0,9 с учётом [Na]/[K]-отношения).

Подтверждение критичности методами математической статистики закономерно указывает на фрактальное (не зависимое от масштаба системы) распределение численных значений Na, K и Ca. Другими словами, изменения, выявленные у индивидов, должны быть аналогичны таковым на клеточном уровне. Это значительно упрощает задачи исследования и расширяет возможности для построения рабочих гипотез.

Авторы выражают благодарность сотрудникам Центра биотической медицины (Москва), и в первую очередь А.Р. Грабеклису, за любезно предоставленную базу данных масс-спектрометрии волос на приборе NexION 300D (Perkin Elmer Inc., Shelton, CT, USA).

СОЗДАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПОКРЫТИЙ ПЭО-ПДА С ЦЕРАГЕНИНАМИ ДЛЯ МАГНИЕВЫХ ИМПЛАНТАТОВ

Пигуль Е.С.[1,2*], Имшинецкий И.М.[1], Машталяр Д.В.[1]

[1] Институт химии Дальневосточного отделения РАН
690022, Владивосток, пр. 100-летия Владивостока, 159
[2] Дальневосточный федеральный университет
690922, Владивосток, о. Русский, п. Аякс, д. 10
*e-mail: caterina.pigul@yandex.ru

Ключевые слова: функциональные покрытия, высвобождение полезных компонентов, полидофамин, церагенины, остеоинтеграция

Одной из актуальных задач современной имплантологии является создание материалов, сочетающих антибактериальную активность и высокую остеоинтеграцию. Имплантаты нового поколения должны соответствовать комплексу требований: биосовместимость, механические характеристики, близкие к костной ткани, развитая пористая поверхность для адгезии клеток. Достижение этих параметров возможно при комплексной функционализации неорганической матрицы биоактивными органическими компонентами. Для реализации этой цели нами были выбраны полидофамин и церагенин CSA-131.

Полидофамин (ПДА) обладает уникальными адгезивными свойствами: катехольные и аминогруппы обеспечивают прочную связь как с подложкой, так и с иммобилизуемыми молекулами. Полимеризация ПДА протекает в мягких условиях без токсичных реагентов, что важно для медицинского применения. Дополнительно ПДА стимулирует пролиферацию остеобластов и снижает локальный окислительный стресс после имплантации.

Послеоперационные инфекции являются серьезным осложнением, снижающим приживаемость имплантатов. Потенциальным решением выступают церагенины — синтетические миметики антимикробных пептидов, разрушающие мембраны бактерий. Среди них CSA-131 обладает наиболее широким спектром действия: он подавляет грамположительные и грамотрицательные бактерии, включая их биопленки, при минимальной токсичности для клеток человека. Такая селективность делает CSA-131 предпочтительным кандидатом для нанесения на имплантаты.

Таким образом, в ходе данной работы с помощью метода плазменного электролитического оксидирования (ПЭО) была создана пористая керамикоподобная матрица, имеющую в своем составе гидроксиапатит — основной неорганический компонент костной ткани млекопитающих. Далее полученный ПЭО-слой был функционализирован полидофамином, на который был иммобилизирован церагенин CSA-131.

Методами РФЭС и ЭДС подтверждена успешная иммобилизация молекул церагенинов на поверхности ПЭО-ПДА слоя. Данные рентгенофазового анализа позволили установить наличие гидроксиапатита в составе ПЭО-матрицы. Таким образом, впервые были получены гибридные покрытия на основе ПЭО и ПДА, содержащие в своем составе церагенины.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-13-00329-П, https://rscf.ru/projec.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БИОРЕЗОРБЦИИ И ЦИТОТОКСИЧНОСТИ НА КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЯХ MG-63 И HFF-1 МАГНИЕВОГО СПЛАВА СИСТЕМЫ MG-GA-ZN-MN ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ИМПЛАНТАТОВ

Плегунова С.В.*, Ершов Н.А., Камерилова А.А.

Университет науки и технологий «МИСИС»
119049, Москва, Ленинский пр-т, д. 4, стр. 1

*e-mail: plegunova.sv@misis.ru

Ключевые слова: биорезорбция, цитотоксичность, магниевые сплавы, медицинские имплантаты, магний

При разработке медицинских имплантатов проводится исследование на клеточных линиях в условиях *in vitro*. Исследование цитотоксичности на основе клеток предоставляют общую информацию о цитостатическом и цитотоксическом эффектах тестируемого материала. Для анализа биоактивных и потенциальных цитотоксических материалов, применяемых в медицине, используется MTS-тест, который позволяет определить метаболическую активность клеток.

Была изучена цитотоксичность экстрактов, полученных с использованием магниевого сплава Mg-1,0Ga-1,0Zn-0,6Mn (прутковая заготовка площадью 6 см^2). Длительность экспозиции составила 14, 24, 72 и 168 часов.

Исследование клеточной токсичности проводилось в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993-5-2009. Цитотоксичность исследовалась на двухклеточных линиях: HFF-1 (фибробластов человека) и MG-63 (остеосаркомы человека). Клеточные линии HFF-1 (фибробластов человека) и MG-63 (остеосаркомы человека) культивировались в атмосфере 5% углекислого газа при температуре 37 °C. Клеточные линии культивировались в среде DMEM/F12 (Sigma, США), содержащей 10% сыворотки (FBS) (Sigma, США), 1% L-глутамина (Gibco, США) и 1% антибиотиков (пенициллин и стрептомицин). После 24 ч инкубации клеточная среда в лунках частично или полностью заменялась на экстракт. Для проведения эксперимента были использованы следующие концентрации

экстракта: 100, 50, 25 и 12,5% от общего объема среды соответственно. Длительность экспозиции составила 14, 24, 72 и 168 часов.

По результатам исследования цитотоксичности в соответствии ГОСТ Р ИСО 10993.5-99 было установлено, что сплав Mg-1,0Ga-1,0Zn-0,6Mn обладает низкой цитотоксичностью по отношению к клеточным линиям MG-63 и HFF-1. Жизнеспособность не снижается ниже 83% для клеточной линии MG-63 и не снижается ниже 96% для клеточной линии HFF-1 что превышает минимальное значение 70%, требуемые для подтверждения нетоксичности материла. При разбавлении 12,5 и 50% жизнеспособность клеток не опускалась менее 95%. Цитотоксичность экстрактов классифицируется как 0–1, что соответствует высокому уровню безопасности сплава Mg-1,0Ga-1,0Zn-0,6Mn. Полученные результаты свидетельствует о достижении низкой цитотоксичности для сплава Mg-1,0Ga-1,0Zn-0,6Mn и позволяют рекомендовать данный сплав для дальнейших доклинических испытаний.

МИКРОФЛЮИДНЫЙ СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ МОНОДИСПЕРСНЫХ ПОЛЫХ АГАРОЗНЫХ КАПСУЛ В КАЧЕСТВЕ МИКРОРЕАКТОРОВ ДЛЯ РОСТА КЛЕТОЧНЫХ СФЕРОИДОВ

Плешаков П.С.[1,2*], Тюшкевич А.А.[1,2], Букатин А.С.[1,2,3]

[1] Санкт-Петербургский национальный исследовательский Академический университет имени Ж.И. Алфёрова РАН
194021, Санкт-Петербург, ул. Хлопина, д. 8, корп. 3, лит. А
[2] ООО «ФЛИКСБИО»
194021, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 6, стр. 1, помещ. 29-Н, офис 1-6
[3] Институт аналитического приборостроения РАН
198095, Санкт-Петербург, ул. Ивана Черных, д. 31–33, лит. А

*e-mail: avekipp@gmail.com

Ключевые слова: микрофлюидика, сфероиды, микрокапсулы, агароза, микробиореакторы, 3D-клеточные культуры

С развитием биотехнологий усиливается тенденция к использованию трёхмерных клеточных культур, поскольку это более близкая к естественным условиям организма система, чем обычная 2D-культура. Клеточные сфероиды — простая миниатюрная форма 3D-культуры, которую можно стандартизировать для применения в тестировании лекарств и регенеративной медицине. Существуют различные способы формирования точных сфероидов, однако в них редко сочетается производительность и качество получаемых структур. Синтез гидрогелевых микрочастиц и капсул с помощью методов капельной микрофлюидики является один из наиболее перспективных способов, обеспечивающих контроль структуры и высокую производительность.

В работе был применен новый подход к формированию полых микрокапсул с клетками, основанный на использовании микрофлюидики и эмульгирования в пробирке. В качестве клеток использовали линию карциномы толстой кишки мыши CT26. Вначале в каплях эмульсии «вода-в-масле» в микрофлюидном чипе были сформированы желатиновые микрочастицы (микрогели) с клетками. После охлаждения при +4 °C они твердели, после чего их перевели из эмульсии в питательную среду. Далее желатиновые микрогели смешали с раствором агарозы со сверхнизкой температурой образования геля, после чего немедленно смешивали с фторуглеродным маслом на вортексе. Полученную эмульсию помещали в холодильник для затвердевания агарозы, после чего переводили в питательную среду. Затем агарозно-желатиновые микрогели помещали в инкубатор при +37 °C. Желатиновое ядро плавилось, при этом агароза оставалась в состоянии гидрогеля. Таким образом, были получены агарозные капсулы с диаметром 95 мкм и толщиной оболочки 15 мкм, содержащие клетки. В течение 7-14 дней внутри капсул сформировались сфероиды, их размер был ограничен внутренним диаметром агарозной оболочки. Оценку жизнеспособности клеток проводили окраской йодистым пропидием (мёртвые) и Кальцеином АМ (живые). На протяжении времени культивирования клетки сохраняли высокую жизнеспособность.

Данный метод образования микрокапсул можно использовать и с другими видами гидрогелей, что будет предметом дальнейших исследований. В перспективе такой способ позволит еще активнее внедрить использование клеточных сфероидов при разработке лекарств и как материал для тканевой инженерии.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОСУДИСТОГО ПРОТЕЗА МАЛОГО ДИАМЕТРА НА ОСНОВЕ ФИБРОИНА ШЕЛКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO*

Подболотова Е.И.[1,2]*, Грудинин Н.В.[1], Соснина Е.К.[1,3], Агапов И.И.[1]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова
123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1
[2] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9
[3] МИРЭА — Российский технологический университет
119454, Москва, пр-т Вернадского, д. 78

*e-mail: ei.podbolotova@gmail.com

Ключевые слова: сосудистый протез, фиброин шелка, электроспиннинг, регенеративная медицина

Создание эффективных сосудистых протезов малого диаметра остается одной из актуальных задач тканевой инженерии и сердечно-сосудистой хирургии. Использование фиброина шелка в качестве основы для изготовления сосудистых графтов представляет значительный интерес благодаря его высокой механической прочности, биосовместимости, контролируемой биодеградации и способности поддерживать клеточную адгезию.

Целью настоящей работы являлась оценка функционирования сосудистого протеза малого диаметра, изготовленного методом электроспиннинга из фиброина шелка с последующей поверхностной модификацией желатином, при имплантации в венозную систему крысы.

Сосудистые протезы формировали методом электроспиннинга на цилиндрическом коллекторе диаметром 3 мм из 10% раствора фиброина шелка в гексафторизопропаноле. Для повышения гидрофильности поверхности и улучшения клеточного взаимодействия полученные конструкции обрабатывали раствором желатина. Протезы имплантировали крысам линии Wistar в нижнюю полую вену с формированием анастомозов конец-в-конец. Через 3 месяца после операции животным проводили ангиографическое исследование с контрастированием для оценки проходимости сосудистых протезов, после чего выполняли макроскопическую оценку области имплантации и изымали протезы для последующего морфологического исследования.

Во всех случаях протезы сохраняли целостность и проходимость, признаков тромбоза и выраженной воспалительной реакции не наблюдалось.

Таким образом, разработанная конструкция продемонстрировала функциональную состоятельность при трехмесячной имплантации в нижнюю полую вену крысы и является перспективной для дальнейшего исследования в качестве сосудистого протеза малого диаметра.

НОКАУТ ГЕНА СУБЪЕДИНИЦЫ ИММУНОПРОТЕАСОМЫ LMP7 НЕ ВЛИЯЕТ НА ВОСПРИИМЧИВОСТЬ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК МЫШИ К ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Поденкова У.И.*, Кригер Д.В., Томилин А.Н., Цимоха А.С.

Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4

*e-mail: uliana.podenkova@gmail.com

Ключевые слова: плюрипотентность, убиквитин-протеасомная система, дифференцировка, эмбриональные стволовые клетки

Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) обладают уникальной способностью к самообновлению и дифференцировке, что определяет широкие перспективы их использования в клеточной и регенеративной медицине. Успешное и безопасное применение клеточных технологий требует понимания механизмов, регулирующих плюрипотентное состояние ЭСК, в том числе в условиях патологических внешних воздействий. Смена стадий плюрипотентности ЭСК сопровождается глобальными перестройками, включая изменения в работе убиквитин-протеасомной системы. Ранее мы показали временную активацию специализированной формы

протеасомы — иммунопротеасомы при переходе ЭСК мыши из наивного в формативное плюрипотентное состояние, однако функциональное значение этой активации пока не изучено.

Традиционно индукция иммунопротеасомы ассоциирована с интерфероновым и противовирусным ответом, в регуляции которого важную роль играет транскрипционный фактор Irf1. Согласно литературным данным, инактивация Irf1 в ЭСК мыши приводит к резкому повышению их восприимчивости к вирусной инфекции. Также есть данные о снижении противовирусной резистентности при подавлении активности иммунопротеасом в клетках. Однако остается неясным, играет ли иммунопротеасома роль непосредственно в противовирусном ответе ЭСК. Для ответа на этот вопрос в данной работе исследовали эффективность трансдукции модельными ретровирусными частицами ЭСК мыши контрольных и ЭСК с нокаутом гена иммунопротеасомы *Psmb8*. С помощью проточной цитометрии оценивали процент инфицированных клеток по наличию встроенной в вирусные конструкции флуоресцентной метки EGFP.

Инактивация иммунопротеасомы не привела к статистически значимым изменениям в эффективности вирусной трансдукции по сравнению с контролем, что свидетельствует в пользу отсутствия критической роли иммунопротеасомы в противовирусной защите ЭСК мыши. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ (проект № 22-14-00390-П).

ЗАКОНОДАТЕЛЬНОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ КАЧЕСТВА И ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, БИОМЕДИЦИНСКИХ КЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ И ИНДИВИДУАЛЬНО ИЗГОТОВЛЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Подосинникова Е.С.*, Богданов А.Ю., Еремеев А.В.

Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины
имени академика Ю.М. Лопухина
119435, Москва, Малая Пироговская ул., д. 1а

*e-mail: phs001@yandex.ru

Ключевые слова: система качества, Федеральный закон, регуляторные режимы, риск-ориентированные подходы

Система обеспечения качества при производстве лекарственных препаратов представляет собой один из ключевых элементов современной фармацевтической отрасли и формируется в тесной взаимосвязи с действующим законодательством. Нормативно-правовая база Российской Федерации, включая федеральные законы 61-ФЗ и 180-ФЗ, а также постановление № 213, задаёт рамочные условия для разработки, производства и обращения инновационных фармацевтических продуктов. Федеральный закон 61-ФЗ устанавливает базовые принципы регулирования жизненного цикла лекарственного препарата, включая этапы разработки, доклинических и клинических исследований, регистрации, производства и пострегистрационного контроля. Особенности данного правового режима является ориентация на стандартизированные лекарственные препараты промышленного производства, для которых ключевое значение имеют воспроизводимость технологических процессов, соответствие требованиям GMP и наличие единой системы контроля качества. В отличие от традиционных лекарственных средств, БМКП, регулируемые федеральным законом 180-ФЗ, характеризуются высокой степенью биологической вариабельности и тесной связью с исходным клеточным материалом пациента или донора. Специфика БМКП обусловливает необходимость применения особых подходов к контролю качества, прослеживаемости и организации производства. Особое место в современной системе регулирования занимают продукты, предназначенные для применения в соответствии с индивидуальным медицинским назначением и специально изготовленные для конкретного пациента непосредственно в медицинской организации. Постановление № 213 закрепляет особенности обращения таких продуктов, отражая переход к более персонализированным моделям оказания медицинской помощи. Сравнительный анализ различных регуляторных режимов показывает, что законодательство в сфере обращения лекарственных препаратов постепенно трансформируется от модели, ориентированной преимущественно на массовое промышленное производство, к более гибкой системе, способной учитывать особенности персонализированной и регенеративной медицины. Таким образом, качество в фармацевтическом производстве становится важнейшим элементом регуляторной стратегии.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

АВТОМАТИЗИРОВАННАЯ СЕГМЕНТАЦИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ИЗОБРАЖЕНИЙ АСТРОЦИТОВ: ОЦЕНКА РЕАКТИВНОГО АСТРОГЛИОЗА В БЕЛОМ ВЕЩЕСТВЕ МОЗЖЕЧКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ НИЗКОДОЗОВОМ ОБЛУЧЕНИИ (25 сГр)

Пожаров А.С.[1, 2]*, Свистунов И.М.[1], Курицын Д.И.[1], Румянцева Т.А.[1]

[1] Ярославский государственный медицинский университет
150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 52
[2] Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова
150003, Ярославль, ул. Советская, д. 14

*e-mail: seniapel@yandex.ru

Ключевые слова: астроглиоз, автоматизированная сегментация, радиационно-индуцированное повреждение, белое вещество мозжечка

Клетки астроцитарной глии имеют сложную ветвящуюся форму, что затрудняет морфометрический анализ. Ручная разметка параметров площади клетки, площади выпуклой оболочки (домена астроцита), компактности формы (отношение площади астроцита к площади домена), округлости трудоёмка и подвержена субъективным ошибкам исследователя. Подготовка масок для более сложного фрактального анализа практически нереализуема без методов глубокого обучения.

Разработан сегментационный пайплайн гистологических изображений на основе алгоритма U-Net и библиотеки PyTorch. Вручную созданы бинарные маски тел астроцитов и их границ для 100 микрофотографий GFAP-позитивных астроцитов; 80% изображений использовались для обучения, 20% для валидации. Из белых пикселей маски астроцита вычитались пиксели контура, что предотвращало слипание клеток. Модель обучалась 200 эпох и достигла показателей: Dice/IoU маски 0,61/0,47, Dice/IoU контура 0,25/0,15.

В качестве примера применения пайплайна использована модель низкодозового низкоинтенсивного облучения (25 сГр за 20 суток) крыс линии Вистар. Животных выводили из эксперимента по завершении экспозиции (облучённые, $n = 3$; контрольные, $n = 3$). Проводили иммуногистохимическое исследование GFAP+ астроцитов белого вещества на сагиттальных срезах мозжечка. Микрофотографии получали при увеличении ×400 и сегментировали обученной моделью. При проверке 20% изображений доля некорректно обработанных не превысила 5%.

С помощью скриптов на основе плагинов Morphology и FracLac для Fiji ImageJ измеряли численную плотность, площадь астроцита, площадь и заполненность домена, округлость, фрактальную размерность и лакунарность. Статистику обрабатывали критерием Вилкоксона при $p < 0,05$. У облучённых крыс выявлено значимое уменьшение площади астроцита и его домена на 36%, при этом заполненность домена возросла на 19%, а округлость на 20%; численная плотность, фрактальная размерность и лакунарность не изменились. Таким образом, пайплайн позволил выявить морфологическую перестройку астроцитов, вызванную низкодозовым низкоинтенсивным излучением. Программы, использованные в работе, авторы предоставят по запросу.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ УЛУЧШЕНИЯ ОБЩИХ И СПЕЦИФИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Поздняков Д.Ю.*, Бородкина А.В.

Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4

*e-mail: 9apdu179@gmail.com

Ключевые слова: эндометриальные стромальные клетки, НМН, альфа-кетоглутарат, децидуализация, эпигенетическое старение

Общемировая тенденция увеличения возраста зачатия детей открыла серьезную проблему возраст-опосредованного снижения фертильности женщин. Если классический взгляд предполагал причиной данного снижения нарушения в работе яичников, снижение качества яйцеклеток и аномалии развития эмбриона,

то актуальные работы обращают все большее внимание на важнейшую роль эндометрия в процессе имплантации и патогенез нарушения фертильности, а поиск подходов, позволяющих улучшить функциональный потенциал эндометрия, становится важным направлением в поиске решения данной проблемы.

В этой работе мы исследовали метаболические подходы воздействия на общие и специфические свойства стромальных клеток эндометрия (эСК) как важнейшего участника регуляции процессов имплантации. Нами изучены эффекты воздействия никотинамид мононуклеотида (НМН) или альфа-кетоглутарата (α-КГ) на культуру эСК, в том числе с помощью созданной в нашей лаборатории модели эпигенетического старения эСК.

Нами обнаружено, что обработка культуры клеток каждым из соединений, проводимая по подобранному протоколу, приводит к улучшению общих физиологических показателей эСК, таких как увеличение скорости пролиферации, снижение среднего размера и автофлуоресценции. Более важным для решения проблемы снижения фертильности является выявленное улучшение тканеспецифичных свойств эСК, а именно децидуальной дифференцировки, процесса не только уникального для клеток эндометрия, но и критически важного для имплантации бластоцисты.

Несмотря на схожие изменения в свойствах клеток, влияние НМН и α-КГ на молекулярном и эпигенетическом уровне различаются, что указывает на возможность разных путей воздействия на функции эСК. Кроме того, влияние каждого из соединений на клетки в обычных физиологичных условиях и в ходе децидуальной дифференцировки различается, что выражается в неодинаковом, а иногда и противоположном воздействии на экспрессию генов, отвечающих, например, за антиоксидантные и ангиогенные свойства эСК, что указывает на то, что эффект улучшения специфических свойств эСК связан не только с восстановлением общих свойств клеток, а имеет собственные механизмы, на которые можно воздействовать в терапевтических целях.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 24-74-10002).

МОДЕЛИРОВАНИЕ И ВАЛИДАЦИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Покидько В.Ю.[1,3]*, Карсунцева Е.К.[1], Воронова А.Д.[1], Шишкина В.С.[1], Фурса Г.А.[1,2], Мухина А.И.[1], Чадин А.В.[1], Степанова О.В.[1], Чехонин В.П.[1,2]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского
119034, Москва, Кропоткинский пер., д. 23, стр. 1
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (Пироговский Университет)
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 7
[3] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Биологический факультет
119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

*e-mail: pokidkovy@my.msu.ru

Ключевые слова: β-амилоид, гиппокамп, поведенческие тесты, болезнь Альцгеймера, регенеративная медицина

Болезнь Альцгеймера (БА) — нейродегенеративное заболевание, основными патологическими признаками которого являются отложения β-амилоида (Aβ) и гиперфосфорилированного тау-белка в виде нейрофибриллярных клубочков. БА сопровождается гибелью нейронов, нарушением синаптических связей, нейровоспалением и дисбалансом нейротрофических факторов, что приводит к атрофии головного мозга (ГМ), снижению когнитивных функций и нарушению памяти. Поскольку существующая медикаментозная терапия малоэффективна и не способствует нейрорегенерации, перспективными являются методы регенеративной медицины, включая клеточную и генно-клеточную терапию. Для разработки и оценки таких подходов необходимы экспериментальные модели, воспроизводящие ключевые признаки БА. Целью данной работы была разработка и валидация экспериментальной модели БА у крыс.

Исследование выполнено на половозрелых 4-месячных самках крыс линии Wistar (n = 10 в группе). БА моделировали путем стереотаксического билатерального введения Aβ1-42 в область CA1 гиппокампа по координатам AP = –2,8 мм, ML = ±2,2 мм, DV = –3,0 мм от брегмы. Контрольным животным по тем же координатам вводили ФБС. Валидацию модели осуществляли через 4 и 8 недель после инъекции в тесте водный лабиринт Морриса, достаточном для оценки когнитивных нарушений при моделировании БА. Количественное содержание Aβ1-42, NGF, NT-3 и BDNF в ГМ определяли методом ИФА.

Через 4 недели после введения Aβ1-42 значимых межгрупповых различий в когнитивных функциях и содержании Aβ1-42 в ГМ крыс не выявлено. Через 8 недель у животных с экспериментальной БА наблюдали значимое увеличение латентного времени поиска скрытой платформы и содержания Aβ1-42 по сравнению

с контролем, поэтому этот срок был выбран как оптимальный. Дополнительно на этом сроке методом ИФА выявлено значимое снижение уровней NGF, NT-3 и BDNF в ГМ крыс с экспериментальной БА.

Таким образом, через 8 недель после введения Aβ1-42 у 4-месячных крыс формируются признаки экспериментальной БА. Этот срок рекомендуется для трансплантации клеток и генно-клеточных конструктов с целью оценки их терапевтической эффективности. Полученная модель БА воспроизводит ключевые признаки заболевания и может использоваться для изучения регенеративных подходов к терапии БА.

Работа поддержана грантом РНФ № 22-1500141 П.

БИОИНЖЕНЕРНАЯ ТКАНЬ С РЕГУЛИРУЕМОЙ ТЕМПЕРАТУРОЙ ФАЗОВОГО ПЕРЕХОДА ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ: ОТ РАЗРАБОТКИ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПЕРСПЕКТИВЕ

Полтавцева Р.А.*, Пульвер А.Ю., Пульвер Н.А., Останкова И.В., Свирщевская Е.В.

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова
117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

*e-mail: rimpol@mail.ru

Ключевые слова: биоинженерная ткань, термочувствительный гидрогель, эндометрий, синдром Ашермана

В России частота бесплодия достигает 17–24%, до 30% случаев — женское бесплодие. Одной из тяжёлых форм является синдром Ашермана — замещение эндометрия соединительной тканью, внутриматочные спайки и атрофия эндометрия. Существующие методы лечения имеют высокий процент рецидивов и не всегда восстанавливают фертильность. Нами создана биоинженерная ткань (БТ) на основе термочувствительного гидрогеля с регулируемой температурой фазового перехода, имитирующего внеклеточный матрикс эндометрия. Гель застывает при температуре ~30 °C, что позволяет наносить его в жидком виде и обеспечивает плотный контакт с повреждённой поверхностью без фиксации. Для повышения биологической активности гидрогель конъюгирован с эндометриальным внеклеточным матриксом и тромбоцитарным лизатом, содержащим факторы роста. Разработан экспериментальный образец, проведены технические испытания. БТ обладает преимуществами: регулируемый фазовый переход упрощает нанесение; возможна конъюгация с различными субстанциями; материал выполняет барьерную и регенеративную функции. Методика направлена на лечение вторичного бесплодия при синдроме Ашермана, предполагаемый эффект — восстановление эндометрия и имплантации. Технология перспективна для восстановления эпителия пищеварительного тракта, кожи, в качестве раневого покрытия и в тканевой инженерии.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (РАССЕЯННЫЙ СКЛЕРОЗ, СКЛЕРОДЕРМА, БОЛЕЗНЬ КРОНА). ОПЫТ ПСПбГМУ ИМ. И.П. ПАВЛОВА

Полушин А.Ю.[1]*, Саганова Е.С.[1], Лопатина Е.И.[1], Цынченко А.А.[1], Залялов Ю.Р.[1], Ганич Е.Г.[1], Щукина О.Б.[1], Кулагин А.Д.[1], Мазуров В.И.[2], Багненко С.Ф.[1]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

[2] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

*e-mail: alexpolushin@yandex.ru

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток

Последние десятилетия показали, что длительная ремиссия при аутоиммунных заболеваниях (АИЗ) возможна лишь после деплеции клеток, секретирующих медиаторы воспаления. Это обосновывает целесообразность и потенциальную эффективность высокодозной иммуносупрессивной терапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ВИСТ-АТГСК). Метод с 1990-х гг. применяется при тяжелых АИЗ, рефрактерных к терапии, но в КР до сих пор не входит.

За последние 20 лет доказана эффективность при рассеянном склерозе (РС) и системной склеродермии (ССД). Благодаря оптимизации отбора пациентов и снижения токсичности процедура стала безопаснее — в мире выполнено уже более 15 000 трансплантаций. Метод способствует стойкой ремиссии без последующей иммуносупрессии за счет «перезагрузки» иммунной системы: коррекции врожденного и приобретенного иммунитета, обновления Treg- и B-клеток и восстановления аутотолерантности.

В ПСПбГМУ им. И.П. Павлова первая ВИСТ-АТГСК при АИЗ выполнена в 2000 г. пациенту с РС. На ранних этапах (до 2012) метод применялся как «salvage»-терапия при неэффективности стандартных методов, в основном (84%) при прогрессирующих формах РС, что потенциально дискредитировало его эффективность. С 2012 г. принята концепция более раннего применения, в т.ч. в качестве I линии при быстропрогрессирующих формах. Сегодня эффективность составляет 70–91,3%; двухлетнее безрецидивное течение при ремиттирующем РС достигает 99,3%.

Также выполнено 5 ТГСК при ревматологической патологии (4 — ССД, 1 — overlap-синдром). Последний случай (2023 г., пациентка 33 лет с диффузной ССД) показал стабилизацию легочного фиброза, улучшение диффузионной способности легких и снижение активности заболевания через 12 мес., однако потребовал возобновления поддерживающей иммуносупрессии.

При болезни Крона выполнены две АТГСК (2022, 2024 гг.) пациентам с рефрактерным течением. В обоих случаях достигнута клиническая, эндоскопическая и трансмуральная ремиссия.

Таким образом, ВИСТ-АТГСК является эффективным методом лечения рефрактерных АИЗ. Современные данные указывают на бóльшую эффективность при раннем применении, до развития необратимых изменений. Опыт ПСПбГМУ (230 ВИСТ-АТГСК) может служить основой для расширения возможностей высокотехнологичной помощи пациентам с АИЗ в РФ.

IN VITRO СКРИНИНГ СХЕМ ИНСТИЛЛЯЦИИ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КЕРАТИТОВ

Полянина А.О.[1,2*], Соловьёв Д.А.[1,3], Лапина Е.С.[1], Джанаева З.Н.[4], Александер-Синклер Э.И.[1]

[1] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
[2] Санкт-Петербургский государственный университет
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9
[3] Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого
195251, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 29
[4] СПб ГБУЗ Городская многопрофильная больница № 2
194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5

*e-mail: polyanina_00@bk.ru

Ключевые слова: роговица, кератит, иммортализованные линии, неиммортализованные клетки, тест-системы, цитотоксичность

Заболевания роговицы остаются одной из ведущих причин нарушения зрения. Наиболее распространённой патологией являются кератиты, а инфекционные кератиты — пятая по значимости причина глобальной слепоты в мире. Кератит — это воспалительное заболевание роговицы различной этиологии, сопровождающееся её помутнением и, как следствие, снижением остроты зрения, что обуславливает необходимость разработки новых терапевтических подходов. Антисептический препарат N относится к классу фенотиазиновых красителей и применяется в различных областях медицины; несмотря на отсутствие клинического применения в офтальмологии, он рассматривается как перспективный агент для лечения кератитов.

Целью работы являлся первичный скрининг схем инстилляции этого препарата в клинически применяемых и предложенных для лечения кератитов концентрациях с использованием тест-систем на основе культур клеток переднего сегмента глаза человека: неиммортализованных лимбальных стволовых клеток и кератоцитов роговицы, а также иммортализованных линий эпителия роговицы и конъюнктивы. Моделирование

инстилляции проводили по схемам закапывания препарата в конъюнктивальную полость и оценивали цитотоксический эффект по морфологии и метаболической активности клеток с использованием МТТ-теста.

Выявлено, что в клинически применяемых концентрациях препарат оказал одинаковое дозозависимое цитотоксическое действие на все клетки. Все схемы инстилляции, предлагаемые для лечения кератитов, оказали сильное цитотоксическое действие на иммортализованные клетки. Для неиммортализованных клеток наиболее безопасной оказалась схема с однократным применением препарата во всех предложенных концентрациях. При многократном применении не выявлено значимой разницы между цитотоксическим действием всех концентраций исследуемого вещества при одинаковой кратности применения.

Клеточные тест-системы позволяют проводить первичный скрининг схем инстилляции препаратов, оценивать их цитотоксичность и отбирать наиболее эффективные и безопасные, что позволяет применять их для разработки методов терапии кератитов и других заболеваний переднего сегмента глаза.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания № FMFU-2026-0012.

КУЛЬТУРА КЛЕТОК СПЕРМАТОГЕННОГО ЭПИТЕЛИЯ КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОЦЕССОВ ДЕЛЕНИЯ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК: АНАЛИЗ МЕТОДОВ ВЫДЕЛЕНИЯ КЛЕТОК СПЕРМАТОГЕНЕЗА У МЫШЕЙ C57/BL6

Пономаренко Е.А.*, Артемьева К.А., Мхитаров В.А., Кузнецова Е.В., Гоуфман Е.И., Аксенова М.Г.

Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

*e-mail: sunset_whitch@mail.ru

Ключевые слова: сперматогенный эпителий, методы выделения, ферменты, жизнеспособность клеток

Актуальность проблемы. Для изучения физиологических реакций на воздействие, патологических изменений в семенниках и процессов дифференцировки клеток сперматогенеза, возможно, создание монослойных и 3D-культур (Reda A., 2014, Stukenborg J.B. 2009). С этой целью выделяют все клетки семенника, используя двухэтапный протокол с помощью ферментов: коллагеназы, ДНКазы (1 этап) и коллагеназы, ДНК-азы, гиалуронидазы (2-й этап). Затем проводят разделение клеток сперматогенеза с помощью проточной цитофлуориметрии для получения фракции клеток Сертоли. Третий этап при формировании 3D-культур заключается в том, что в нижний плотный слой 0,5% агарозы вносят суспензию клеток Сертоли, в средний слой 0,35% агарозы — все клетки сперматогенного эпителия. В результате в культуре создаются условия для возможности создания пространственных связей между клетками (Stukenborg JB, 2009).

Цель работы: оценить влияние концентраций различных ферментов, используемых при выделении клеток сперматогенного эпителия, на жизнеспособность клеток в суспензии.

Материалы и методы. В работе использованы самцы половозрелых мышей линии C57BL/6. Клетки выделяли в соответствии с протоколами ферментативных методов с использованием на первом этапе фермента коллагеназы тип IV 0,16 мг/мл, на втором — 1) трипсина 2,5 мг/мл; 2) проназы E 0,5 мг/мл; 3) гиалуронидазы 0,02 мг/мл. Жизнеспособность клеток определяли с помощью окраски с трипановым синим/эозином сразу после получения суспензии клеток и через сутки.

Результаты. При выделении клеток из ткани семенника мыши с использованием коллагеназы, трипсина медиана жизнеспособности клеток в течение суток снижалась с 87 до 73% (p = 0,01). Использование гиалуронидазы при ферментативной обработке тканей приводило к заметному уменьшению абсолютного числа клеток в суспензии и снижению жизнеспособности клеток с 64 до 51% (p = 0,005). Протокол с ферментом проназа E приводил к меньшей гибели клеток, их жизнеспособность оставалась высокой через сутки после выделения 80% (p = 0,006).

Заключение. При использовании проназы E доля жизнеспособных клеток была максимально высокой. Работа финансировалась за счет средств бюджета НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», тема государственного задания № 125021302125-6.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

РЕГЕНЕРАЦИЯ И ДЕДИФФЕРЕНЦИРОВКА У *ACOMYS* — ЭВОЛЮЦИОННЫЙ ТРЕЙД-ОФФ?

Попов В.С.*

Медицинский научно-образовательный институт,
Московский Государственный Университет имени М.В.Ломоносова
119234, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10

*e-mail: galiantus@gmail.com

Ключевые слова: *Acomys*, регенерация, эволюция регенерации, дедифференцировка

Представители рода *Acomys* — единственные млекопитающие, демонстрирующие широкую способность к регенерации сложных тканей с восстановлением функции и без образования рубца. Исследования этих мышей сосредоточены в первую очередь вокруг клеточных и молекулярных механизмов регенерации, поскольку их раскрытие открывает перспективы для разработок в области регенеративной медицины. На втором плане остается исследование эволюционных механизмов, обеспечивших появление уникальных регенеративных способностей в этой монофилетической группе грызунов.

До недавнего времени считалось, что «эволюционной платой» за возможность регенерации у акомисов должна быть уязвимость с точки зрения процессов опухолеобразования. Косвенным подтверждением этой гипотезы служила высокая скорость репаративной пролиферации при заживлении ран, которая неоднократно показана как *in vivo*, так и *in vitro*. В последние годы появились экспериментальные работы, прямо опровергающие это предположение: акомисы демонстрируют устойчивость в моделях индуцированного опухолегенеза, да и спонтанные опухоли у них до сих пор не обнаружены.

Устойчивость акомисов к образованию опухолей объясняется повышенной экспрессией неклассических опухолевых супрессоров (NQO1, GKN1, SPINK7 и пр.).

При этом, по-видимому, действие этих же генов препятствует клеточной дедифференцировке — показано, что под воздействием факторов Яманаки клетки акомисов уходят в апоптоз.

Причинно-следственная цепочка «необходимость высокого темпа пролиферации — потребность в опухолевых супрессорах — подавление дедифференцировки» может рассматриваться как пример классического эволюционного трейд-офф, — прогресса одних функций за счет других, — сопровождавшего однократное появление системной способности к регенерации в эволюционной истории млекопитающих.

СОЗДАНИЕ ТКАНЕИНЖЕНЕРНОГО СОСУДИСТОГО ИМПЛАНТАТА МАЛОГО ДИАМЕТРА НА ОСНОВЕ МИКРОВОЛОКОН ПОЛИ(L-ЛАКТИДА) ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

Попов Г.И.*, Болтков М.А.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

*e-mail: trek-4300@yandex.ru

Ключевые слова: тканеинженерный сосудистый имплантат, биодеградируемая матрица, поли(L-лактид)

Введение. Основная концепция создания тканеинженерного сосудистого импланта (ТИСИ) — использование биодеградируемой полимерной матрицы для формирования новой сосудистой стенки. Имплант обладает способностью к ремоделированию в ответ на рост организма реципиента и высокой проходимостью при реконструкции сосудов малого диаметра. Актуальна задача использования отечественных полимеров для создания биозамещаемых конструктов.

Цель. Оценка биодеградации и формирования новой сосудистой стенки ТИСИ на основе биорезорбируемой матрицы из отечественного поли(L-лактида) в хроническом эксперименте *in vivo*.

Материалы и методы. Методом электроформования изготовлены микроволокнистые матрицы из поли(L-лактида). Выполнено сравнение термических свойств, изучение структуры пленочных образцов, механические испытания, исследование цитотоксичности. В качестве сравнения испытаны образцы из ПЛА Purasorb PL10. Матрицы из отечественного ПЛА имплантированы в брюшную аорту крысы (n = 12, самцы крыс линии Wistar–Kyoto, 230–250 г). Формировали анастомозы «конец-в-конец». Сроки наблюдения 4, 8 и 12 недель

(по 4 животных). Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по методу Маллори. Проводили микроскопический анализ.

Результаты. Полученные волокна из отечественного ПЛА обладают гладкой структурой, имеют поры микро- и нанометрового размера. Механические свойства трубчатого образца превышают таковые значения для нативной аорты крысы. Зарубежный аналог обладает незначительно большими модулем упругости и деформацией, значение прочности совпадает. По данным сканирующей электронной микроскопии признаки цитотоксичности обоих полимеров отсутствуют. Проходимость графтов составила 83% (10/12). 4 нед. признаки биорезорбции полимера отсутствуют, эндотелий выстилает имплантат на всём протяжении, субэндотелий только в месте анастомозов. 8 нед. начальная биорезорбции, эндотелий и субэндотелий на всём протяжении имплантата. 12 нед. выраженная биорезорбция, полное заселение матрицы клетками, пучки коллагеновых волокон между полимерными. Макроскопически зона имплантации без патологических изменений.

Выводы. Разработанная биодеградируемая матрица из отечественного ПЛА перспективна для создания ТИСИ для реконструкции артерий малого диаметра.

ОЦЕНКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГИДРОГЕЛЕЙ ИЗ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ТКАНЕЙ ЧЕЛОВЕКА

Попова Л.Д.[1*], Астрелина Т.А.[1], Брунчуков В.А[1], Сучкова Ю.Б.[1], Михадаркина О.Г.[1], Меркулов М.В.[1], Серова О.Ф.[2]

[1] Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна
123098, Москва, ул. Живописная, д. 46.
[2] ГБУЗ МО Московский областной перинатальный центр
143903, Московская обл., г. Балашиха, ш. Энтузиастов, д. 12.
*e-mail: popovalubava057@gmail.com

Ключевые слова: ВКМ-гидрогели, иммунологические методы, Dot-Blot анализ, проточная цитофлуориметрия, иммуноферментный

Гидрогели на основе внеклеточного матрикса (ВКМ) являются перспективными биоматериалами благодаря высокой биосовместимости и регенеративному потенциалу. Однако вариабельность состава ВКМ, зависящая от источника ткани и условий обработки, затрудняет его стандартизированную оценку.

Целью работы являлась оценка иммунологических методов анализа биохимического состава гидрогелей на основе ВКМ.

Гидрогели получали из постнатальных тканей человека — пупочного канатика и безворсинчатого хориона — с использованием различных условий солюбилизации (0,1 М CH_3COOH или 10 мМ HCl). Анализ проводили с использованием Dot-Blot, проточной цитофлуориметрии (CBA-набор) и иммуноферментного анализа (ИФА). Экстракты гидрогелей получали после инкубации при +37 °C в течение 96 часов.

Dot-Blot обеспечил детекцию основных структурных компонентов ВКМ и позволил оценить тканеспецифичность гелей и влияние типа растворителя. Оптимизация протокола снизила уровень неспецифического связывания. Проточная цитометрия не выявила детектируемых концентраций цитокинов в образцах гидрогелей и их экстрактах. ИФА продемонстрировал более высокую чувствительность при определении цитокинов, а также коллагена I типа и фибронектина.

Dot-Blot является информативным методом качественного и полуколичественного скрининга компонентов ВКМ, тогда как ИФА подходит для их количественной оценки. Полученные результаты могут быть использованы при разработке и стандартизации гидрогелей на основе ВКМ.

1. Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, Karamanos NK. Extracellularmatrix structure. Advanced drug delivery reviews. 2016;97:4–27.
2. Keane TJ, Swinehart IT, Badylak SF. Methods of tissue decellularization used for preparation of biologic scaffolds and in vivo relevance. Methods. 2015;84:25–34.
3. Halper J, Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2014;802:31–47.
4. Keane TJ, Swinehart IT, Badylak SF. Methods of tissue decellularization used for preparation of biologic scaffolds and in vivo relevance. Methods. 2015; 84: 25–34. DOI: 10.1016/j.ymeth.2015.03.005
5. Gilbert TW, Sellaro TL, Badylak SF. Decellularization of tissues and organs. Biomaterials. 2006;27(19):3675–3683. DOI: 10.1016/j.biomaterial

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТОПИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ЦЕРИЯ И СУЛЬФАДИАЗИНА СЕРЕБРА ПРИ РАДИАЦИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ КОЖИ

Попова Н.Р.[1]*, Аникина В.А.[1], Замятина Е.А.[1], Теплова П.О.[2], Попов А.Л.[1]

[1] Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН
142290, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, д. 3
[2] Институт биофизики клетки РАН
142290, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, д. 3
*e-mail: nellipopovaran@gmail.com

Ключевые слова: радиационный дерматит, наночастицы оксида церия, модели на мышах

Радиационно-индуцированное повреждение кожи (РИПК) — серьёзное осложнение лучевой терапии. Существующие подходы не всегда обеспечивают полноценное восстановление тканей и часто имеют системные побочные эффекты. Топические средства, применяемые при РИПК, направлены преимущественно на устранение симптоматики, однако их действие не затрагивает ключевые патогенетические механизмы. Перспективны препараты на основе наночастиц, способные локально воздействовать на эти механизмы. Наночастицы оксида церия (НДЦ) обладают антиоксидантной и противовоспалительной активностью, что позволяет воздействовать на первопричину повреждения, а добавление эпидермального фактора роста (ЭФР) может усиливать регенерацию. Цель работы — сопоставить эффективность НДЦ, НДЦ + ЭФР и сульфаргина на модели РИПК у мышей с их влиянием на молекулярные пути воспаления и окислительного стресса.

Установлено, что применение НДЦ сокращает латентный период, однако не снижает степень тяжести РИПК, при этом выявлено увеличение толщины эпидермиса в 2–3 раза. Однако на молекулярном уровне отмечена активация антиоксидантных генов (*CAT, HO-1*), что указывает на запуск защитных механизмов. Применение НДЦ+ЭФР ассоциировалась с максимальной степенью РИПК и наиболее выраженным снижением экспрессии провоспалительных цитокинов таких как IL-1β и TGF-β в 5–6 раз, что свидетельствует о дисбалансе репаративных процессов. Сульфаргин продемонстрировал лучшее клиническое восстановление, но его молекулярные эффекты были значительно слабее, что подтверждает его преимущественно симптоматический механизм. Динамика массы тела и индексов лимфоидных органов не выявила системной токсичности ни одного из исследуемых агентов.

Таким образом, НДЦ-опосредованная активация эндогенных антиоксидантных путей подтверждает принципиальное преимущество данного подхода как патогенетической стратегии перед симптоматической терапией сульфаргином. Однако комбинация с ЭФР и используемая концентрация НДЦ требуют оптимизации. Полученные данные обосновывают необходимость дальнейших исследований препаративных форм на основе НДЦ и подбор оптимальных дозировок и схем применения.

Работа выполнена в рамках ГЗ № 075-00224-26-02 и № 075-00224-26-00.

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ДЛИТЕЛЬНОГО КУЛЬТИВИРОВАНИЯ НЕЙРАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Посыпанова Г.А.[1]*, Ратушняк М.Г.[1], Насонова Е.А.[2], Шипилова Е.А.[2], Шапошникова Д.А.[1], Жирник А.С.[1]

[1] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1
[2] Объединенный институт ядерных исследований
141980, Дубна, ул. Жолио-Кюри, д. 6
*e-mail: galinapo@gmail.com

Ключевые слова: нейральные стволовые клетки, культивирование, нейросферы, фенотипирование, хромосомные аберрации

Нейральные стволовые клетки (НСК) — это маленькая популяция мультипотентных клеток головного мозга, локализованная у млекопитающих после рождения и в течение всей жизни главным образом в двух нейрогенных нишах: зубчатой извилине гиппокампа и субвентрикулярной зоне боковых желудочков. НСК отличаются

способностью к самообновлению и дают начало прогениторным клеткам (НПК), которые далее дифференцируются в нейроны и глию, замещая погибшие или поврежденные клетки. Культура НСК является удобной и хорошо воспроизводимой клеточной моделью для изучения фундаментальных процессов развития и патологии нервной системы. К настоящему времени опубликовано значительное количество протоколов культивирования НСК *in vitro*, однако подавляющее большинство из них нацелено на кратковременное культивирование этих клеток. Кроме того, следует отметить, что критерии, которые применяют для фенотипирования НСК, далеко не всегда адекватны.

В течение последних лет мы проверяли и оптимизировали протоколы длительного культивирования постнатальных и взрослых НСК мыши и показали пригодность этих протоколов не только для изучения свойств НСК, но и для масштабирования НСК. Показано, что скорость пролиферации клеток и способность их к нейрональной дифференцировке не снижалась с увеличением пассажа вплоть до 60-го, при этом клетки не проявляли туморогенности у сингенных мышей. Анализ маркеров НСК/НПК/нейронов/глии на разных пассажах показал, что 99,8% клеток 15–40 пассажа были положительны по нестину и EGFR; 80–85% $GFAP^+$, $LeX(SSEA1)^+$, $Ki67^+$. Доля НСК ($CD133^+/LeX^+/NG2^-/PDGFR^-$) составляла 60–80%, доля мультипотентных предшественников 1 ($CD133^-/LeX^+/NG2^-/PDGFR^-$) — 40–20%, доля других типов НПК составляла 1–5%. TUJ1+, O^{4+} клеток в культуре указанных пассажей обнаружено не было. После 38-го пассажа возрастало число фокусов gH2AX в ядрах клеток и число положительных по b-галактозидазе НСК. В ходе анализа хромосомных аберраций выявлена высокая стабильность кариотипа НСК до 30 пассажа с единичными случаями трисомии 8 и нулисомии Y и низким числом структурных аберраций (0–1,2%). 90% клеток обладало нормальным кариотипом. Статус НСК/НПК зависел от возраста животных и времени культивирования, но, в наибольшей степени, от условий культивирования. Работа выполнена при поддержке НИЦ «Курчатовский институт».

РАЗВИТИЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ. ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Потапнев М.П.*

Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий
220080, Республика Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, д. 160

*e-mail: mpotapnev@yandex.by

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, регенеративная медицина, клеточная иммунотерапия рака

Клеточная терапия заболеваний человека в Республике Беларусь начиналась в 1990-х годах и базировалась на применения дендритных клеток (ДК) и естественных киллерных (ЕК) клеток, культивированных *in vitro*. С 2004 года началось изучение, а с 2010 года — медицинское применение мезенхимальных стромальных клеток (МСК). Цель настоящей работы — оценить тенденции и перспективы развития клеточной терапии в Республике Беларусь.

За период с 2010 по 2025 год значительно расширилось клиническое применение биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) на основе аутологичных и аллогенных МСК, иммунных и клеток другого тканевого происхождения. Прошли государственную регистрацию 14 БМКП, с помощью которых пролечено 3090 пациентов с различными заболеваниями (n = 41). Разработано 98 методов оказания медицинской помощи, разрешающих клиническое применение, и 3 клинических протокола, включающих применение МСК на этапах лечения. В г. Минске и Минском районе сосредоточены 5 основных производителя БМКП и 13 учреждений здравоохранения — потребителей БМКП. Клиническая эффективность применения БМКП составила 40–70% у пациентов, не имевших прогресса от получаемой базовой терапии.

Основные направления применения БМКП на основе МСК — реакция трансплантат против хозяина при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, нейродегенеративные заболевания, критическая ишемия нижних конечностей и ишемический инсульт, аутоиммунные заболевания и их осложнения, патология недоношенных детей и др. Иммунотерапия онкологических заболеваний обогатилась, начиная с 2016 года, получения CAR T клеток, применением ДК и цитокин-индуцированных (CIK) клеток В клеточных лейкозов и лимфом, солидных опухолей.

Дальнейшая перспектива клеточной терапии включает применение минимально манипулированных («праймированных») МСК аллогенного происхождения и генно-модифицированных иммунных (Т, ЕК, ЕКТ, ДК) клеток для терапии рака.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ КОСТНОЙ ПЛАСТИКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ОРДИНАРНОГО И ГЕН-АКТИВИРОВАННЫХ КОСТНОЗАМЕЩАЮЩИХ МАТЕРИАЛОВ

Пресняков Е.В.[1,3]*, Далгатов М.Г.[1,2], Бозо И.Я.[1,3], Деев Р.В.[1,3]

[1] Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2
[2] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
[3] АО «Гистографт»
121205, Москва, тер. Инновационного центра Сколково, Большой б-р, д. 42, стр. 1
*e-mail: uvpres@gmail.com

Ключевые слова: репаративная регенерация, остеогенез, остеопластические материалы, гистоморфометрия, генная терапия

Костная пластика является ключевым методом восполнения дефицита костной ткани при лечении дефектов челюстно-лицевой области, однако традиционные клинические методы не позволяют детально оценить гистологическое строение костного регенерата. Целью исследования являлось качественное и количественное сравнение морфологических особенностей костного регенерата, сформированного с использованием ординарного и ген-активированного остеопластических материалов. В исследование были включены биоптаты костной ткани 60 пациентов, полученные через 6 месяцев после проведения двухэтапной дентальной имплантации. Образцы разделены на две группы в зависимости от использованного материала: ксеногенный костный матрикс (n = 19) и синтетический ген-активированный материал на основе октакальциевого фосфата с плазмидной ДНК, кодирующей ген VEGF (n = 41). Гистологический анализ и гистоморфометрия выполнены по адаптированной системе Parfitt с применением программ Adobe Photoshop и ImageJ для оценки объёмных компонентов ткани и площади контакта материала с окружающими структурами. Признаки острого воспаления не были выявлены в обеих группах, полная резорбция материала также не была подтверждена ни в одном случае. Объём ретикулофиброзной костной ткани оказался значимо выше в группе ген-активированного материала по сравнению с ординарным матриксом (p = 0,043). Синтетический материал демонстрировал более выраженный контакт с новообразованными трабекулами и более активную васкуляризацию, тогда как ксеногенный матрикс оставался более инертным. Различий по протяжённости активной остеобластической поверхности между группами не было выявлено.

Оба материала показали высокую биосовместимость и остеокондуктивность, однако ген-активированный материал обеспечивал более активное и продолжительное ремоделирование регенерата в сравнении с традиционным ксенотрансплантатом, что подтверждается большим приростом вновь образованной костной ткани и более тесной интеграцией материала с костными структурами через 6 месяцев. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ «НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына» ФГБНУ «РНЦХ имени академика Б.В. Петровского» № 126022517977-7 (FURG-2026-0060).

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ДЕКСАМЕТАЗОНА НА МСК-ОПОСРЕДОВАННУЮ ИММУНОМОДУЛЯЦИЮ ПРИ ПРАЙМИРОВАНИИ *IN VITRO*

Примакова Е.А.*, Юркина Е.Г., Назарова Е.А., Романова И.А., Сыманович А.А., Жук Е.А., Смольникова В.В., Дедюля Н.И., Кривенко С.И.

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии
220087, Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, д. 8
*e-mail: gane_sel@mail.ru

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, праймирование, дексаметазон, иммуномодуляция

Использование дексаметазона для праймирования мезенхимальных стромальных клеток (МСК) является многообещающей стратегией для повышения эффективности клеточной терапии за счет улучшения функциональных характеристик клеток и повышения секреции растворимых иммунорегуляторных молекул.

Цель исследования — определить оптимальный режим праймирования дексаметазоном МСК пуповины и жировой ткани (ЖТ) для усиления иммуномодулирующих свойств МСК.

Для праймирования МСК пуповины (n = 8) и МСК ЖТ (n = 8) к культурам клеток добавляли дексаметазон (Sigma-Aldrich, Германия) в концентрации 1000 нг/мл и 2000 нг/мл на 48 часов. Контролем служили интактные (непраймированные) МСК. Иммуномодулирующую активность МСК оценивали по продукции иммунорегуляторной молекулы индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) в супернатантах МСК методом ИФА с использованием коммерческого набора (Elabscience, Китай). Количественные данные представляли в виде: медиана [мин; макс], статистическую обработку проводили с помощью теста Манна — Уитни, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Установлено, что добавление дексаметазона в культуру МСК в концентрации 1000 нг/мл и 2000 нг/мл не влияло на экспрессию поверхностных маркеров МСК, уровень некроза и апоптоза и пролиферацию по сравнению с контролем ($p > 0,05$).

Дексаметазон при праймировании МСК пуповины в концентрации 1000 нг/мл (65,72 [50,38; 72,26] нг/мл, n = 8, p = 0,0002) и 2000 нг/мл (54,85 [47,35; 71,82] нг/мл, n = 8, p = 0,0003) достоверно повышал продукцию IDO по сравнению с контролем (42,13 [39,01; 48,23] нг/мл, n = 8). Однако концентрация IDO при праймировании МСК ЖТ дексаметазоном как в концентрации 1000 нг/мл (48,59 [44,64; 58,38] пг/мл, n = 8), так и в концентрации 2000 нг/мл (54,73 [42,87; 80,81] пг/мл, n = 8) достоверно не отличалась (p = 0,721 и p = 0,161) по сравнению с контролем (50,25 [40,66; 57,24] пг/мл, n = 8). Концентрация IDO была достоверно выше (p = 0,0006) в культурах МСК пуповины (65,72 [50,38; 72,26] нг/мл) по сравнению с МСК ЖТ (48,59 [44,64; 58,38] пг/мл) только при использовании дексаметазона в концентрации 1000 нг/мл.

Для повышения уровня продукции IDO в культурах МСК целесообразным является использование в качестве индуктора дексаметазона в концентрации 1000 нг/мл, а в качестве источника МСК — пуповины человека.

ПОТЕРЯ *VPS13B* ВЫЗЫВАЕТ КЛЕТОЧНЫЙ СТРЕСС, ЗАДЕРЖКУ ДЕЛЕНИЯ И ФОРМИРОВАНИЕ ФИБРИЛЯРНЫХ ТЕЛЕЦ В КЛЕТКАХ PHOENIX

Пристяжнюк И.Е.[1]*, Вольф Е.Р.[1], Смирнов А.В.[2], Першина Е.Г.[2], Киселева Е.В.[2], Морозова К.Н.[2]

[1] Кафедра генетики и генетических технологий, Университет науки и технологий «Сириус» 354340, Сириус

[2] Институт цитологии и генетики, Сибирское отделение РАН 630090, Новосибирск

*e-mail: iprist@bionet.nsc.ru

Ключевые слова: VPS13B, синдром Коэна, аппарат Гольджи, ультраструктура, стресс ЭПР

Синдром Коэна (СК) — это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное патогенными вариантами гена *VPS13B*, которое характеризуется микроцефалией, задержкой развития и прогрессирующей дегенерацией сетчатки, однако клеточные механизмы, связывающие дисфункцию *VPS13B* с патологией заболевания, остаются до конца не выясненными.

В данной работе при помощи технологии редактирования генома CRISPR/Cas9 мы получили клоны Phoenix с делецией со 2-го по 4-й экзон *VPS13B*. Во всех клонах внесенные изменения приводили к выраженному замедлению пролиферации клеток вследствие удлинения G1-фазы клеточного цикла. Мутации *VPS13B* вызвали фрагментацию аппарата Гольджи (АГ), изменение субклеточной локализации *VPS13B*, расширение просвета, повреждение митохондрий, нарушение созревания аутофагосом, а также появление цитоплазматических фибриллярных включений, расположенных вблизи ЭПР. RNA-seq выявил 27 дифференциально экспрессируемых генов, общих для мутантных клонов, снижение экспрессии генов, участвующих в регуляции транскрипции, липидном обмене и нейрональной сигнализации, а также повышение экспрессии генов стресс-ответа *CLU* и *CDKN1A* (p21). В совокупности эти результаты демонстрируют, что дефицит *VPS13B* приводит к сочетанным нарушениям гомеостаза органелл, протеостаза и прогрессии клеточного цикла, что открывает новые перспективы для понимания патогенеза СК.

Исследование поддержано грантом государственной программы федеральной территории «Сириус» «Научное и технологическое развитие федеральной территории «Сириус»» (Соглашение № 26-03 от 27/09/2024) и Министерства образования и науки Российской Федерации, FWNR-2026-0024).

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

КОМПЛЕКС MTOR И РЕГЕНЕРАТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ФИБРОБЛАСТОВ ДЕРМЫ ЧЕЛОВЕКА

Прокопьева Т.Н.*

Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова
428015, Чебоксары, Московский пр-т, д. 45
*e-mail: t_ksenofontova@mail.ru

Ключевые слова: комплекс mTOR, Raptor, Rictor, фибробласты дермы, регенерация

Комплекс mTOR включает две функционально различные системы. Каталитическая субъединица обеих систем, представленая серин-треониновой протеинкиназой mTOR, участвует в фосфорилировании субстратов клетки. mTORC1 содержит регуляторную субъединицу Raptor и отвечает за процессы пролиферации и физиологической регенерации клетки, путем активации синтеза белка обеспечивает клеточный рост. mTORC2 содержит регуляторную субъединицу Rictor и фосфорилирует киназы семейства AGC, обеспечивая выживаемость клеток.

Цель работы — оценка представленности белков комплекса mTOR в коже человека в возрастном диапазоне во взаимосвязи с пролиферативной активностью фибробластов дермы.

Всего изучено 356 аутоптатов кожи человека от 20 недель внутриутробного периода до 85 лет и проанализировано 1424 микрофотографии. Иммуногистохимическим методом выявляли фибробласты с экспрессией mTOR, Raptor, Rictor, виментин и PCNA на единицу площади дермы. Дисперсионный анализ подтвердил статистическую значимость прогрессирующего возрастного снижения общей численности фибробластов и их пролиферативной активности от плодного периода до старческого возраста. С момента рождения до 40 лет число клеток фибробластического дифферона в 3,4 раза меньше по сравнению с фетальным периодом.

По результатам исследования динамика потери mTOR в фибробластах дермы частично совпадает со снижением экспрессии PCNA и снижением их численности. Содержание фибробластов с экспрессией Raptor максимальна в антенатальный и равномерно умеренно снижается в постнатальный период. Доля фибробластов с экспрессией Rictor от внутриутробного возраста до 40 лет демонстрирует статистически значимый прирост с последующим снижением к 60 годам. Корреляционный анализ выявил отрицательную связь между долей фибробластов с экспрессией Rictor клеток и общей численностью фибробластов, а также их пролиферативной активностью.

Таким образом, белки комплекса mTOR вовлечены в регуляцию общей численности фибробластов дермы. Вероятно, в процессе старения происходит переход от преимущественно пролиферативной стратегии (mTORC1/Raptor) к цитопротективной (mTORC2/Rictor) с последующим истощением регенераторных ресурсов дермы.

ВОЗМОЖНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ БИОПОЛИМЕРНОЙ КОМПОЗИТНОЙ ЗАПЛАТОЙ НА ОСНОВЕ ФИБРОИНА ШЕЛКА: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРЕКЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Прокудина Е.С.*, Антонова Л.В., Кочергин Н.А.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, Кемерово, бульвар имени Академика Л.С. Барбараша, стр. 6
*e-mail: goddess27@mail.ru

Ключевые слова: фиброин шелка, полиуретан, электроспиннинг, оптическая когерентная томография, неоинтима

Биодеградируемые материалы, например комбинация фиброина шелка (ФШ) с полиуретаном (ПУ), — перспективная альтернатива синтетическим аналогам для реконструкции артериальной стенки, так как снижают риски тромбоза, воспаления, кальцификации и гиперплазии неоинтимы, а также обеспечивают эластичность, прочность и оптимальный комплаенс с артерией. Цель — *in vitro* и *in vivo* исследовать композитные заплаты на основе ФШ и ПУ, определить их пригодность для реконструкции артерий. Материал и методы.

Заплаты изготавливали методом электроспиннинга из 10% смеси ФШ и ПУ в соотношениях 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3. Анализировали структуру поверхности, упруго-деформативные свойства, гидрофильность, адсорбцию белков, гемосовместимость, биосовместимость при культивировании клеток Ea.hy926. Исследовали тканевый ответ при подкожной имплантации заплат крысам (60 суток) и их ремоделирование после имплантации в сонные артерии овец (2 и 6 месяцев) с прижизненной оценкой методами УЗИ и ОКТ и гистологическим анализом эксплантатов.

Результаты. Заплаты имели пористо-волокнистую структуру; введение ПУ снижало пористость и гидрофильность. Сочетание ФШ с ПУ придавало прочность и эластичность, близкую к нативным артериям. Заплаты не вызывали гемолиз и минимальную агрегацию тромбоцитов, не проявляли цитотоксичности и способствовали адгезии и пролиферации клеток Ea.hy926. Подкожная имплантация не вызывала воспаления или кальцификации заплат. Через 2 месяца имплантации в сонные артерии овцам заплаты ФШ + ПУ (2:1) не деградировали и не вызывали гиперплазию неоинтимы; к 6 месяцам утолщение неоинтимы было менее выражено, чем для ФШ-заплат. Заключение. Композитные заплаты на основе ФШ перспективны для артериальной реконструкции, заплаты ФШ+ПУ (2:1) благодаря близким к нативной артерии свойствам наиболее предпочтительны. Вывод о клинической применимости возможен после исследования в отдалённые сроки.

Финансирование. Комплексная программа фундаментальных научных исследований РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2025-0001 «Разработка тканеинженерных изделий медицинского назначения для сердечно-сосудистой хирургии с использованием методов внутрисосудистой визуализации, машинного обучения и искусственного интеллекта» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

ВЛИЯНИЕ ВАКЦИНАЦИИ ЛИЗАТОМ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК НА МИКРООКРУЖЕНИЕ ГЛИОМЫ С6 В УСЛОВИЯХ АНДРОГЕНОЙ ДЕПРИВАЦИИ

Пугачева Е.С.*, Брюховецкий И.С.

Дальневосточный федеральный университет
690922 Владивосток, о. Русский, п. Аякс, д. 10

*e-mail: pugachova.eva@mail.ru

Ключевые слова: глиобластома, глиома С6, андрогены, иммунотерапия

Глиобластома — агрессивная опухоль головного мозга. Медиана выживаемости 15 месяцев. Иммунотерапия может продлить жизнь больного. Заболевание преобладает среди мужчин, что может указывать на особую роль андрогенов в патогенезе

Цель — изучить в эксперименте *in vivo* влияние вакцинации лизатом опухолевых клеток на микроокружения глиомы С6 в условиях андрогенной депривации, вызванной двусторонней орхиэктомией.

Эксперимент выполнен на 36 крысах-самцах Wistar (4 группы: интактные+С6; гонадэктомия+С6; С6+вакцинация; С6+гонадэктомия+вакцинация; n = 9/группу). Через 4 недели после стереотаксической имплантации клеток С6 проводили гистологическое исследование (окраска гематоксилином и эозином) и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к CD86, IBA1 и CD80 (хромоген DAB).

Во всех группах сформировались крупные опухоли с инвазивным ростом, полиморфными ядрами и высоким митотическим индексом. В группах с вакцинацией (3 и 4) выявлена повышенная экспрессия CD86 и CD80 на $IBA1^+$ клетках микроглии, что свидетельствует об активации М1-поляризации макрофагов/микроглии. В группе 4 (С6 + гонадэктомия + вакцинация) зафиксирована наиболее выраженная иммунная инфильтрация с периваскулярной локализацией $CD86^+/CD80^+$ клеток.

Сочетание андрогендепривации и иммунизации лизатом глиомы С6 обеспечивает наибольшую активацию М1-поляризации микроглии в иммунном микроокружении опухоли, что указывает на перспективность комбинированного подхода в экспериментальной терапии глиобластомы.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ИЗБЫТОЧНОЕ БИОЭТИЧЕСКОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ В ТРАНСЛЯЦИОННОЙ МЕДИЦИНЕ: КРИТИЧЕСКИЙ ВЗГЛЯД ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Пульвер А.Ю.[1,2*], Пульвер Н.А.[1,2,3], Емельянова М.А.[3]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова
117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
[2] Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко
394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
[3] Воронежский государственный технический университет
394006, Воронеж, ул. 20-летия Октября, д. 84

*e-mail: pulver.ibs@gmail.com

Ключевые слова: биоэтика, бюрократия, деструктивное регулирование, клиническая практика, трансляционная медицина

Современная трансляционная медицина, нацеленная на ускоренное внедрение инновационных терапий в клинику, всё чаще сталкивается с препятствиями, порождёнными не реальными клиническими потребностями, а абстрактными биоэтическими конструкциями. Авторы — практикующие врачи — на основе собственного многолетнего опыта и анализа недавней публикации (Pulver A.Yu. et al., Biogerontology, 2025) утверждают, что современная биоэтика, оторванная от повседневной медицинской практики, нередко превращается в бюрократический фильтр, а не в инструмент защиты пациентов. В отличие от медицинской этики, выстраданной кровью, страданиями и смертями, биоэтическое регулирование часто исходит от лиц без клинического образования и стажа, что приводит к решениям, игнорирующим реальные соотношения пользы и риска. Биоэтика, по мнению авторов, как любая бюрократическая система, склонна к безграничному саморазрастанию — подобно бактериальной культуре в замкнутой системе — создавая избыточные требования, которые задерживают внедрение жизненно важных методов лечения. Этот феномен отражает общую социальную тенденцию, когда благие движения вырождаются в крайности: суфражизм — в радикальный феминизм, экология — в «ГРИНПИС». Биоэтика превращается в «игру в бисер», где приоритет отдаётся маргинальным дилеммам в ущерб практическим достижениям. Клиническая медицина — это ремесло, осваиваемое через опыт и постоянное взаимодействие с человеческим страданием, и именно врачи, ежедневно спасающие жизни, должны устанавливать этические стандарты, а не теоретики, не несущие прямой ответственности за судьбы пациентов. Избыточное регулирование тормозит развитие регенеративной медицины, клеточных и генно-инженерных продуктов, что может стоить жизни тысячам больных. Настало время пересмотреть роль биоэтиков и передать полномочия по определению этических норм практикующим специалистам, что позволит ускорить трансляцию инноваций без снижения безопасности. Данный тезис базируется на статье в Biogerontology, где авторы обосновывают необходимость дебюрократизации этического регулирования в трансляционной медицине.

ТРОМБОЦИТАРНО-ОБОГАЩЁННАЯ ПЛАЗМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА АШЕРМАНА И ТОНКОГО ЭНДОМЕТРИЯ: ОТ КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ К СТАНДАРТИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Пульвер Н.А.[1,2,3*], Пульвер А.Ю.[1,2], Полтавцева Р.А.[1], Павлович С.В.[1], Силачев Д.Н.[1], Емельянова М.А.[3]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова
117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
[2] Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко
394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
[3] Воронежский государственный технический университет
394006, Воронеж, ул. 20-летия Октября, д. 84

*e-mail: elektronika10@yandex.ru

Ключевые слова: тромбоцитарно-обогащённая плазма, синдром Ашермана, эндометрий, бесплодие, факторы роста

Тромбоцитарно-обогащённая плазма (ТОП) и её производное — тромбоцитарный лизат (ТЛ) — на протяжении 30 лет применяются в регенеративной медицине как богатейший источник факторов роста (ФР), цитокинов и сигнальных молекул, стимулирующих пролиферацию, миграцию и дифференцировку клеток. В отличие от сывороток животного происхождения, ТОП/ТЛ обладают рядом преимуществ: отсутствие риска ксеногенной контаминации, более высокая эффективность по сравнению с рекомбинантными ФР и соответствие принципам GMP. Однако состав ТОП/ТЛ вариабелен в зависимости от донора, что требует стандартизации и характеризации (определение концентрации ключевых молекул, тестирование на инфекционные маркеры).

В акушерстве-гинекологии ТОП нашла применение для лечения синдрома Ашермана (внутриматочные синехии) и тонкого эндометрия — состояний, приводящих к бесплодию и неэффективности ЭКО. *In vitro* ТОП усиливает пролиферацию и миграцию эндометриальных стромальных фибробластов, мезенхимальных стволовых клеток и клеток Исикавы. На животных моделях внутриматочная инфузия ТОП улучшала морфологию эндометрия, снижала фиброз и повышала частоту беременности.

Ключевые клинические исследования: в пилотном исследовании у пациенток с тонким эндометрием (<7 мм) внутриматочная инфузия ТОП позволила достичь целевой толщины у большинства; в протоколе гистероскопической инстилляции ТОП в субэндометрий у 24 из 32 пациенток (75%) достигнута толщина ≥7 мм, а у 12 из них наступила клиническая беременность. Эти результаты демонстрируют потенциал ТОП как эффективного и безопасного метода подготовки эндометрия к ЭКО.

Для улучшения механических свойств и пролонгированного высвобождения ФР ТОП/ТЛ комбинируют с биополимерами (коллаген, фибрин, гиалуроновая кислота), создавая гидрогели и трёхмерные скаффолды с регулируемой деградацией. Перспективными направлениями остаются стандартизация протоколов получения ТОП/ТЛ, характеризация индивидуальных партий и разработка биодеградируемых конструкций для адресной доставки ФР. Таким образом, ТОП-терапия является многообещающим инструментом регенеративной гинекологии, требующим дальнейших рандомизированных исследований и внедрения стандартов качества.

Работа выполнена по государственному заданию Минздрава РФ (№ АААА-А20-120022790039-1).

ГЕНЕТИЧЕСКИ КОДИРУЕМЫЕ СЕНСОРЫ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОК КАК ПЛАТФОРМА ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ОЦЕНКИ И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА КЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

Путляева Л.В.*, Кулебякин К.Ю.

Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10

*e-mail: putlyaevalv@my.msu.ru

Ключевые слова: эпигенетика, сенсоры, флуоресцентная микроскопия, мезенхимальные стволовые клетки

Прижизненный мониторинг эпигенетического состояния клеток представляет собой одну из наиболее острых нерешенных задач регенеративной медицины. Существующие методы оценки хроматинового ландшафта, включая ChIP-seq, CUT&Tag и масс-спектрометрию гистонов, требуют разрушения образца, что исключает возможность динамического наблюдения за анализируемыми клетками. Альтернативный подход, основанный на применении генетически кодируемых флуоресцентных сенсоров, позволяет преодолеть это ограничение. Принцип работы таких сенсоров заключается в специфическом связывании ридерного домена с целевой гистоновой модификацией и последующей визуализации связывания с помощью флуоресцентного белка в живых клетках. Ключевое преимущество данной методологии — модульность, позволяющая адаптировать инструментарий под широкий спектр задач регенеративной медицины путем подбора домена, специфичного к релевантной мишени. Оценка стабильности и безопасности клеточного продукта требует детекции маркеров репрессированного хроматина, таких как H3K9me3 и H3K27me3, тогда как контроль текущей транскрипционной активности и жизнеспособности клеток, достигается визуализацией меток активного хроматина: H3K9ac, H3K27ac и H3K4me1. Кроме того, применение доменов к модификациям, ассоциированным с повреждением ДНК и клеточным старением, открывает возможность доклинической оценки безопасности протоколов экспансии и репрограммирования.

Экспериментально установлено, что сенсоры данного типа не нарушают дифференцировочный потенциал стволовых клеток и позволяют детектировать расхождение клеточных траекторий на ранних этапах, предшествующих появлению морфологических маркеров зрелости. Кроме того, платформа обеспечивает выявление соединений, влияющих на перепрограммирование хроматина, что имеет принципиальное значение для высокопроизводительного скрининга фармакологических агентов. Таким образом, модульная система ридерных доменов представляет собой универсальную платформу для неинвазивной паспортизации живых клеток, отвечающую ключевым запросам регенеративной медицины — безопасности, прогнозируемости и стандартизации клеточных продуктов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 25-75-30005.

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧКИ У КРЫС

Пуха Е.Ю.[1,2]*, Круглов Д.Н.[1], Грудинин Н.В.[1], Богданов В.К.[1], Кирсанова Л.А.[1], Никольская А.О.[1], Саломатина Л.А.[1], Пономарева А,С.[1], Басок Ю.Б.[1]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова
123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1

[2] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*e-mail: puha.elizaveta@yandex.ru

Ключевые слова: ишемически-реперфузионное повреждение, почка, мезенхимальные стромальные клетки, фиброз

Ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) почки развивается при ряде критических состояний и операций, включая трансплантации. Оно приводит к острому нарушению функции органа и структурному изменению ткани. В связи с этим актуальна разработка регенеративных методов с использованием клеточных технологий, направленных на снижение степени ИРП.

Цель работы — оценить влияние аллогенных МСК жировой ткани (МСК ЖТ) на функциональные и морфологические последствия ИРП единственной почки у крыс. Самцам крыс Wistar (n = 6) моделировали 75-минутную тепловую ишемию левой почки, затем восстанавливали кровоток и выполняли контралатеральную нефрэктомию. В эксперименте животных распределили по группам — с введением МСК и без терапии. МСК ЖТ, с подтверждённой мультипотентностью (адипо-, хондро-, остеогенез), однократно вводили в нижнюю полую вену в дозе 1×10^6 клеток в 1 мл бессывороточной среды. Функцию почек оценивали по уровням мочевины и креатинина в сыворотке крови; гистологическое исследование материала выполняли через 35 суток с окрашиванием гематоксилином-эозином и по методу Массону.

На 3-и сутки содержание мочевины и креатинина в группе МСК составило 6,32 ± 2,57 и 65,50 ± 22,77 мкмоль/л, тогда как без клеточной терапии — 23,84 ± 1,49 и 232,75 ± 38,85 мкмоль/л. К 35-м суткам значения составили 8,19 ± 0,96 и 64,60 ± 4,38 мкмоль/л в группе МСК, 8,8 6 ± 2,18 и 61,15 ± 7,57 мкмоль/л — в контрольной группе. Введение клеток переносилось удовлетворительно. У животных без терапии выявлялись атрофия канальцев, очаговое воспаление, перитубулярный и периваскулярный фиброз. На фоне введения МСК отмечались сохранение архитектоники почечной ткани, менее выраженные канальцевые изменения, гиперклеточность эпителия канальцев и уменьшение фиброзных изменений, вплоть до их отсутствия в отдельных образцах.

Таким образом, однократное введение МСК ЖТ способствовало ограничению раннего функционального повреждения почки и менее выраженным постишемическим морфологическим изменениям. Полученные данные подтверждают антифибротический потенциал МСК ЖТ при экспериментальном ИРП почки.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛЯРНО РЕМИНЕРАЛИЗОВАННЫХ КСЕНОГЕННЫХ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗИРОВАННЫХ МАТРИКСОВ НА ОСНОВЕ КОЛЛАГЕНА И ЭЛАСТИНА ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ: ОЦЕНКА МЕХАНИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ *IN VITRO* И *IN VIVO*

Пятина К.В.[1,2*], Петрова С.А.[3], Звягина А.И.[1,2], Смирнов И.В.[2], Смирнова П.В.[1,2], Минайчев В.В.[1], Тетерина А.Ю.[2], Фадеева И.С.[1]

[1] Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН
142290, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, д. 3
[2] Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова РАН
119334, Москва, Ленинский пр-т, д. 49
[3] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8
*e-mail: kirapyatina01@gmail.com

Ключевые слова: направленная регенерация тканей, децеллюляризация, биосовместимость, кальций-фосфатные соединения, ангиогенез

Барьерные мембраны (БМ) для направленной регенерации тканей в челюстно-лицевой хирургии должны сочетать механическую прочность, остеоиндуктивный потенциал и поддержку васкуляризации десны. Существующие БМ лишь частично удовлетворяют этим требованиям. Перспективно создание композитных БМ на основе децеллюляризированного ксеногенного внеклеточного матрикса (ВКМ). В работе разработана полярная двухслойная конструкция, состоящая из коллагенового слоя с односторонним кальций-фосфатным (КФС) покрытием для остеоиндукции и регенерации кости, и эластинового слоя — для ангиогенеза и регенерации десны. Проведена оценка цитотоксичности *in vitro* и биосовместимости *in vivo*.

Коллагеновые матриксы получали из бычьего перикарда обработкой дезоксихолатом натрия (ДХНм) или гипотоническим шоком (ГШ). Эластиновые — из перикарда и аорты быка и аорты свиньи автоклавированием (Авт) или щелочным гидролизом (NaOH). Децеллюляризацию оценивали морфогистохимически и по остаточной ДНК. Механические свойства исследовали при одноосном растяжении. Цитотоксичность после обработок и покрытия КФС оценивали прямым контактом с клетками L-929 (резазуриновый тест, 24 и 96 ч). Биосовместимость оценивали при подкожной имплантации крысам (3, 8 и 13 недель). ДХНм импрегнировали дикальцийфосфат дигидратом (ДКФД) и октакальций фосфатом (ОКФ) осаждением в растворе, слой подтверждали СЭМ, микроКТ и гистологически.

ДХНм сохранял структуру ВКМ, ГШ разрыхлял коллагеновые волокна и оставлял клетки в толще матрикса. Авт сохраняло структуру эластинового ВКМ, а NaOH повреждал эластические волокна. Авт и NaOH снижали механическую прочность эластиновых ВКМ, а ДХНм сохранял прочность матрикса. Все матриксы не были цитотоксичны *in vitro*. *In vivo* матриксы после ДХНм репопулировались без воспаления, в то время как ГШ вызывал воспаление и раннюю резорбцию. Эластиновые ВКМ из перикарда показали выраженный ангиогененый эффект и отсутствие минерализации, аортальные ВКМ кальцифицировались уже с 3-й недели. После покрытия ДХНм с ДКФД снижали жизнеспособность к 96 ч до 21,7 ± 3,0%, с ОКФ — до 71,4 ± 4,0%. Так, предпочтительным является использование коллагенового ВКМ после обработки ДХН с ОКФ-слоем и эластинового ВКМ из перикарда.

Работа выполнена при поддержке РНФ (№ 24-73-10208 https://rscf.ru/project/24-73-10208/).

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

РОЛЬ СУЛЬФАТА ЦИНКА В РЕГУЛЯЦИИ ГЕНОВ *LAMA3* И РЕГЕНЕРАТИВНОМ ПОТЕНЦИАЛЕ КЕРАТИНОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

Рабданова Н.П.[1*], Токтохоева Л.Н.[1], Намсарайн С.Г.[1,2], Ибрагим Н.[3], Лубсандоржиева Т.Б.[1], Цыбденова А.П.[1], Капустина Ю.А.[1], Дашинимаев Э.Б.[1,3], Балханов Ю.С.[2], Цырендугарова Э.О.[2]

[1] Бурятский государственный университет имени Доржи Банзарова
670000, Улан-Удэ, ул. Смолина, д. 24а
[2] ООО «ШЭНЭСКИН»
670034, Улан-Удэ, ул. Хахалова, д. 12а
[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6

*e-mail: nrabdanova@list.ru

Ключевые слова: сульфат цинка, гены ламининов, кератиноциты, регенерация, экспрессия генов

Ламинины — крупные гетеротримерные гликопротеины внеклеточного матрикса, являющиеся ключевыми компонентами базальной мембраны кожи. Гены семейства *LAMA* кодируют α-цепи ламининов; в кератиноцитах наиболее значимы *LAMA3* и *LAMB3*. Ламинин 332 — основной адгезивный лиганд стратифицированного эпителия, важный для адгезии, миграции и пролиферации кератиноцитов в процессе реэпителизации ран. Сульфат цинка ($ZnSO_4$) давно применяется в дерматологии для заживления ран. Цинк является кофактором более 1000 ферментов, включая металлопротеиназы, полимеразы и Zn-зависимые гистоновые ацетилтрансферазы (HAT) и деацетилазы (HDAC), что указывает на его роль в эпигенетической регуляции. Однако механизм влияния $ZnSO_4$ на экспрессию генов *LAMA* остаётся малоизученным.

В ходе эксперимента было показано, что $ZnSO_4$ в концентрации 100 мкМ вызывает максимальный стимулирующий эффект: пролиферативная активность клеток возрастает на 17% относительно контроля, тогда как при 200 мкМ наблюдается снижение на 20%, что согласуется с данными о цитотоксичности высоких доз цинка. Анализ экспрессии генов выявил избирательную чувствительность: уровень мРНК LAMB3 достоверно повышается в 1,8 раза при 100 мкМ, тогда как экспрессия *LAMA3* и *LAMB3* остаётся неизменной во всём диапазоне концентраций.

Полученные данные согласуются с известной регуляцией генов ламинина-332 (*LAMA3*, *LAMB3*) через общие AP-1 элементы в промоторах. Сульфат цинка в концентрации 100 мкМ оказывает дозозависимое стимулирующее действие на пролиферацию кератиноцитов HaCaT и избирательно активирует транскрипцию гена *LAMB3*, входящего в состав ламинина 332, не влияя на гены α-цепей (*LAMA3*, *LAMB3*). Это открывает перспективы использования $ZnSO_4$ в биоматериалах для направленной регуляции регенеративного потенциала кератиноцитов через модуляцию экспрессии компонентов базальной мембраны. Дальнейшие исследования будут направлены на изучение эффектов в моделях ран *in vivo*, а также на оценку комбинированного действия $ZnSO_4$ с другими стимуляторами экспрессии.

ТРОПИЗМ РЕКОМБИНАНТНЫХ AAV К КЕРАТОЦИТАМ РОГОВИЦЫ: ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ВЕКТОРА ДЛЯ АНТИФИБРОТИЧЕСКОЙ ГЕННОЙ ТЕРАПИИ

Раднаева А.В.[1*], Ганеева И.А.[1], Егорова А.Е.[1], Еремичев Р.Ю.[1,2], Макаревич П.И.[1,2]

[1] Лаборатория медицинской биоинженерии, Центр регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10
[2] Лаборатория молекулярной эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова
121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

*e-mail: arina.radnaeva05@gmail.com

Ключевые слова: генная терапия, фиброз роговицы, векторная доставка, аденоассоциированный вирус

Механическое или химическое повреждения роговицы сопровождаются развитием фиброза и помутнения, которые могут привести к необратимой потере зрения. Патологии роговицы занимают четвертое место среди всех причин слепоты, уступая лишь катаракте, глаукоме и возрастным макулярным дегенерациям, при этом ежегодно в трансплантации роговицы нуждаются миллионы пациентов. Кератопластика имеет ряд ограничений, такие как дефицит донорского материала, риск иммунологического отторжения трансплантата, развитие послеоперационных осложнений. В данном исследовании предлагается разработка альтернативного метода, отличающегося минимальной инвазивностью и высокой таргетностью.

Генная терапия на основе рекомбинантных аденоассоциированных вирусов (AAV) обеспечивает локальную и пролонгированную доставку таких терапевтических генов, как гены ингибиторов фиброза или антиангиогенных факторов. Для успешной реализации данной стратегии необходимо правильно подобрать серотип AAV, обладающего выраженным тропизмом к кератоцитам стромы роговицы. В контексте офтальмологических исследований многие серотипы AAV уже были исследованы, однако данные об их эффективности в отношении кератоцитов человека еще остаются фрагментарными, особенно о новых биоинженерных вариантах, таких как AAV 7m8.

В нашем исследовании в рамках *in vitro* экспериментов была проведена трансдукция клеточных пластов, полученных из первичных кератоцитов человека, рекомбинантными серотипами AAV DJ, 5, 8 и 9, несущими ген флуоресцентного красного белка Tomato в качестве репортерного трансгена. Эффективность трансдукции оценивалась с помощью флуоресцентной микроскопии и проточной цитометрии через 72 часа после нанесения вирусных частиц на клеточные пласты.

Наиболее выраженную эффективность продемонстрировали AAV DJ и AAV5, составившую 34,1% и 10,6% Tomato-положительных клеток соответственно. Были также проведены дополнительные эксперименты с трансдукцией серотипом 7m8, эффективность которой достигала 70% кератоцитов. В условиях *in vitro* серотип 7m8 обладает наиболее выраженным тропизмом к клеткам стромы роговицы. Дальнейшие задачи нашего исследования включают валидацию результатов *in vitro*, на модели механического повреждения и щелочного ожога роговицы.

РЕГУЛИРОВАНИЕ АНГИОГЕНЕЗА СЕНЕСЦЕНТНЫМИ МСК: ПРЯМОЕ СОКУЛЬТИВИРОВАНИЕ, СЕКРЕТОМ И ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС

Ратушный А.Ю.*, Ездакова М.И., Матвеева Д.К., Каширина Д.Н., Буравкова Л.Б.

Институт медико-биологических проблем РАН
123007, Москва, Хорошевское ш., д. 76а
*e-mail: Ratushkin@mail.ru

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки (МСК), эндотелий, клеточное старение

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) являются ближайшими соседями эндотелиальных клеток (ЭК). Нарушение их взаимодействия значимо для возраст-ассоциированной сосудистой патологии.

Цель исследования заключается в изучении влияния сенесцентных МСК на ангиогенез и функциональное состояние ЭК через прямое взаимодействие, секретом и внеклеточный матрикс (ВКМ).

Старение МСК индуцировали длительным культивированием и стрессом. В работе использовали сокультивирование МСК–ЭК, обработку ЭК кондиционированной средой (КС) и высевание ЭК на бесклеточный ВКМ. Ангиогенную активность КС оценивали на хорион-аллантоисной мембране (CAM) *in ovo*, в матригеле и в миграционном тесте. В последующих исследованиях изучали влияние сенесцентных МСК на ЭК через прямое сокультивирование, секретом и ВКМ.

КС сенесцентных МСК достоверно снижала ангиогенный ответ в CAM-тесте *in ovo* (уменьшение числа сосудов уже через 24 ч), тогда как количество тубулярных структур и миграция ЭК значимо не изменялись. Сенесцентные МСК выделяли провоспалительный секретом, но, что интересно, ключевой фактор ангиогенеза (VEGF) оставался в неизменном количестве. Далее мы сосредоточились на влиянии сенесцентных МСК на ЭК. При сокультивировании отмечено снижение пролиферации и миграции ЭК, повышение экспрессии генов, ассоциированных с воспалением и арестом клеточного цикла, а также ряд других изменений. Воздействие секретома воспроизводило лишь часть этих эффектов. Дальнейшие исследования показали, что сенесцентный ВКМ даже без живых МСК также может оказывать значимое влияние на ЭК.

Работа выполнена при поддержке грантов РНФ (№ 21-75-10117 и № 24-25-00231).

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКЗОСОМ НЕЙРАЛЬНЫХ И МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ ОТДАЛЕННЫХ ПОСТРАДИАЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ МОЖЕТ ОПРЕДЕЛЯТЬСЯ СОСТАВОМ ИХ МИКРОРНК

Ратушняк М.Г.*, Губани Д.Ф., Жирник А.С., Шапошникова Д.А., Москалева Е.Ю.

Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1
*e-mail: moskalevaey@mail.ru

Ключевые слова: экзосомы, нейральные стволовые клетки, мезенхимальные стволовые клетки, микроРНК

Лучевая терапия опухолей мозга и метастазов в головной мозг часто сопровождается осложнениями в виде развития нейровоспаления и обусловленных им когнитивных нарушений. Перспективным подходом в стимуляции регенерации пострадиационных повреждений мозга может быть использование экзосом (Экз), секретируемых стволовыми клетками (СК). Ранее мы показали, что использование Экз, секретируемых нейральными (НСК) и мезенхимальными (МСК) СК из жировой ткани мыши *in vitro* позволяет повысить выживаемость облученных НСК. Однако *in vivo* предотвращение отдалённых когнитивных нарушений при интраназальном введении мышам Экз СК после γ-облучения головы было обнаружено только при использовании Экз НСК. В биологической активности Экз важную роль играют транспортируемые ими микроРНК (miR). В связи с этим целью работы явился анализ miR в составе Экз, секретируемых культивируемыми НСК и МСК мышей C57Bl/6.

Экз выделяли из культуральной среды СК с использованием ПЭГ и характеризовали по размеру, определяемому с помощью динамического светорассеяния, и по экспрессии антигенов CD9, CD63 и TSG101, оцениваемой с помощью проточной цитометрии. Размер экзосом составлял 60 — 120 нм, указанные антигены присутствовали, биологическая активность экзосом, оцениваемая по способности повышать выживаемость облученных в дозе 1 Гр НСК и снижать уровень апоптоза этих клеток, была высокой. Подготовка библиотек и секвенирование miR проводились ООО «Геноаналитика».

В Экз НСК и МСК обнаружен близкий по составу набор miR, уровень экспрессии которых значительно различался. В Экз НСК и МСК с уровнем прочтения свыше 20 обнаружено 132 и 118 типов miR соответственно. В Экз НСК содержание miR-335-5p, -184-3p, -362-3p, -342-3p, -6540-5p, -6240, -215-5p, -488-3p, -335-3p, -92b-3p, -296-3p и -181d-5p превышало их содержание в МСК в 20 — 95 раз. В Экз МСК в 12 — 49 раз более высоким было содержание miR-21a-5p, -143-3p, -541-5p и -99b-3p, а обнаруженные в НСК miR-23a-3p, -298-5p, -503-5p, -503-3p и -344f-3p отсутствовали. Уровень экспрессии miR-124 в ЭкзНСК был невысоким, но в 2 раза выше, чем в Экз МСК. Различия в биологической активности Экз НСК и МСК *in vivo* в значительной степени определяются разным уровнем экспрессии miR и частично опосредованы регуляцией активности микроглии.

Работа выполнена при поддержке НИЦ «Курчатовский институт».

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГЕНЕРАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ МАТРИКС-СВЯЗАННЫХ И МАЛЫХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ МСК: ДАННЫЕ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ПРОТЕОМИКИ

Ревокатова Д.П.[1]*, Ключерев Т.О.[1], Шендер В.О.[2,3], Арапиди Г.П.[2,3,4], Кошелева Н.В.[1], Тимашев П.С.[1]

[1] Институт регенеративной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
[2] Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина
119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1, корп. 3
[3] Государственный научный центр Российской Федерации Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН
117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10

[4] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9
*e-mail: revokatova.d@gmail.com

Ключевые слова: протеом, везикулы, МСК, регенеративная медицина, иммуномодуляция

Внеклеточные везикулы мезенхимных стромальных клеток (МСК) рассматриваются как перспективный инструмент для регенеративной медицины. Целью работы было сравнить протеомный состав и потенциальные регенеративные функции малых внеклеточных везикул (мВВ) и матрикс-связанных везикул (МСВ), полученных от МСК пуповины, жировой ткани, десны и пульпы зуба. Везикулы характеризовали методами ТЭМ, динамического светорассеяния и вестерн-блоттинга, а протеомный состав исследовали методом LC–MS/MS с последующим PCA, GO- и STRING-анализом.

Было идентифицировано 6657 белков, из которых 3644 (54,7%) присутствовали в обеих популяциях, 999 (15,0%) выявлялись только в МСВ и 2014 (30,3%) — только в мВВ. PCA и иерархическая кластеризация показали, что протеомный профиль в большей степени определяется типом везикул, чем тканевым источником МСК или донором. мВВ были обогащены функциональными категориями, связанными с организацией и ремоделированием внеклеточного матрикса (ВКМ), ангиогенезом, миграцией, заживлением ран и пролиферацией. Среди характерных белков выявлены FN1, COL1A1, DCN, HSPG2, LOXL2, AGRN, MMP2 и TIMP2. Для МСВ было характерно обогащение белками, связанными с иммунным ответом, внутриклеточным транспортом и митохондриальным энергетическим метаболизмом, включая процессы окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ. STRING-анализ выявил в МСВ выраженный митохондриальный кластер, а также функциональные модули интегринов и аннексинов.

Несмотря на сравнительно небольшое влияние тканевого источника на общий протеом, были выявлены некоторые различия: мВВ МСК пуповины характеризовались повышенным содержанием TGF-βI и ряда интегринов, мВВ МСК десны — MMP1, а мВВ МСК жировой ткани — PDGFRB и ITGA7.

Полученные данные показывают, что мВВ и МСВ представляют функционально различающиеся популяции внеклеточных везикул с различным потенциальным вкладом в регенеративные процессы. Для мВВ преимущественно характерны белки, связанные с ремоделированием ВКМ, ангиогенезом и миграцией клеток, тогда как МСВ обогащены белками, ассоциированными с регуляцией иммунного ответа и митохондриальным метаболизмом.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ по грантовому соглашению № 075–15-2024-640 (Сеченовский Университет).

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК И ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ПОЧКИ

Ремезова А.Н.[1*], Муравьев А.Н.[1,2], Орлова Н.В.[1], Иванова Я.Г.[1], Юдинцева Н.М.[3]

[1] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4
[2] Санкт-Петербургский медико-социальный институт
195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72а
[3] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4
*e-mail: ani199520@yandex.ru

Ключевые слова: мезенхимные стромальные клетки, внеклеточные везикулы, туберкулез почки

Мезенхимные стромальные клетки (МСК) и их секретом по-прежнему являются объектом интенсивных исследований в области регенеративной медицины благодаря их регенераторному, противовоспалительному и иммуномодулирующему потенциалу.

Целью работы явилось обосновать возможность применения МСК и внеклеточных везикул (МСК-ВВ) в лечении экспериментального туберкулеза почки.

Для моделирования туберкулеза (ТБ) использовался штамм *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv и 5582 генотипа Beijing. Инокуляция инфекта осуществлялась в корковый слой паренхимы нижнего полюса левой почки. Развитие ТБ подтверждали с помощью диаскинтеста через 14 дней от заражения. Противотуберкулезную

терапию (с учетом чувствительности штамма) начинали на 18-й день после заражения. МСК и МСК-ВВ вводили через 2 месяца от начала лечения. Забор крови для биохимической оценки белковых маркеров проводили трижды: исходно, через 18 дней после заражения и по завершении курса терапии (3,5 месяца). Микроскопическое и морфометрическое исследование проводили на срезах почек через 4 месяца от начала эксперимента.

Через месяц после трансплантации МСК снизился уровень воспалительной реакции, уменьшилась площадь специфического воспаления и отмечено формирование зрелой соединительной ткани, что свидетельствует об активации репаративной реакции. Внутривенное введение МСК-ВВ увеличивает концентрацию противовоспалительных цитокинов, что способствует снижению уровня воспалительного ответа и тяжести поражения почек.

В двух сериях экспериментов изучена эффективность применения МСК и МСК-ВВ в комплексной терапии ТБ почек, вызванного штаммами микобактерий с различной чувствительностью. Установлено, что участие МСК в этиотропной терапии привело к снижению распространенности специфического воспаления в почках, уменьшению его активности и к ускорению репаративной реакции с формированием зрелой соединительной ткани.

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ И КРИОХРАНЕНИЯ НА СУПРЕССИВНУЮ АКТИВНОСТЬ ИНДУЦИРОВАННЫХ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК

Ржанова Л.А.[1*], Кузьменко Е.В.[1], Воротеляк Е.А.[1,2], Моргун Е.И.[1]

[1] Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26
[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1

*e-mail: 930392@gmail.com

Ключевые слова: Т-регуляторные клетки (Treг), иммуносупрессивный тест, индекс супрессии, криоконсервация

Оценка иммуносупрессивного потенциала индуцированных регуляторных Т-клеток (Treг) — ключевой этап при разработке клеточных продуктов для регенеративной медицины и клеточной терапии. Проведён комплексный анализ активности Treг на 7, 14, 21-е сутки культивирования, а также после криохранения. Пролиферацию $CD4^+$ Т-клеток, меченных CFSE, оценивали по трём гейтам при помощи метода проточной цитометрии: все клетки (G0–G4), пролиферирующие (G1–G4) и непролиферирующие (G0). Статистический анализ данных был выполнен методом ANOVA с пост-тестом Тьюки. EC50 определяли путём нелинейной регрессии по логарифмической кривой как соотношение CD4:Treг, при котором достигается 50% супрессии.

Максимальная супрессия $CD4^+$ Т-клеток отмечена под влиянием Treг на 7 сутки культивирования (ИС при 1:1 = 78,47 ± 12,31%, EC50 = 2,36:1, R^2 = 0,9977) и на 14-е сутки (ИС = 68,06 ± 1,86%, EC50 = 3,70:1, R^2 = 0,9861) Treг. Treг на 21 сутки демонстрировали резкое падение супрессивной активности (ИС = 27,04 ± 0,83%, EC50 > 8:1). Также показано, что криоконсервация снижает супрессивную способность Treг (ИС = 30,66 ± 13,84%, EC50 > 8:1) и нарушает дозозависимость. По гейту пролиферирующих клеток ИС не превышал 20,96% во всех группах, а на поздних сроках и после заморозки становился околонулевым или отрицательным, показывая, что Treг не блокируют митоз уже активированных клеток. По гейту непролиферирующих клеток ИС высок у 7- (84,42 ± 4,66%) и 14-суточных (57,30 ± 7,36%) Treг, частично сохраняясь и у 21-суточных.

Таким образом, оптимальное временное окно применения Treг — 7–14 суток культивирования, обеспечивающее высокую иммуносупрессивную активность и дозозависимый эффект. Полученные данные указывают на то, что супрессивный эффект в наибольшей степени реализуется на стадии, предшествующей активному делению клеток: Treг преимущественно влияют на выживаемость непролиферирующих клеток (G0) и/или препятствуют их вступлению в первый цикл деления, тогда как на уже пролиферирующие пулы эффект выражен значительно слабее. Многопараметрический анализ необходим для объективной оценки Treг-продуктов, поскольку интегральный параметр маскирует разнонаправленные эффекты на разные субпопуляции.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2025-464 от 29.05.2025).

КУРИНЫЙ ЭМБРИОН: ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ МОДЕЛИ ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Ржепаковский И.В.*, Писков С.И., Тимченко Л.Д., Сизоненко М.Н., Шахбанов М.Ш., Аванесян С.С.

Северо-Кавказский федеральный университет
355017, Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1

*e-mail: 78igorr@mail.ru

Ключевые слова: куриный эмбрион, животная модель, тканевые реакции, рентгеновская микротомография

Куриный эмбрион (КЭ) давно стал доступным инструментом для проведения медико-биологических исследований. Он не подвержен влиянию метаболизма материнского организма, экономически выгоден, имеет короткий период инкубации, удобный размер и доступен для большого количества методов экспериментальных манипуляций (DOI:10.3390/app131910642). За последние 5 лет нами проводились исследования в двух основных направлениях с целью расширить область использования КЭ в качестве животной модели и облегчить получение достоверных результатов. Первое это совершенствование методических приемов визуализации сосудистой системы внеэмбриональных тканей КЭ. Второе — совершенствование методических приемов визуализации органов и тканей самого КЭ в процессе эмбриогенеза. При этом использовались одновременно несколько методов, в том числе макроскопия, гистологические исследования и компьютерная микротомография (микроКТ). Это позволило описать и рассчитать морфологические изменения в органах и тканях. Важным аспектом было применение программного обеспечения, которое позволяет не только качественно визуализировать результаты и сделать их максимально наглядными, но и дать исследователю большой массив расчетных данных. Разработанные принципы рентген-контрастирования, 3D-визуализации с высоким разрешением костных и мягких тканей КЭ, принципы идентификации микроКТ изображений в морфогенезе расширяют его возможности как биологической модели. Новые анатомические данные, полученные посредством микроКТ позволяют использовать КЭ как универсальную платформу для изучения скорости закладки и дифференцировки систем органов (10.1371/journal.pone.0310426, 10.1371/journal.pone.0333995). Методические подходы успешно применены при изучении биосовместимости TiO2, коллагеновых матриксов, матриц на основе бактериальной целлюлозы и различных наночастиц (10.1016/j.ijbiomac.2023.128369; 10.1016/j.tsf.2024.140420; 10.1016/j.ijbiomac.2025.139768; 10.48309/jmpcr.2025.490259.1512). В целом нами получены как фундаментальные результаты открывающие значительные перспективы использования КЭ как животной модели на различных этапах эмбриогенеза, так и прикладные данные, связанные с внедрением полученных методических подходов в регенеративную медицину.

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРОСМОТИЧЕСКОГО СТРЕССА НА ПРОДУКЦИЮ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ МЕЗЕНХИМНЫМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Ризванов А.А.*, Сыромятникова В.Ю., Соловьева В.В.

Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18

*e-mail: rizvanov@gmail.com

Ключевые слова: внеклеточные везикулы, мезенхимные стволовые клетки, гиперосмотический стресс

Терапевтический потенциал внеклеточных везикул мезенхимных стволовых клеток (ВВ-МСК) подтверждён многочисленными исследованиями, однако их клиническое применение ограничено низким уровнем естественной секреции. Разработка доступных и масштабируемых методов индукции продукции ВВ является актуальной задачей регенеративной медицины. Перспективным подходом является использование гиперосмотического стресса, который создает разницу осмотического давления между внутриклеточной и внеклеточной средой, запуская процесс блеббинга клеточной мембраны и последующее отшнуривание мембранных везикул. Целью работы является сравнительный анализ выхода ВВ-МСК, полученных естественным путём и с использованием гиперосмотического буфера.

Для индукции везикуляции клетки МСК-ЖТ обрабатывали гипотоническим, затем гиперосмотическим буфером (200 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 0,5 мМ $MgCl_2$, 0,75 мМ $CaCl_2$, 25 мМ HEPES, pH 7,4) в течение 13 ч. ВВ выделяли дифференциальным центрифугированием. Контроль — ВВ, секретируемые клетками в бессывороточной среде за то же время. Оценивали выход ВВ и содержание внутривезикулярного белка.

Выход ВВ в гиперосмотическом буфере был почти в 3 раза выше контроля, однако содержание общего белка в везикулах снижалось в 4,8 раза.

Таким образом, применение гиперосмотического буфера приводит к значительному увеличению числа ВВ, однако сопровождается снижением общего содержания белка в них, что указывает на возможное изменение качественного состава везикул и требует дополнительной оценки их биологической и терапевтической активности.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (проект № FZSM-2026-0022).

AAV-ОПОСРЕДОВАННАЯ ПЛАТФОРМА ДЛЯ СТИМУЛИРОВАНИЯ НЕЙРОРЕГЕНЕРАЦИИ И НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

Ризванов А.А.*, Тимофеева А.В., Мухамедшина Я.О.

Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18

*e-mail: rizvanov@gmail.com

Ключевые слова: AAV, нейрорегенерация, нейропротекция, GDNF, CNTF, VEGF, генная терапия

Нейродегенеративные заболевания и травматические повреждения центральной нервной системы (ЦНС) сопровождаются утратой нейронов и ограниченной способностью нервной ткани к восстановлению. Перспективным подходом является генная терапия на основе аденоассоциированных вирусов (AAV), способная обеспечивать длительную экспрессию терапевтических факторов. Целью работы являлась разработка модульной AAV-опосредованной платформы для стимуляции нейрорегенерации и нейропротекции.

В качестве экспериментальной реализации платформы были сконструированы векторы на основе AAV9, содержащие кодон-оптимизированные последовательности генов глиального нейротрофического фактора (GDNF), цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). После интраспинального введения крысам линии Wistar на 14-е сутки экспрессию целевых факторов оценивали методами иммунофлуоресцентного анализа и ПЦР в реальном времени.

В спинном мозге животных выявлена экспрессия белков GDNF, CNTF и VEGF. По данным количественной ПЦР уровень экспрессии GDNF и CNTF превышал контрольные значения более чем в 200 раз, а экспрессия мРНК VEGF — в 3,9 раза. Полученные результаты подтверждают принципиальную возможность эффективной доставки и экспрессии нейротрофических и ангиогенных факторов в ткани ЦНС с использованием AAV9.

Предложенная модульная стратегия позволяет рассматривать AAV-векторы как платформу для адаптации генотерапевтических конструкций к различным типам поражения ЦНС и комбинированного воздействия на механизмы нейропротекции и регенерации.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (проект № FZSM-2026-0022).

МИКРОРНК-200А ДЛЯ ТЕРАПИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ ПЕЧЕНИ

Родимова С.А.[1]*, Козлова В.А.[1,2], Бобров Н.В.[3], Щечкин И.Д.[1,2], Михайлова Л.В.[4], Козлов Д.С.[1,5], Зюзин М.В.[4], Загайнов В.Е.[1,6], Загайнова Е.В.[1,7], Кузнецова Д.С.[1,5]

[1] Научно-исследовательский институт биомедицинских технологий, Приволжский исследовательский медицинский университет
603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1
[2] Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
119991, Нижний Новгород, пр-т Гагарина, д. 23

[3] Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России
603000, Нижний Новгород, Нижне-Волжская наб., д. 2
[4] Национальный исследовательский университет ИТМО
191002, Санкт Петербург, Кронверкский пр., д. 49
[5] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
119991, Москва, Трубецкая, д. 8–2
[6] НИИ клинической онкологии – Нижегородский областной клинический онкологический диспансер
603093, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190
[7] Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины
имени академика Ю.М. Лопухина
119435, Малая Пироговская, д. 1а
*e-mail: srodimova123@gmail.com

Ключевые слова: микроРНК, патологии печени, регенерация печени, FLIM, мультифотонная микроскопия

Заболевания печени затрагивают более 2 млн людей ежегодно. При патологии снижается регенераторный потенциал печени, при этом недостаточно эффективных подходов для терапии острых и хронических патологий печени. При этом важно не только воздействие на патогенез заболевания, но и стимуляция собственного восстановления органа. Перспективным подходом для терапии патологии с одновременной стимуляцией регенерации печени является доставка микроРНК-200a, регулирующей ответ на окислительный и ЭПР-стресс. Для эффективной доставки в работе использовали наночастицы из полилактида (PLA), которые показали свою биосовместимость.

Эффективность PLA@микроРНК-200a оценивали на моделях острой печеночной патологии (ОПП, индукция парацетамол — 1 г/кг) и фиброза (инъекции CCl4, 8 недель) у крыс. Для ОПП — PLA@микроРНК-200a вводили за 21 час до 70% гепатэктомии (ГЭ); для фиброза — три дня проводили последовательные инъекции PLA-микроРНК-200a до 70% ГЭ. Мониторинг осуществляли на 0, 3 и 7-й дни регенерации с использованием методов морфологического и молекулярного анализа, и мультифотонной микроскопии, ГВГ и FLIM. Верификацию проводили с использованием стандартных гистологических методов и биохимического анализа крови.

Введение PLA@микроРНК-200a эффективно снижает дистрофические изменений в ткани и снижает степень фиброза (на 2 степени по Metavir). Показано увеличение значений FLIM параметров — a2 и a3 на 3-й день регенерации, что указывает на усиление интенсивности окислительного фосфорилирования и биосинтетических процессов и соответствует условиям эффективной регенерации. Молекулярный анализ показал увеличение пролиферативной активности гепатоцитов и активацию ответа на окислительный- и ЭПР-стресс. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности PLA-микроРНК-200a в качестве лекарственного препарата для терапии широкого спектра заболеваний печени в клинике.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 24-75-10007.

МЕХАНИЗМЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ОТДАЛЕННЫХ ПОСТРАДИАЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ МЫШЕЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗНЫХ ИНГИБИТОРОВ РЕЦЕПТОРА КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА 1

Родина А.В.*, Высоцкая О.В., Жирник А.С., Смирнова О.Г., Москалева Е.Ю.

Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1
*e-mail: Rodina_AV@nrcki.ru

Ключевые слова: нейрогенез, головной мозг, облучение, нейровоспаление, микроглия, ингибиторы CSF-1R

Нейрогенез играет важную роль в регенерации головного мозга и восстановлении когнитивных функций после его повреждения. Подавление нейрогенеза в отдаленный период после облучения обусловлено прямым повреждением нейральных прогениторных клеток, а также действием медиаторов нейровоспаления, обусловленного провоспалительной активацией клеток микроглии (МГ). Пролиферация и выживаемость МГ зависят от активации рецептора CSF-1 (CSF-1R). Поэтому снижение количества МГ перед облучением при использовании ингибиторов CSF-1R может предупредить развитие нейровоспаления и обеспечить восстановление нейрогенеза за счет пролиферации сохранившихся нейральных прогениторных клеток.

Цель работы — сравнение эффективности ингибиторов CSF-1R PLX3397, GW2580 и Дазатиниба на когнитивные функции мышей, показатели нейровоспаления и уровень нейрогенеза в гиппокампе через 2 месяца после γ-облучения (60Co) головы в дозе 8 Гр.

Содержание МГ (Iba+) и нейральных прогениторных клеток (Dcx+) в гиппокампе определяли с помощью ИГХ, экспрессию генов цитокинов — с помощью ОТ-ПЦР. Для анализа когнитивных функций использовали тест «распознавание нового объекта» (РНО).

Пероральное введение GW2580 (80 мг/кг) или PLX3397 (40 мг/кг) в течение недели до воздействия предупреждало повышение уровня активированной МГ, вызываемого облучением через 2 мес. Введение PLX3397 также снижало вызванную облучением повышенную экспрессию ФНО-α. При облучении мышей после действия дазатиниба (25 мг/кг) значимых изменений в уровне активированной МГ и уровне экспрессии цитокинов не было. Введение PLX3397 и дазатиниба, в отличие от GW2580, оказывало защитное действие на нейрогенез в гиппокампе, сниженный после облучения. Обнаруженное у мышей через 2 мес после облучения нарушение функции распознавания, у животных, получавших препараты, не регистрировалось.

Таким образом, введение животным препарата PLX3397 и Дазатиниба перед облучением позволяет сохранить нейрогенез в отдаленный период после воздействия и предотвратить нарушение эпизодической памяти. Подавление нейрогенеза у мышей, вызванное приемом GW2580, может привести к нарушению гиппокамп-зависимой памяти, что демонстрирует ограниченный нейропротекторный потенциал этого препарата.

Работа выполнена при поддержке НИЦ «Курчатовский институт».

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ АДИПОЦИТОВ, ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ИЗ МСК ЖИРОВОЙ ТКАНИ, ПРИ РЕМИССИИ И РЕЦИДИВЕ СД2Т: АНАЛИЗ БЕЛКОВЫХ МАРКЕРОВ

Росса В.А.[1,2]*, Агарёва М.Ю.[1,4], Вознесенская А.А.[3], Шестакова Е.А.[3], Синеокая М.С.[3], Парфёнова Е.В.[1,2], Шестакова М.В.[3], Стафеев Ю.С.[1]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова
121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а
[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1
[3] Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова
117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
[4] МИРЭА — Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова
119571, Москва, пр-т Вернадского, д. 86
*e-mail: rufinarossa@gmail.com

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, адипоциты, сахарный диабет

Бариатрическая хирургия (БХ) приводит к значительному снижению массы тела и улучшает чувствительность к инсулину у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2Т). Однако у части пациентов через 5 и более лет развивается рецидив заболевания. Прогениторные клетки жировой ткани определяют её способность к обновлению и адаптации. Мы предполагаем, что устойчивая ремиссия СД2Т после БХ ассоциирована с изменениями свойств мезенхимных стромальных клеток жировой ткани (МСК ЖТ) и их производных.

МСК ЖТ выделяли из подкожной жировой ткани пациентов через 5 лет после БХ с устойчивой ремиссией или рецидивом СД2Т, что было подтверждено антропометрическими и биохимическими измерениями. МСК дифференцировали в белые и бежевые адипоциты по стандартным протоколам. Уровни экспрессии белков HSL, pHSL-S563, PPARγ, GLUT4, FABP4 и UCP1 определяли методом вестерн-блоттинга.

В белых адипоцитах группы ремиссии показано повышение фосфорилирования HSL по сайту Ser563 по сравнению с рецидивом, при сохранении общего уровня HSL, что указывает на усиление гормон-чувствительной липолитической активности. Уровень PPARγ в группе ремиссии был значимо ниже как для белых, так и для бежевых адипоцитов, что может свидетельствовать о снижении адипогенного потенциала после БХ. В бежевых адипоцитах группы ремиссии содержание FABP4 повышено по сравнению с группой рецидива, что, вероятно, указывает на метаболическую перестройку бежевой жировой ткани в сторону окисления

жиров. Экспрессия GLUT4 снижена в группе ремиссии в обоих типах адипоцитов. Уровень UCP1 существенно не различался между группами.

Полученные данные позволяют предположить, что долгосрочная ремиссия СД2Т после БХ ассоциирована с подавлением адипогенеза МСК ЖТ, снижением захвата глюкозы в адипоцитах и активацией липолиза в адипоцитах, дифференцированных из МСК ЖТ. Повышение pHSL-S563 и FABP4, снижение PPARγ и GLUT4 в адипоцитах могут служить маркерами устойчивой ремиссии, тогда как обратный профиль ассоциирован с риском рецидива СД2Т после бариатрической хирургии.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-15-00365П.

ХАРАКТЕР ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ГЛИКОЛИЗА В РАЗВИВАЮЩЕМСЯ ЭПИДЕРМИСЕ МЫШИ ПРИ УСЛОВНОМ НОКАУТЕ HIF1A

Рубцов Д.Е.[1*], Коробейников В.Ю.[2,3], Юсина П.М.[1], Денисов Е.В.[2,4], Пантелеев А.А.[1,5]

[1] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1
[2] Научно-исследовательский институт онкологии,
Томский национальный исследовательский
медицинский центр РАН
634050, Томск, Кооперативный пер., д. 5
[3] Институт урологии и клинической онкологии,
Башкирский государственный медицинский университет
450083, Уфа, ул. Шафиева, д. 2
[4] Научно-исследовательский институт молекулярной и клеточной медицины,
Медицинский институт, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
[5] Институт хирургии им. А.В. Вишневского
115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

*e-mail: de.rubtsov@yandex.ru

Ключевые слова: HIF-1α, гипоксия, гликолиз, эпидермис, кератиноциты, эмбриональное развитие, scRNA-seq

HIF-1α является ключевым регулятором адаптации клеток к гипоксии и контролирует экспрессию генов, связанных с транспортом глюкозы и гликолизом. На стадиях E12.5–E14.5 происходит активное формирование (стратификация) эпидермиса эмбриона мыши, сопровождающееся перестройкой обменных процессов в кератиноцитах. Однако роль HIF-1α и градиентов кислорода в этих процессах остаётся неясной. Мы оценили, ведёт ли потеря HIF-1α преимущественно к изменениям экспрессии метаболических генов или также затрагивает гены, связанные с базальным фенотипом, пролиферацией и ранней дифференцировкой.

Исследование проводилось на эмбрионах мыши WT и с условным нокаутом Hif1a в Krt14-положительных клетках эпидермиса (KO) на стадиях развития E12.5 и E14.5. Результаты секвенирования РНК единичных клеток анализировались в Seurat. Для анализа экспрессии генов гликолиза использовались два набора генов, сформированные по разным принципам: в Reactome — по участию генных продуктов в реакциях гликолитического пути и в Gene Ontology — по функциональной принадлежности генов к гликолитическому процессу через глюкозо-6-фосфат. Интегральная оценка экспрессии рассчитывалась ранговым методом UCell.

Выделены базальная (с признаками ранней дифференцировки) и базально-пролиферирующая субпопуляции кератиноцитов. На E14.5 в объединённой выборке интегральная оценка экспрессии генов гликолиза была ниже в KO, чем в WT, для обоих наборов (δ Клиффа = 0,65 и 0,72). Общими для наборов были 13 генов. Для 19 из 23 генов второго набора средняя экспрессия была выше в WT. Гены гипоксического ответа экспрессировались в немногих клетках; для генов базального фенотипа, пролиферации и ранней дифференцировки общего повышения или снижения экспрессии не выявлено.

При условном нокауте *Hif1a* преимущественно снижалась экспрессия генов гликолиза. Для обоих различающихся по составу наборов генов интегральная оценка экспрессии на E14.5 была ниже в KO, чем в WT. Полученные результаты позволяют предположить, что в развивающемся эпидермисе HIF-1α участвует в поддержании экспрессии генов гликолиза, необходимой для нормального морфогенеза ткани в условиях гипоксии.

Работа поддержана внутренним грантом НИЦ «Курчатовский институт» № 1ф.2.1.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

КЕРАМИЧЕСКИЕ БИОМАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ БЕТА-ФОРМЫ ТРИКАЛЬЦИЙФОСФАТА ПОДАВЛЯЮТ TGF-β1-ИНДУЦИРОВАННУЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ ФИБРОБЛАСТОВ В МИОФИБРОБЛАСТЫ

Рудакова А.О.[1]*, Дьячкова У.Д.[1], Степанова Д.В.[1], Мурашко А.М.[2], Григорьева О.А.[1], Евдокимов П.В.[2], Ефименко А.Ю.[1]

[1] Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова Москва
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10.
[2] Химический факультет, Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

*e-mail: rudakovaao@my.msu.ru

Ключевые слова: фиброз, керамические биоматериалы, фибробласты кожи человека, миофибробласты, TGF-β1

Образование фиброзной капсулы вокруг керамического биоматериала для остеопластики при трансплантации остается важной клинической проблемой, так как это приводит к изолированию трансплантата и снижению его функциональных свойств. В процессе развития и прогрессирования фиброза важнейшим звеном является индуцированная трансформирующим фактором роста бета (TGF-β1) дифференцировка фибробластов в миофибробласты, а способность биоматериала подавлять данный процесс рассматривают как один из основных критериев для обоснования перспективности его применения в клинике. Поэтому целью данной работы стало оценить способность керамических биоматериалов на основе трикальцийфосфата влиять на процесс дифференцировки фибробластов в миофибробласты под действием TGF-β1. Для этого фибробласты кожи человека культивировали на образцах керамических биоматериалов, состоящих из бета-формы трикальцийфосфата β-$Ca_3(PO_4)_2$ с добавлением разного количества $Ca_5Na_2(PO_4)_4$, в присутствии TGF-β1 в концентрации 20 нг/мл в течение 4 суток. В качестве контроля клетки культивировали на стандартном пластике с добавлением TGF-β1 (K+) или без него (K-). Эффективность дифференцировки оценивали путем измерения уровня альфа гладкомышечного актина (aSMA) методом иммуноблотинга. Мы показали, что действие TGF-β1 приводило к росту уровня αSMA в фибробластах кожи человека, культивированных на пластике. Действие TGF-β1 на клетки, культивированные на образцах биокерамики всех составов, приводило к увеличению уровня aSMA относительно клеток без добавления TGF-β1. При этом количество aSMA на керамических биоматериалах оставалось ниже уровня отрицательного контроля на пластике, в том числе при добавлении TGF-β1. Таким образом, керамические биоматериалы на основе трикальцийфосфата способны подавлять TGF-β1-индуцированную дифференцировку фибробластов в миофибробласты *in vitro* модели, хотя для уточнения их способности индуцировать развитие фиброза необходимы дальнейшие исследования в моделях *in vivo*.

Исследование выполнено в рамках гранта РНФ № 23-79-10103-П.

БИОИНФОРМАТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ, ОРГАНИЗАЦИИ ЦИТОСКЕЛЕТА И МЕЖКЛЕТОЧНЫХ КОНТАКТОВ

Руденок М.М.*, Лукашевич М.В., Щипкова Е.С., Устинова Е.Е., Сабурина И.Н.

Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

*e-mail: rudenokmm_niiopp@mail.ru

Ключевые слова: клеточная пролиферация, актиновый цитоскелет, межклеточная адгезия, эпителиально-мезенхимальный переход

Несмотря на значительный прогресс современной молекулярной биологии, многие механизмы физиологического состояния клетки остаются недостаточно изученными. Особый интерес представляет взаимосвязь и возможная координация процессов клеточной пролиферации, поддержания плюрипотентности, организации актинового цитоскелета, формирования межклеточных контактов и клеточной пластичности. Эти процессы определяют рост, дифференцировку, миграцию, адаптацию клеток, а нарушения их регуляции лежат в основе целого ряда тяжелых заболеваний.

В настоящей работе проведено сравнительное исследование *in vitro* генов, вовлеченных в регуляцию ключевых клеточных процессов, при изменении условий культивировния культур мезенхимных клеток человека с монослойного (2D) на 3D в виде сфероидов. В результате было выявлено изменение экспрессии факторов роста (EGF, FGF, IGF), N- и E-кадгеринов, цитокератинов (CK19 и CK20), факторов плюрипотентности (Oct4, Nanog) и маркеров эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) (FN1, VIM). На следующем этапе панель генов расширили до 42 генов.

Цель работы — характеристика этой панели с использованием Cytoscape (ClueGO и CluePedia) и STRING для выявления ключевых функциональных модулей и белок-белковых взаимодействий. Гены интереса были распределены по нескольким пересекающимся функциональным модулям: регуляция сигнальных путей факторов роста (16 генов — *IGF1, IGFR* и др.), регуляция плюрипотентности (3 гена — *Oct4, Nanog u Sox2*), компоненты актинового цитоскелета (16 генов — *ACTG1, ARHGEF4* и др.), формирование межклеточных контактов (28 генов — *CDH1, GJA3* и др.), регуляция клеточной пластичности и ЭМП (23 гена — *SNAIL1, TWIST1* и др.) и клеточная пролиферация (23 гена — *VIM, TGFB1* и др.).

Анализ функциональных аннотаций и сетей взаимодействий показал, что выделенные модули образуют единую регуляторную сеть. Такие данные создают основу для дальнейшего анализа экспрессии генов, экспериментальной валидации ключевых регуляторных узлов и расширения представлений о механизмах, обеспечивающих функционирование клеток в норме и патологии.

Работа выполнена в рамках темы государственного задания «Разработка новых направлений бесклеточной терапии с использованием методов математического моделирования для восстановления тканевого гомеостаза» № FGFU-2025-001.

ЦИТОСОВМЕСТИМЫЕ СВОЙСТВА ФОТООТВЕРЖДАЕМЫХ МАТРИЦ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ

Рудик И.С.[1]*, Тартаковский К.Э.[1], Недорубова И.А.[2], Бухарова Т.Б.[2], Кузнецова В.С.[1,2], Васильев А.В.[2,3]

[1] Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии
119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 16
[2] Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова
115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1
[3] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)
119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*e-mail: rudik-irina.91@ya.ru

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, метакрилированная гиалуроновая кислота, фотосшиваемые матрицы, цитотоксичность

Разработаны фотоотверждаемые матрицы на основе полиэтиленгликоль диакрилата (PEG-DA) (700 г/моль, Sigma-Aldrich, США) и фотоинициаторов дифенил(2,4,6-триметилбензоил)фосфиноксида (TPO) (Macklin, Китай) и фенил(2,4,6-триметилбензоилфосфината) лития (LAP) (Macklin, Китай) с различным содержанием метакрилированной гиалуроновой кислоты (МетАк ГК).

Цитотоксическое действие полученных матриц и их отдельных компонентов оценивали на клеточных культурах мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток из жировой ткани крысы третьего пассажа (ММСК). Клетки культивировали в течение 1 и 7 суток. Оценку относительной выживаемости клеток проводили с помощью МТТ-теста.

Установлено, что растворы PEG-DA и фотоинициаторов оказывали выраженное токсическое действие на ММСК, в то время как МетАк ГК обладала умеренной цитосовместимостью. Изготовленные на их основе фотоотверждаемые матрицы продемонстрировали средний уровень цитосовместимости. Наиболее выраженное цитотоксическое действие (жизнеспособность клеток составила менее 50% на 7-е сутки) было зафиксировано для композиции, содержащей 15% масс. МетАк ГК и 0,5% масс. TPO. В то время как для композиций с LAP относительная жизнеспособность клеток составляла 70%. Таким образом, полученные результаты позволяют рассматривать фотополимеризуемые композиции на основе МетАк ГК с LAP в качестве перспективной основы для биоматериалов, применяемых в регенеративной медицине.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (тема № 1023021300027-9-3.2.14 Фотоотверждаемый биополимерный материал для регенерации пародонта и периимплантных тканей (WLGC-2024-0001).

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ИССЛЕДОВАНИЕ И МОДУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ ИОННЫХ КАНАЛОВ В СФЕРОИДАХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ/СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЭНДОМЕТРИЯ ЧЕЛОВЕКА

Руднева З.М.*, Чубинский-Надеждин В.И., Сударикова А.В., Шорохова М.А., Князева В.Ю.

Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
*e-mail: khairyllinaa@mail.ru

Ключевые слова: сфероиды, стволовые клетки, ионные каналы, патч-кламп

Агрегирование стволовых клеток в сфероиды позволяет более достоверно моделировать условия взаимодействия клеток *in vivo*, улучшает их выживаемость при трансплантации и увеличивает терапевтический потенциал стволовых клеток при регенерации. Однако при переходе в трехмерное состояние, у клеток значительно меняется форма и размер, что напрямую влияет на свойства плазматической мембраны, актинового цитоскелета, межклеточные взаимодействия. Таким образом, механические свойства клеток в сфероидах, а также механозависимые сигнальные пути могут существенно отличаться от таковых в двухмерной культуре клеток. Среди клеточных механосенсоров особый интерес представляют механоуправляемые ионные каналы. В данной работе с помощью адаптированного протокола метода патч-кламп нами впервые была зарегистрирована активность механо-управляемых каналов Piezo1 и Ca^{2+}-активируемых калиевых каналов большой проводимости (BK) в сфероидах, сформированных из мезенхимных стволовых/стромальных клеток эндометрия человека (эМСК). Мы оценили уровень функциональной экспрессии и роль каналов Piezo1 и BK в сфероидах эМСК и сравнили эффекты селективной модуляции активности данных каналов при 2D- и 3D-культивировании. В сфероидах эМСК снижается уровень мРНК PIEZO1 и альфа-субъединицы BK-канала KCNMA1, однако присутствие функционально активных каналов сохраняется. Piezo1 и BK действуют как мощные модуляторы, контролирующие диссеминацию клеток сфероидов эМСК. В то время как эффекты селективной активации Piezo1 сходны при 2D- и 3D-культивировании эМСК, ингибирование активности каналов BK подавляет миграцию клеток только при культивировании эМСК в виде сфероидов. Результаты демонстрируют, что селективная модуляция активности ионных каналов может быть использована для регулирования физиологических реакций трехмерных культур, а переход к 3D-культивированию позволяет выявить новые потенциальные мишени для модуляции поведения клеточных сфероидов.

Работа поддержана грантом РНФ № 25-75-00029.

YAP/TAZ-СИГНАЛИНГ КАК РЕГУЛЯТОР КЛЕТОЧНОГО СТРЕССА ПРИ ДЕЦИДУАЛИЗАЦИИ СТРОМЫ ЭНДОМЕТРИЯ

Румянцева С.М.*, Гайдамака А.О., Чикина Е.А., Воротеляк Е.А.

Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26
*e-mail: exalfini@gmail.com

Ключевые слова: децидуализация, эндометрий, YAP/TAZ, RNA-seq единичных клеток, стресс

Децидуализация стромальных клеток эндометрия, необходимая для успешной имплантации, сопровождается контролируемым стрессом эндоплазматического ретикулума и митохондрий, полиплоидизацией и появлением сенесцентных клеток. Нарушение баланса между адаптативными и повреждающими стрессовыми ответами может препятствовать имплантации эмбриона. Транскрипционные коактиваторы YAP и TAZ регулируют пролиферацию, дифференцировку, выживание клеток и адаптацию к стрессу, однако их роль в эндометрии изучена недостаточно.

Целью работы было оценить участие YAP/TAZ в децидуализации и стресс-ассоциированной перестройке стромальных клеток. Мы обобщили литературные данные и выполнили вторичный анализ данных RNA-seq единичных клеток, представленных в Human Endometrial Cell Atlas. Сопоставили эндометриальные и децидуальные стромальные клетки здоровых доноров, не получавших лечения, а также провели анализ дифференциальной экспрессии генов и gene set enrichment analysis (GSEA).

Согласно экспериментальным данным, подавление YAP снижает пролиферацию и экспрессию маркеров децидуализации, нарушает редокс-гомеостаз, уменьшает число копий митохондриальной ДНК и уровень АТФ. TAZ поддерживает децидуальную дифференцировку и антиоксидантный ответ через NRF2-FOXO1. Анализ RNA-seq единичных клеток выявил повышение YAP/TAZ-зависимой транскрипционной активности в децидуальных клетках: KANAI_YAP_TAZ_UP был обогащён (NES = 1,77; FDR = $6{,}62\times10^{-3}$), как и независимый набор генов, активируемых YAP/TAZ (NES = 2,179; FDR = $8{,}80\times10^{-8}$). Одновременно повышалась экспрессия YAP1 и WWTR1, тогда как компоненты Hippo-пути изменялись разнонаправленно.

Полученные данные указывают, что баланс активности YAP/TAZ может поддерживать децидуализацию и выживание клеток, тогда как дефицит или длительная гиперактивация потенциально способны нарушать репродуктивную функцию, что определяет интерес к YAP/TAZ как терапевтическим мишеням.

Исследование поддержано грантом РНФ, № 21-74-30015-П: https://www.rscf.ru/project/21-74-30015/

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ ДЕАЦЕТИЛАЗ ГИСТОНОВ, ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ И БУТИРАТА НАТРИЯ НА СОСТОЯНИЕ И ПОТЕНЦИАЛ К ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

Рябинин А.А.[1*], Никиточкина С.Ю.[1], Воротеляк Е.А.[1,2]

[1] Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26

[2] Биологический университет Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова
119234, Москва, м. о. Раменки, терр. Ленинские горы, д. 1, стр. 12

*e-mail: andrey951233@mail.ru

Ключевые слова: ИПСК, ингибиторы деацетилаз гистонов, контроль эпигенетики, потенциал дифференцировки

Исследование механизмов регуляции состояний плюрипотентности необходимо для понимания раннего эмбриогенеза. Модуляция эпигенетического состояния плюрипотентных стволовых клеток человека (чИПСК) может быть использована для повышения эффективности репрограммирования соматических клеток в чИПСК и контроля направленной дифференцировки этих клеток. Перспективными модуляторами эпигенетического состояния чИПСК являются ингибиторы деацетилаз гистонов (HDACi) — бутират натрия и вальпроевая кислота. Однако их комплексное влияние на плюрипотентные стволовые клетки в двухмерных и трехмерных условиях на данный момент не изучено. Ингибирование HDAC приводит к гиперацетилированию гистонов, переходу гетерохроматина в эухроматин и увеличению доступности регуляторных элементов генома.

Мы исследовали воздействие HDACi на фенотип и дифференцировочный потенциал чИПСК в двумерной культуре и в составе эмбриоидных телец (ЭТ). В эксперименте с ЭТ спонтанная дифференцировка оценивалась в ходе их продолжительного рядового культивирования в неприкрепленном состоянии без индукторов дифференцировки. В двухмерных условиях присутствие HDACi вызывало изменение морфологии колоний (уплотнение, увеличение объема) и исчезновение актиновых отростков по краям колоний. Кроме того, наблюдалось двукратное увеличение скорости пролиферации клеток, что указывает на влияние HDACi на клеточный цикл и актиновый цитоскелет при сохранении плюрипотентности. В трехмерной культуре к концу второй недели эксперимента ЭТ в экспериментальной группе увеличивались в размере и приобретали плакодоподобные структуры, что может свидетельствовать об индукции морфогенеза. ПЦР-анализ выявил статистически значимое повышение экспрессии маркеров мезодермы (HAND1 и ALPNR) в ЭТ, культивируемых с HDACi, по сравнению с контролем. В то же время анализ пролиферативной активности с помощью системы xCELLigence показал клеточного индекса в присутствии HDACi.

Таким образом, HDACi предопределяют смещение дифференцировочного потенциала чИПСК в сторону мезодермального направления в условиях спонтанного трехмерного культивирования и приобретение признаков наивных клеток в условиях двумерного культивирования.

Работа была выполнена в рамках выполнения госзадания Минобрнауки РФ № 0088-2024-0013.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ВОЗМОЖНОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ РЕГЕНЕРАТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ИНЪЕКЦИОННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Рябков М.Г.*, Киселева Е.Б., Тишкова С.К., Егорихина М.Н.

Приволжский исследовательский медицинский университет
603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1
*e-mail: maxim-ryabkov@yandex.ru

Ключевые слова: липофилинг, МРТ, УЗИ, ОКТ, УВЧ УЗИ, FLIM, регенерация

Инъекционная трансплантация аутологичной жировой ткани с целью стимуляции процессов регенерации быстро набирает популярность. Однако резорбция трансплантата и другие осложнения значительно сокращают эффективность операции. Цель — сравнительный анализ методов лучевой диагностики состояния липотрансплантата, а также ассоциированных с ним осложнений и регенеративных эффектов.

Сопоставлена эффективность двух групп методов: 1 — методов диагностики макровизуализации в клинике (МРТ, УЗИ, КТ); 2 — группа методов микровизуализации (УВЧ УЗИ, ММ ОКТ, FLIM), применяемых для клинической оценки состояния липотрансплантата и процессов регенерации в тканях. Проанализированы результаты инъекционного введения механически и ферментативного обработанной стромально-васкулярной фракции (СВФ) жировой ткани у 62 пациентов с ранами различной этиологии. Кроме того, проведен систематический поиск в базах PubMed, Scopus, Web of Science в соответствии с PRISMA 2020.

Установлено, что из традиционных клинических методов диагностики МРТ обладает наивысшей точностью волюметрии с погрешностью около 6,3% и пространственным разрешением до 0,3×0,3 мм, что делает её клиническим «золотым стандартом» для оценки объёма и выявления осложнений, таких как липонекроз и масляные кисты. УЗИ 7–15 МГц обеспечивает разрешение, достаточное для измерения толщины подкожной клетчатки и оценки фиброзных изменений, однако операторозависимо и не имеет стандартизированных протоколов. КТ имеет тенденцию завышать показатели сохранности жировой ткани. Новые методы биовизуализации имеют значимо более высокие показатели разрешающей способности (ММ ОКТ — 15 мкм, УВЧ УЗИ — 50 мкм, FLIM — 100 мкм), что позволяет использовать их для контроля клеточного метаболизма, прецизионного введения СВФ, состояния микроструктур тканей и их ответа на инъекцию. Однако ограничениями методов является небольшая глубина диагностики, что ставит задачу развития технологий доставки датчиков к объектам диагностики.

ЛИОФИЛИЗИРОВАННАЯ ФОРМА АМНИОНА КАК БИОМАТЕРИАЛ ДЛЯ НУЖД ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ

Рябов В.М.[1*], Кондратенко А.А.[2,3], Шуршина Л.К.[2], Иванькова Е.М.[3,4], Товпеко Д.В.[3], Кондратенко В.Д.[3], Рагузина Д.В.[3]

[1] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2
[3] Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации
195009, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6в
[4] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,
Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова
199004, Санкт-Петербург, В.О. Большой пр-т, д. 31, лит. А
*e-mail: voldemryabov@yandex.ru

Ключевые слова: амниотическая мембрана, лиофилизация, биоматериал, тканевая инженерия, регенеративная медицина

Амнион является привлекательным биоматериалом для нужд тканевой инженерии и регенеративной медицины. Сублимационная сушка, необходимая в процессе изготовления биопрепаратов, может существенно снизить регенеративный потенциал лиофилизированной формы амниона (ЛА).

Исследования были одобрены независимым комитетом ВМедА им. С.М. Кирова (протокол № 295 от 22 октября 2024 г.).

Содержание общего коллагена в ЛА оценивали по гидроксипролину, массовая доля которого в молекуле коллагена составляет в среднем 13%. Содержание гликозаминогликанов в ЛА оценивали с использованием хондроитин сульфат натрия. Содержание фактора роста эндотелия сосудов А, трансформирующего фактора роста TGF-β3, а также фибронектина в ЛА определяли иммуногистохимически. Биологические свойства ЛА оценивали *in vitro* и *in vivo*. Фетальные мезенхимные клетки (ФМК) человека использовали в расчете 5×10^4 ФМК на одну лунку 96-луночного планшета. Спустя 3 сут сформировавшиеся сфероиды в присутствии ЛА и в контроле окрашивали кальцеином/йодистым пропидием. СЭМ проводили спустя 7 сут. Для оценки биосовместимости ЛА *in vivo* проводили многократную с интервалом 30 сут подкожную; внутримышечную и внутрикостную имплантацию (0,0001 г) белым мышам. Спустя 14, 28 и 40 сут из тканей областей имплантаций изготавливали гистопрепараты.

Содержание коллагенов составило 157,26 ± 1,56 мкг, а гликозаминогликанов — 9,59 ± 1,55 мкг на 1 мг сухой ткани амниона. Показано наличие в ЛА VEGFA, TGF-β3 и фибронектина. Сфероиды ФМК в присутствии ЛА и в контроле окрашивались витальным красителем. На 7-е сут показано формирование округлых сфероидов, диаметром 309.8—323.7 мкм, культивированных в присутствии ЛА и в контроле. Имплантации ЛА в разные участки тела мышей не выявили признаков интенсивных воспалительных реакций, а также лимфоцитарно-макрофагальных реакций на многократное внедрение чужеродного биоматериала.

Таким образом, нами показаны сохранность биологически активных компонентов в ЛА, а также его безопасность для нужд тканевой инженерии.

ИМПЛАНТЫ ИЗ ХИТОЗАНА/КОЛЛАГЕНА В СПИННОМ МОЗГЕ ПОМОГАЮТ ВОССТАНОВИТЬ ПОДВИЖНОСТЬ КОНЕЧНОСТЕЙ У КРЫС

Рябов С.И.[1*], Звягинцева М.А.[1], Морозова Я.В.[1,2], Хвостова М.А.[1], Григорьев Т.Е.[3]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова
121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а
[2] Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
129010, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3
[3] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1

*e-mail: sir1601@mail.ru

Ключевые слова: травма спинного мозга, импланты, мононуклеарные клетки пуповинной крови

Повреждение нервных путей в спинном мозге приводит к нарушению двигательных и сенсорных функций. Возможно восстановить эти пути, соединив неповрежденные участки спинного мозга друг с другом с помощью имплантированного моста, который позволяет восстановить рост нейронов. Многообещающим подходом может быть использование имплантатов, изготовленных из натуральных биополимеров, таких как коллаген и хитозан, которые обладают высокой совместимостью с организмом, низкой иммуногенностью и нетоксичностью. Цель исследования — изучить возможность замены удаленного спинного мозга коллаген-хитозановым имплантатом и оценить степень восстановления двигательной функции задних конечностей. У взрослых крысах-самках линии Спрег-Доули удаляли участок спинного мозга в 2–3 мм на уровне Т9–Т10. Разработаны методики получения пористых трехмерных имплантов на основе хитозана и коллагена как с направленными, так и изотропными порами. При замене удаленного спинного мозга имплантатами из изотропного коллагена и твердыми анизотропными имплантатами из хитозана было продемонстрировано, что оба типа имплантатов оказывают положительное влияние на восстановление двигательной функции задних конечностей, повышая ее до уровня движений в трех суставах. Введение мононуклеарных клеток в коллагеновый имплантат увеличивает скорость выздоровления, аналогично эффекту, достигаемому при внутривенном введении. Анизотропные имплантаты из хитозана ускоряют процесс заживления на 50% по сравнению с изотропными коллагеновыми имплантатами, однако выживаемость животных после трансплантации снижается. Использование имплантатов из смеси хитозана и коллагена не только ускоряет восстановление двигательной функции, но и повышает выживаемость животных по сравнению с имплантатами из чистого хитозана. Все типы имплантатов, включая коллаген, хитозан и их комбинации, успешно интегрируются с тканями спинного мозга, обеспечивая пролиферацию клеток как в спинном мозге, так и в окружающих тканях.

Работа выполнена по ГЗ 124013000811.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

КЛЕТКИ ПУПОВИННОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА СПОСОБСТВУЮТ УЛУЧШЕНИЮ НЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ У КРЫС ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ ТРАВМЫ СПИННОГО МОЗГА

Рябов С.И.[1*], Звягинцева М.А.[1], Морозова Я.В.[1,2], Хвостова М.А.[1]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова
121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а
[2] Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
129010, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3
*e-mail: sir1601@mail.ru

Ключевые слова: травма, клеточная терапия, мононуклеарные клетки пуповинной крови, апоптоз

Восстановление функциональной активности после травмы спинного мозга — актуальная задача современной медицины, которую можно решать методами регенеративной медицины, и в частности клеточной терапии. Регенеративная терапия мононуклеарными клетками пуповинной крови человека (МКПКЧ) может быть перспективной при лечении этой тяжелой патологии, в частности при использовании криоконсервированных клеток. Цель исследования — оценка состояния размороженных МКПКЧ и влияния их на восстановление двигательной функции конечностей и развитие посттравматических кист у крыс после ушиба спинного мозга. Тяжелую контузионную травму спинного мозга моделировали по методу “weight drop” на взрослых крысах-самках линии Спрег — Доули на уровне Th9. Криоконсервированные МКПКЧ хранились 3–4 года при -196 °С. Размороженные клетки вводили внутривенно в количестве 10 млн.клеток на животное на 5-е сутки после травмы. Восстановление двигательной функции задних конечностей крыс оценивали с помощью функциональных нагрузочных тестов. Проводили анатомо-гистологический контроль. Оценку состава МКПКЧ и жизнеспособность клеток проводили на проточном цитофлюориметре FACS Canto II, BD Biosciences. Уровень апоптоза и некроза в МКПКЧ определяли методом проточной цитофлуориметрии с помощью аннексина V-AF 647 и йодистого пропидия. Введение МКПКЧ позволяет достичь более высокого уровня восстановления двигательной активности, чем при самовосстановлении (7,25 ± 0,5 балла по шкале BBB и 5,23 ± 0,38 балла соответственно). Введение МКПКЧ сокращает объем посттравматической кистозной полости с 4,1 ± 0,63 до 1,9 ± 0,5 мм^3. После размораживания МКПКЧ и введения их животным: в состоянии некроза находилось 0,99% мононуклеаров, поздней стадии апоптоза — 21,54%, раннего апоптоза — 23,56%, живых — 53,9%, из которых 97–98% клеток — это лейкоциты (~53% — гранулоциты и ~45% — агранулоциты). То есть при использовании размороженных МКПКЧ влияние на клетки спинного мозга может осуществляться не только через продукцию ими нейротрофических факторов, факторы роста и т.д., но и через апоптотические везикулы, переносящие множественные компоненты клетки, образующиеся в следствии апоптоза, и влияющие на клетки спинного мозга регулируя их пролиферацию, дифференцировку и регенерацию.

Работа выполнена по ГЗ 124013000811.

РАЗРАБОТКА RAAV-ВЕКТОРА ДЛЯ ДОСТАВКИ ГЕНА *Hsp70* С ЦЕЛЬЮ КОРРЕКЦИИ FUS-АССОЦИИРОВАННОЙ БАС-ПОДОБНОЙ ПАТОЛОГИИ

Рябова Е.И.[1*], Броновицкий Е.В.[2,3], Деркаев А.А.[1], Довгий М.А.[1], Блинов А.А.[1], Дресвянникова А.А.[1], Чапров К.Д.[2], Есмагамбетов И.Б.[1]

[1] Национальный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии
имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи
123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18
[2] Институт физиологически активных соединений, Федеральный научно-исследовательский центр
проблем химической физики и медицинской химии РАН
142432, Московская обл., г. Черноголовка, Северный пр-д, д. 1
[3] Федеральный государственный педагогический университет
105005, Москва, ул. Радио, 10, корп. 2
*e-mail: riabchika@mail.ru

Ключевые слова: AAV, Hsp70, HSPA1A, БАС, FUS-протеинопатия, генная терапия

Шаперон Hsp70 (HSPA1A) способен препятствовать агрегации белков и может быть использован для терапии протеинопатий, в частности БАС. Для доставки терапевтического гена *Hsp70* перспективно использовать векторы на основе rAAV.

В нашем исследовании для доставки гена *HSPA1A* использован rAAV серотипа PHP.eB, способный преодолевать ГЭБ у мышей определённых линий. Так, нами было показано, что у мышей линий CD1 и S-FUS(1–359) (с БАС-подобным фенотипом) серотип PHP.eB обеспечивает высокую трансдукцию клеток ЦНС. Кроме того, в работе подбирали оптимальную генетическую конструкцию, способную обеспечить высокий уровень экспрессии гена HSPA1A.

Для этого, получили три препарата rAAV, несущих репортерный ген люциферазы под контролем разных промоторов: rAAV-PHP.eB-CMV-Luc, rAAV-PHP.eB-hSyn-Luc и rAAV-PHP.eB-CASI-Luc. Векторы сравнивали при внутривенном введении мышам CD1 в дозе 5×10^{10} гк/животное. Наиболее эффективную экспрессию гена Luc обеспечил промотор CASI (препарат rAAV-PHP.eB-CASI-Luc) — высокий и продолжительный сигнал в головном и спинном мозге более 150 суток.

На основе отобранной конструкции получен целевой вектор rAAV-PHP.eB-CASI-HSPA1A. Далее трансгенным мышам S-FUS(1–359) в возрасте 2 месяцев однократно в/в вводили вектор в дозах 5×10^{10} или 5×10^{11} гк/ животное.

Высокая доза препарата (5×10^{11} гк/ животное) значимо увеличивала выживаемость: медиана 170,5 против 128 суток в контроле, средняя продолжительность жизни 172,2 ± 40,4 против 140,2 ± 30,1 суток. Низкая доза (5×10^{10} гк/ животное) продемонстрировала лишь тенденцию на увеличение выживаемости (медиана 144 суток).

Таким образом, однократное в/в введение rAAV-PHP.eB-CASI-HSPA1A в дозе (5×10^{11} гк/ животное) обеспечивает продление жизни модельных животных с FUS-протеинопатией, что демонстрирует возможность разработки препарата генной терапии БАС на основе AAV, несущего ген шаперона Hsp70.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ АЛЛОГЕННОГО БИОМАТЕРИАЛА НА СОСУДИСТЫЙ КОМПОНЕНТ ПОСТИНФАРКТНОГО РУБЦА

Сабирова И.С.[1]*, Степанов И.В.[2], Афанасьев С.А.[2], Серебрякова О.Н.[1]

[1] Сибирский государственный медицинский университет
634050, Томск, Московский тракт, д. 2
[2] Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН
634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а
*e-mail: 1salavatovna1@mail.ru

Ключевые слова: аллогенный биоматериал, инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, постинфарктный рубец

В 2023 году впервые возникший инфаркт миокарда перенесли 1% взрослого населения России, при этому у значительной части сформировался постинфарктный кардиосклероз (ПИКС). В области регенеративной медицины применяются материалы, полученные посредством децеллюляризации тканей человека. Например, аллогенный биоматериал (АБМ) на основе вартонова студня пуповины человека. АБМ влияет на ремоделирование ПИКС, в частности стимулирует ангиогенез. Однако недостаточная изученность формирования сосудистой сети в зоне ПИКС и необходимость его гистологической оценки обуславливают актуальность исследования влияния АБМ на сосудистый компонент постинфарктного рубца.

Объекты исследования — крысы линии Вистар. 13 крысам моделировали ПИКС путем перевязки коронарной артерии с последующим интрамиокардиальным введением АБМ в стенку ЛЖ (группа ПИКС + АБМ), другим 13 крысам аналогично моделировали ПИКС без введения АБМ (группа ПИКС). В каждой из двух группы животных выводили из эксперимента на 14-е и 45-е сутки после моделирования с последующим изъятием фрагментов ЛЖ для гистологического исследования. Оценивали диаметр сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) (мкм), плотность сосудов (сосудов/мм^2) и удельную площадь сосудистого компонента зоны ПИКС (%). Статистически значимыми считались результаты с p-значением $< 0,05$. Результаты записывались в виде: медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль). Сравнение данных выполнялось при помощи критерия Манна — Уитни.

На 14-е сутки в группе ПИКС+АБМ наблюдалось уменьшение плотности сосудов (117 (80;138) против 300 (240;356)), диаметра сосудов (19 (15;27) против 23 (21;25)) и удельной площади сосудов (8,11 (7,76;10,09) против 14,91 (14,51;16,02)) по сравнению с группой ПИКС. На 45-е сутки выявлена противоположная тенденция. Диаметр сосудов в группе ПИКС + АБМ составил 22 (17;29) против 12 (11;13) в группе ПИКС, а удельная площадь сосудистого компонента рубца — 14,58 (13,65;15,60) против 8,72 (7,14;9,58) соответственно.

Следовательно, основными эффектами АБМ на ремоделирование ПИКС являются увеличение диаметра сосудов МЦР и удельной площади сосудистого компонента рубцовой ткани в поздние сроки наблюдения. Полученные данные позволяют предположить участие АБМ в процессах структурной перестройки и созревания сосудистого компонента постинфарктного рубца.

ДИСБАЛАНС ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ВЛИЯНИЕ СЫВОРОТКИ КРОВИ НА РОСТ МСК ПРИ РАЗНЫХ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Садовская А.В.*, Петинати Н.А., Дризе Н.И., Доманицкая М.В., Падерина А.С., Покровская О.С., Кузьмина Л.А., Обухова Т.Н., Двирнык В.Н., Кохно А.В., Паровичникова Е.Н.

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии
125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4

*e-mail: sadovskaya.sasha@gmail.com

Ключевые слова: МДС, МСК, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18, ФНО-α, сыворотка крови

Миелодиспластический синдром (МДС) — это гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся цитопенией в периферической крови, патогенез которой не до конца изучен. Цитогенетически выделяют МДС с нормальным кариотипом, изолированной делецией 5q, моносомией или делецией длинного плеча 7 хромосомы (7q), и комплексным кариотипом. Эти варианты клинически и прогностически различаются. В патогенезе МДС задействовано и стромальное микроокружение костного мозга. Сыворотка крови — доступный и важный источник информации о состоянии организма. Содержащиеся в ней факторы влияют как на кроветворные, так и на стромальные клетки костного мозга. Целью данного исследования было изучить влияние сывороток крови пациентов с МДС на рост мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (МСК), а также концентрацию ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 и ФНО-α в этих сыворотках.

Кариотип оценивали при стандартном кариотипировании клеток костного мозга и методом FISH. Образцы сывороток получали во время забора крови для диагностических исследований, МСК для анализа были получены из костного мозга 9 здоровых доноров, забранного во время донации для трансплантации, после получения информированного согласия. МСК на 2–3-м пассаже сажали по 1000 клеток на ячейку 96-луночной платы в среде αMEM в присутствии сывороток доноров или больных МДС (n = 189) в трипликатах и оценивали рост клеток после 7 дней с помощью МТТ-теста. В качестве показателя использовали значение оптической плотности. Концентрацию цитокинов (18 МДС-5q, 10 МДС-7q, 13 здоровых доноров) определяли методом ИФА.

Сыворотки больных с МДС-5q поддерживали рост МСК здоровых доноров лучше, чем сыворотки здоровых доноров (p = 0,001). Сыворотки больных МДС-7q были способны поддерживать рост МСК хуже, чем сыворотки доноров (p = 0,03) и сыворотки больных МДС-5q (p < 0,0001).

Концентрации ИЛ-8, ИЛ-18 и ФНО-α были достоверно повышены в сыворотках крови больных МДС по сравнению с донорами: 9,9 vs 4,8 (p = 0,025); 473,1 vs 297,2 (p = 0,03); 1 vs 0,2 (p = 0,006) пг/мл соответственно. При этом концентрация ИЛ-8 при МДС-5q была достоверно выше, чем при МДС-7q (10,5 vs 6,1, p = 0,03). Корреляции концентрации исследованных цитокинов с влиянием на рост МСК выявлено не было.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-00663, https://rscf.ru/project/25-25-00663/.

ТКАНЕВЫЙ УРОВЕНЬ ИЗУЧЕНИЯ МЕХАНИЗМОВ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ

Сазонов С.В.*

Уральский государственный медицинский университет
620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

*e-mail: Prof-SSazonov@yandex.ru

Ключевые слова: репаративная регенерация, гистология, тканевый уровень, морфофункциональная единица

Изучение репаративной регенерации в органе может осуществляться на разных уровнях: внутриклеточном, клеточном, тканевом, на уровне морфофункциональных единиц, всего органа в целом. Каждый более высокий уровень подразумевает необходимость изучения особенностей процессов регенерации на более низких уровнях. Изучение регенерации на уровне органа подразумевает учет его тканевой многокомпонентности. В состав органа входят ткани с различной скоростью клеточного обновления, уровнями проявления регенераторных процессов, различными механизмами клеточной регенерации, выраженностью соотношения клеточной и внутриклеточной регенерации. Нужно определиться — регенерацию какой именно ткани в органе планируется изучать. И это возможно только на тканевом уровне с выделением морфофункциональных единиц органа и выделением основного изучаемого тканевого дифферона. Соответственно и методы исследования, помогающие разобраться в особенностях течения регенераторного процесса должны позволять исследователю дифференцировать компоненты морфофункциональной единицы и давать возможность оценивать активность регенераторных процессов в этих компонентах. Ранее такую возможность давали методы подсчета митотического индекса и авторадиографии, сегодня наиболее оптимальным методом является иммуногистохимия. Выделение основных групп тканей для исследования регенерации одновременно связано с решением вопроса не только об уровне течения регенераторных процессов, но и необходимых методических приемов для их оценки. Так, если планируемая к изучению ткань имеет только клеточный уровень регенерации, нет необходимости их изучения на внутриклеточном уровне, а исследование регенерации в этом случае ограничивается оценкой проявлений клеточной пролиферации. Если же планируется исследовать регенераторные процессы в органе, исследуемая ткань которого регенерирует как на клеточном, так и на внутриклеточном уровнях, то усилия должны быть направлены на оценку обоих уровней регенерации.

Сазонов СВ. Методические приемы изучения пролиферативных процессов в клетках тканей при экстремальных воздействиях на организм. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2022; 19(5): 474–484. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-5-474-484

ОЦЕНКА РЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА СИНТЕТИЧЕСКОГО ИМПЛАНТАТА, СОДЕРЖАЩЕГО БИОАКТИВНЫЕ ПЕПТИДЫ, В МОДЕЛИ ТРАВМЫ СЕДАЛИЩНОГО НЕРВА

Саидгараева М.Г.*, Даиоб К., Зухайб М., Камалов М.И., Мансурова М.Н., Муллин Р.И., Абдуллин Т.И.

Институт фундаментальной медицины и биологии,
Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Казань, Кремлёвская ул., д. 18

*e-mail: milanasaidgaraeva@gmail.com

Ключевые слова: кондуит нерва, регенерация седалищного нерва, пептиды внеклеточного матрикса

Эффективное восстановление периферических нервов (ПН) является важной задачей регенеративной медицины. Аутотрансплантация нерва, используемая при значительных повреждениях ПН, имеет ряд недостатков, таких как ограниченная доступность, потенциальная иммуногенность и осложнения в донорской зоне. Перспективной стратегией при травмах ПН, нацеленной на замену аутотрансплантатов, является применение имплантируемых биоматериалов — нервных кондуитов, соединяющих концы нерва и формирующих благоприятные условия для прорастания аксонов.

В данной работе исследовали синтетический кондуит в форме каркаса на основе многофункционального производного полиэтиленгликоля (ОПФ), который активировали пептидами внеклеточного матрикса и заключали в поликапролактоновую оболочку. Кондуит тестировали в модели диастаза седалищного нерва крысы длиной 5 мм, пришивая к концам поврежденного нерва, с 2-месячным сроком наблюдения. По данным электромиографии в начальный период в группе с ОПФ-кондуитом отмечено статистически значимое увеличение амплитуды М-ответа икроножной мышцы, в группе аутотрансплантата наблюдалась тенденция к росту показателя. В середине срока наблюдения амплитуда в обеих группах восстанавливалась до ~50% от исходного значения. Для оценки стабильности нервно-мышечного передачи анализировали коэффициент сохранения амплитуды М-ответа икроножной мышцы при низкочастотной стимуляции. В случае ОПФ-кондуита данный показатель увеличился с 85% в начальный период до 94% к концу срока, что свидетельствует об умеренном восстановлении функции.

Гистологическое исследование выявило направленный и организованный рост нервных волокон при использовании аутотрансплантата. Имплантируемый ОПФ-кондуит интегрировал с тканями нерва и характеризовался значительной клеточной инфильтраций и васкуляризацией, однако по результатам первичного

анализа не показал организованного прорастания нервных волокон в объеме материала. Проводятся морфологические исследования тканей нерва в дистальной зоне контакта с кондуитом во взаимосвязи с электромиографическими данными.

Данное исследование было поддержано субсидией, выделенной Казанскому федеральному университету (КФУ) в рамках государственного задания в сфере научной деятельности (проект FZSM-2025-0002).

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕКРЕТОМА ДЕРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА ЛИНИИ DFFH

Салтовская А.А., Джавтаева Д., Стеганцева Я.А., Михайлова Н.А., Хотин М.Г.*

Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
*e-mail: khotin@incras.ru

Ключевые слова: секретом, дермальные фибробласты, масс-спектрометрия, вариабельность секретома, стандартизация

Известно паракринное действие клеток мезенхимного происхождения на регенерацию. Из клетки экспортируются структурные и регуляторные молекулы, совместно называемые секретомом. Воспроизводимость состава секретома имеет большое значение для разработки и производства лекарственных препаратов на его основе.

Методом nano-LC–MS/MS проанализированы секретомы дермальных фибробластов человека линии DFFh (коллекция клеток биомедицинского назначения РКТКК, ИНЦ РАН), полученные в результате серии независимых, но полностью идентичных экспериментов. Всего идентифицировано 2074 белка, из которых 90% (1869) воспроизводятся во всех экспериментах и 73% (1502) с CV⩽30% формируют воспроизводимое по наличию и уровню MS-сигнала «ядро» секретома DFFh.

В рамках поиска подходов по снижению изменчивости состава секретома мы изучили набор белков, которые составляют его вариабельную часть. Среди 205 белков, которые обнаружены только в части экспериментов, не выявлены функциональные группы. Вместе с тем, они образуют минорную часть секретома и занимают менее 1% от общего MS сигнала. Для 367 белков, которые всегда присутствуют в секретомах DFFh, но вариабельны по сигналу MS (CV > 30%), описана преимущественно только внутриклеточная локализация. Видимо, они попадают в секретом в результате нарушения плазматической мембраны. При этом, измеренный ЛДГ-тестом, уровень смертности клеток в условиях, необходимых для сбора секретома, не отличался от контрольных. GO-анализ для этих 367 белков позволил выявить неслучайный характер изменений для групп рибосомальных и митохондриальных белков, что было подтверждено точным критерием Фишера с поправкой Бенджамини — Хохберга (FDR < 0,01). То есть их представленность в секретоме изменяется синхронно для всей группы.

На основе полученных результатов мы предполагаем, что существенно снизить вариабельность состава секретома может управление процессами, результатом которых становится повреждение или разрушение плазматических мембран.

Работа поддержана Министерством науки и высшего образования РФ в рамках ФНТП развития генетических технологий на 2019–2030 годы (соглашение № 075-15-2025-482).

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СЕКРЕТОМА ФИБРОБЛАСТОВ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИХ РУБЦОВ НА МИТОХОНДРИАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ НОРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА

Самарина П.Э.[1,2]*, Чижикова Г.А.[1], Михайлова Н.А.[1], Юдинцева Н.М.[1,2]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии Российской академии наук
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
[2] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
*e-mail: psamarinaaa1309@mail.ru

Ключевые слова: фибробласты кожи, гипертрофические рубцы, митохондриальная дисфункция, секретом

Многочисленные исследования показывают, что фибробласты рубцовой ткани обладают измененным метаболическим профилем и повышенной митохондриальной активностью, что отражает их высокое энергопотребление. При этом их митохондрии часто имеют структурные аномалии, такие как разрушение внутренних мембран и утрата крист. Посредством паракринных механизмов фибробласты рубцовой ткани способны индуцировать митохондриальную дисфункцию в нормальных клетках кожи, способствуя распространению патологического фенотипа. Как происходит изменение энергетического метаболизма в нормальных клетках микроокружения и какие молекулярные механизмы в этом участвуют остается в значительной степени неизвестно.

Цель исследования: оценить влияние среды, кондиционированной фибробластами гипертрофических рубцов, на митохондриальную активность нормальных фибробластов кожи.

В работе использовали фибробласты, выделенные из ткани гипертрофических рубцов (HTSF27/3 и HTSF19/5 (Hypertrophic Scar Fibroblast), а также нормальные фибробласты кожи (NDF8 (Normal Dermal Fibroblast). Для оценки паракринного влияния кондиционированных сред HTSF27/3 и HTSF19/5 на митохондриальную активность фибробластов NDF8 клетки культивировали в этих средах в течение 12 часов, затем инкубировали с флуоресцентным зондом MitoTracker Red CMXRos. Интенсивность флуоресценции окрашенных митохондрий регистрировали в режиме реального времени с помощью автоматизированной системы визуализации Yokogawa. Статистическую обработку данных проводили в программе Excel.

Кондиционированная среда HTSF27/3 вызывала выраженную митохондриальную дисфункцию у NDF8 (16,7–25,5% клеток без окрашивания), в то время как реакция клеток NDF8 на среду HTSF19/5 была значительно слабее (0–10%). Полученные данные свидетельствуют о том, что секреторные факторы гипертрофических рубцов индуцируют гетерогенность митохондриального пула нормальных фибробластов. Это сопровождается деполяризацией митохондрий и нарушением энергетического обмена, что способствует приобретению клетками профибротического фенотипа.

Работа выполнена при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2025-482).

КОМБИНИРОВАННАЯ ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ VEGF/ANG/GDNF КАК СТРАТЕГИЯ КОМПЛЕКСНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ИШЕМИЗИРОВАННОЙ КОНЕЧНОСТИ

Саматошенков И.В.*

Klinikum Mittelbaden
Engelstr. 39 76437 Rastatt, Germany
*e-mail: mr.samatoshenkov@mail.ru

Ключевые слова: регенеративная медицина, генная терапия, ангиогенез, VEGF, ангиогенин, GDNF

Введение. Хроническая ишемия нижних конечностей сопровождается нарушением кровоснабжения и прогрессирующим повреждением скелетной мускулатуры и периферических нервов. Перспективным направлением регенеративной медицины является комбинированная генная терапия, одновременно стимулирующая ангиогенез и восстановление ишемизированных тканей. Целью исследования являлась оценка дозозависимого регенеративного эффекта комбинации плазмид pBudK-coVEGF-coANG и pBudK-coGDNF на модели хронической ишемии конечности.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 78 крысах Sprague–Dawley возрастом 5–6 недель. После хирургического моделирования хронической ишемии животным внутримышечно вводили комбинацию pBudK-coVEGF-coANG+pBudK-coGDNF в дозах 100, 200 и 600 мкг/кг. Эффективность оценивали гематологическими, морфологическими и иммуногистохимическими методами с анализом ангиогенеза, регенерации скелетной мышцы и системного иммунного ответа.

Результаты. Введение плазмид, кодирующих VEGF, ANG и GDNF, стимулировало ангиогенез и регенерацию скелетной мышцы в зоне ишемии. Выявлено значимое увеличение количества кровеносных сосудов и выраженный дозозависимый характер терапевтического эффекта. При дозе 600 мкг/кг пик неоангиогенеза наблюдался уже на 21-е сутки, однако сопровождался более выраженной системной иммунной активацией и менее организованной регенерацией тканей. При дозах 100–200 мкг/кг максимальный эффект развивался к 28-м суткам и характеризовался устойчивым ангиогенезом, более зрелой организацией мышечной ткани и меньшей иммунной нагрузкой. Оптимальное соотношение эффективности и переносимости отмечено при дозе 200 мкг/кг.

Заключение. Комбинация pBudK-coVEGF-coANG+pBudK-coGDNF обладает выраженным регенеративным потенциалом при хронической ишемии конечности. Доза 200 мкг/кг обеспечивает наиболее сбалансированный эффект, сочетая эффективный ангиогенез, качественную регенерацию скелетной мышцы и низкую системную иммунную нагрузку. Полученные результаты обосновывают дальнейшую доклиническую разработку данного подхода для регенеративной терапии ишемических поражений.

ВЛИЯНИЕ НАНОЦЕРЕБРОЛИЗИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МИКРОГЛИИ В УСЛОВИЯХ ДЕПРИВАЦИИ СНА НА МОДЕЛИ CHIP-АССОЦИИРОВАННОГО ИНФЛАМЭЙДЖИНГА

Самушия Я.Г.*, Косьянова АА., Брюховецкий И.С.

Дальневосточный федеральный университет
690922, Владивосток, о. Русский, п. Аякс, д. 10

*e-mail: igbryukhovetskiy@gmail.com

Ключевые слова: наноцеребролизин, нейропротекция, нейровоспаление, инфламэйджинг, клональный гемопоэз неопределенного потенциала

Введение. Стресс, связанный с нарушением сна, сопровождающий военные конфликты последних лет, ассоциирован с риском когнитивных нарушений не только у комбатантов, но и у гражданского населения. Клональный гемопоэз неопределенного потенциала (CHIP) — возраст-зависимый фактор, сопровождающийся гиперпродукцией IL-1β и IL-6, что ведет к дисфункции ГЭБ, активации микроглии и перманентному нейровоспалению. Цель — экспериментальное обоснование регуляции функциональной активности микроглии наноцеребролизином в условиях CHIP-ассоциированного инфламэйджинга и депривации сна.

Материалы и методы. Работа выполнена на крысах Вистар. Моделировали системное воспаление введением ЛПС (0,25 мг/кг/сут, 14 сут) с последующей активацией NLRP3 кристаллами мочевой кислоты (14 сут). Стресс депривации сна — методом «gentle handling» (48 ч). Экспериментальной группе вводили наноцеребролизин (в комплексе с TiO_2, 5 мл/кг). Фенотип микроглии оценивали иммуногистохимически (IBA1, CD86, CD163, CD206).

Результаты. В группе сравнения выявлено усиление $IBA1^+$-микроглии с появлением крупных амебоидных клеток и периваскулярных кластеров в базальных ганглиях и гиппокампе. Отмечено достоверное преобладание M1 ($CD86^+$) над M2 ($CD206^+$ на 27,5 ± 8,2%, $CD163^+$ на 43,7 ± 12,4%; $p < 0,05$). Введение наноцеребролизина сопровождалось сдвигом к M2: $CD206^+/CD86^+$ — 34,2 ± 11,9% против 42,4 ± 8,4% ($p < 0,05$), увеличением TGF-β1 в мозге (68,8 ± 16,0 против 24,6 ± 8,5 нг/мл, $p < 0,01$).

Заключение. Наноцеребролизин способствует переключению микроглии с M1- на M2-фенотип, что ассоциировано с повышением TGF-β1. Результаты обосновывают нейропротективный потенциал и необходимость дальнейшего изучения при CHIP-ассоциированных состояниях и формирует платформу для нейропротекции.

ОЦЕНКА РЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПУПОЧНОГО КАНАТИКА НА МОДЕЛИ ИНФАРКТА МИОКАРДА КРЫС

Санько К.И.[1]*, Липина Т.В.[1], Ревокатова Д.П.[2]

[1] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет
119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

[2] Институт регенеративной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8

*e-mail: ksanko40@gmail.com

Ключевые слова: инфаркт миокарда, внеклеточные везикулы, мезенхимные стволовые клетки, изопротеренол

Инфаркт миокарда (ИМ) является одним из наиболее опасных для жизни человека заболеваний. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в 2021 году ишемическая болезнь сердца заняла первое место среди причин смертности, составив 13% от общего числа летальных исходов. Таким образом, целью работы стала оценка терапевтического и проангиогенного потенциала внеклеточных везикул (ВВ), выделенных из культуры МСК пупочного канатика, в условиях *in vitro* и на модели изопротеренол (ИЗП)-индуцированного повреждения миокарда у крыс.

В работе использовали 18 молодых самцов крыс линии Wistar массой 250 ± 15 г. Повреждение миокарда индуцировали внутривенным введением ИЗП в дозе 80 мг/кг. ВВ выделяли из культуры МСК пупочного канатика. На этапе острой фазы инфаркта животным вводили суспензию ВВ (100 мкг на крысу). Были сформированы три группы: контроль, ИЗП и ИЗП с последующей терапией ВВ. Методами исследования служили культивирование, ТЭМ, ЭКГ и гистологический анализ срезов левого желудочка, окрашенных гематоксилином и эозином. Статистическую обработку данных проводили с использованием языка Python. Проангиогенную активность ВВ *in vitro* оценивали по способности сфероидов из МСК жировой ткани формировать капилляроподобные структуры в фибриновом гидрогеле.

Показано, что большинство ВВ в полученной пробе имело диаметр 50–150 нм. В условиях *in vitro* ВВ из МСК стимулировали ангиогенную активность, что проявлялось увеличением суммарной длины отростков по сравнению с контролем. По данным ЭКГ, в экспериментальных группах выявлены признаки повреждения миокарда, обусловленные введением ИЗП. При гистологическом исследовании острых изменений состояния кардиомиоцитов не обнаружено ни в одной из групп. При анализе сосудов микроциркуляторного русла отмечено, что в обеих экспериментальных группах наблюдался стаз и полнокровие, при этом в группе с терапией ВВ степень стаза была снижена. Полученные результаты позволяют предположить, что ВВ из МСК оказывают положительное влияние на микроциркуляторное русло в условиях острого ИМ.

Работа выполнена при поддержке программы стратегического лидерства «Приоритет-2030», реализуемой на базе ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет).

ОСОБЕННОСТИ СТРЕСС-ИНДУЦИРОВАННОГО СТАРЕНИЯ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ИЗ ТКАНИ ПУПОЧНОГО КАНАТИКА

Сафонова Е.И.*, Тырина Е.А.

Институт медико-биологических проблем РАН
123007, Москва, Хорошевское ш., д. 76а
*e-mail: kopysova_yelena@mail.ru

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, пупочный канатик, стресс-индуцированное старение

МСК из ткани пупочного канатика (МСК-ТПК) широко применяются в регенеративной медицине благодаря доступности, высокой пролиферативной активности и низкой иммуногенности. В процессе производства клеточных продуктов и клинического использования клетки подвергаются стрессу, который может индуцировать преждевременное старение и изменять их свойства. Большинство исследований старения МСК выполнено на клетках взрослого происхождения, тогда как особенности стресс-индуцированной сенесценции МСК-ТПК остаются малоизученными. Целью данного исследования было выявление ключевых особенностей стресс-индуцированного старения МСК-ТПК.

Сенесценцию вызывали обработкой митомицином С (1,5 мкг/мл, 18 ч). Фенотип оценивали через 7 суток комплексом методов: анализом КОЕ-Ф, количественной ПЦР (гены клеточного цикла, SASP, адгезии), ИФА (IL-6, IL-8, MCP-1), вестерн-блоттингом (p53, p21, p16), проточной цитометрией (морфология, АФК, митохондрии, лизосомы) и конфокальной микроскопией (γH2AX/53BP1).

Митомицин С вызвал увеличение двунитевых разрывов ДНК и активацию p53/p21 без изменения p16. Отсутствие колоний подтвердило необратимую остановку клеточного цикла. Сформировался провоспалительный SASP с ростом секреции MCP-1, IL-6, IL-8 и белка PAI-1. На уровне транскрипции усиливалась экспрессия генов DDR, ингибиторов CDK (p21, p27) и SASP. При этом проточная цитометрия не выявила изменений морфологии, лизосом, митохондрий и уровня АФК.

Стресс-индуцированное старение МСК-ТПК включает классические признаки сенесценции: остановку клеточного цикла, накопление двунитевых разрывов ДНК, формирование SASP и активацию p53/p21. Однако, в отличие от взрослых МСК, в наших клетках отсутствует активация p16, сохраняется стабильность митохондрий, лизосом и уровень АФК, не меняются светорассеяние и аутофлуоресценция. Таким образом, при сохранении гомеостаза

компартментов МСК-ТПК демонстрируют атипичный фенотип сенесценции, контрастирующий со старением взрослых МСК (митохондриальная дисфункция, окислительный стресс). Полученные данные расширяют понимание тканеспецифичности программ старения и подтверждают высокую стрессоустойчивость фетальных МСК.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ № 24-75-10098.

РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ И ГЕРОПРОТЕКТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ПЕПТИДА EDR ПРИ ДЕЙСТВИИ НА НЕЙРОНЫ *IN VITRO*

Сахенберг Е.И.[1]*, Хотин М.Г.[1], Линькова Н.С.[2]

[1] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
[2] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2–4
*e-mail: LenaSakhenberg@yandex.ru

Ключевые слова: пептид EDR, нейропротекция, регенерация, геропротекция, трансдифференцировка фибробластов, нейроны

С возрастом нейроны становятся более уязвимыми к стрессу, что проявляется в накоплении окислительных повреждений ДНК и дезорганизации дендритного дерева. Ранее показаны нейропротекторные свойства ряда препаратов на основе коротких пептидов. В частности, трипептид Glu-Asp-Arg (EDR) был эффективен в моделях болезни Альцгеймера *in vitro* и *in vivo*. Однако их влияние на процессы старения непосредственно нейронов человека остаётся недостаточно изученным.

Цель исследования — оценка регенеративного и геропротекторного потенциала пептида EDR в модели старения индуцированных кортикальных нейронов. Для этого нейроны получали путём прямой трансдифференцировки фибробластов кожи женщин пожилого возраста линий DF262, DF234, DF4 с помощью лентивирусной трансдукции. Формировали 2 группы: контроль (добавление культуральной среды) и опыт — добавление пептида EDR 1 раз в день в концентрации 10 мкг/мл в течение 10 дней. Оценивали уровень окислительного повреждения ДНК по интенсивности флуоресценции 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-OHdG), а также морфометрические параметры дендритного дерева: число первичных отростков и суммарную длину дендритов. Нормальность распределения данных оценивали по критерию Шапиро — Уилка ($p \leqslant 0{,}05$). Для сравнения групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA.

Под действием пептида EDR уровень 8-OHdG статистически значимо снизился на 23% (с 0,40 ± 0,04 до 0,31 ± 0,03 относительной единицы; $p = 0{,}0566$), что свидетельствует о выраженном снижении окислительного стресса и снижении повреждения генома нейронов. Анализ дендритной архитектуры показал, что пептид EDR достоверно увеличивает число первичных отростков на 28% (с 4,59 ± 0,3 до 5,87 ± 0,5; $p = 0{,}0208$) и суммарную длину дендритов на 46% (с 270,2 ± 25 до 395,9 ± 43; $p = 0{,}0332$).

В результате исследования показано, что пептид EDR проявляет двойное действие на нейроны *in vitro*: он эффективно снижает окислительный стресс на уровне окислительного повреждения ДНК, таким образом замедляя старение клеток, а также активно стимулирует рост и ветвление дендритов, способствуя регенерации нейрональной сети. Полученные результаты позволяют рассматривать пептид EDR как перспективный нейро- и геропротектор.

РЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ: ПЕРВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ БИОМЕДИЦИНСКОГО КЛЕТОЧНОГО ПРОДУКТА

Свистушкин В.М.*, Тимашев П.С., Кошелева Н.В., Шпичка А.И., Свистушкин М.В., Мальцев А.Б.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
*e-mail: maltsev_ab@mail.ru

Ключевые слова: мезенхимные стромальные клетки, сфероиды, барабанная перепонка, голосовые складки

Регенеративная медицина открыла новые возможности в оториноларингологии, используя мезенхимные стромальные клетки (МСК) для заживления и восстановления повреждённых тканей. Перфорации барабанной перепонки относятся к числу распространённых патологий, встречаясь с частотой от 4,5 до 30 случаев на 1000 человек. Рубцовые деформации и борозды голосовых складок также представляют собой сложную клиническую проблему, при которой существующие методы лечения не позволяют полноценно восстановить структуру органа.

Целью нашей работы является представить первые результаты клинического применения индивидуального биомедицинского клеточного продукта (иБМКП) «Сфероиды из аутологичных мезенхимных стромальных клеток жировой ткани» у пациентов с перфорациями барабанной перепонки и рубцовыми изменениями голосовых складок.

Клеточный продукт, который нами был использован представляет собой представляет собой аутологичные сфероиды МСК в концентрации 4×10^6 клеток в 2 мл физиологического раствора, иммунофенотип которых соответствует минимальным критериям ISCT ($CD105^+$, $CD73^+$, $CD90^+$, $CD45^-$, $CD34^-$).

При перфорации барабанной перепонки под местной анестезией выполняют деэпидермизацию краёв, инфильтрацию 1 мл суспензии (2×10^6 клеток) в края и субтимпанально, а остаток используют для пропитки желатиновой губки с фиксацией фибриновым клеем. При рубцах голосовых складок под общей анестезией иссекают рубец и вводят 0,2–0,3 мл сфероидов в дефект. В первом случае (51 год, перфорация 2 квадранта, КВИ 25 дБ) закрытие дефекта наступило через 14 суток, через 1,5 месяца слух восстановлен (КВИ = 0), подвижность симметрична. Во втором случае (44 года, рубцы после множественных операций) через 3,5 месяца VHI-30 снизился с 17 до 10, AVQI с 2,65 до 2,10, ABI с 4,21 до 3,17, отмечены полное смыкание и звонкий голос. Таким образом, применение иБМКП обеспечивает эффективное восстановление анатомической целостности барабанной перепонки с нормализацией слуха в короткие сроки, а также улучшение голосовой функции у пациентов с рубцовыми изменениями голосовых складок. Метод малоинвазивен, безопасен и позволяет достичь стойкого клинического эффекта при однократном вмешательстве.

МОДУЛИРОВАНИЕ РЕГЕНЕРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА МСК ЧЕЛОВЕКА ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫМИ НАНОЧАСТИЦАМИ ФОСФАТА ЦЕРИЯ

Селезнева А.В.[1,2,3]*, Андреева Н.В.[2], Сергеев Н.С.[1,4], Киселев С.Л.[2], Суздальцева Ю.Г.[1,2], Силина Е.В.[1]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
[2] Институт общей генетики имени Н.И. Вавилова РАН
119991, Москва, ул. Губкина, д. 3
[3] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1
[4] Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова
117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

*e-mail: seleznevan01@yandex.ru

Ключевые слова: фосфат церия, наночастицы, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки

Наночастицы редкоземельных металлов представляют собой перспективные биомедицинские материалы, благодаря их биосовместимости, антиоксидантным и противовоспалительным свойствам. В данной работе были исследованы биосовместимость, токсичность, антиоксидантная активность и регенеративный потенциал наночастиц фосфата церия ($CePO_4$) и их композитов с лимонной кислотой (ЛК) и метилцеллюлозой (МЦ) с использованием мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) взрослого человека, культивируемых *in vitro*. Все исследованные образцы ($CePO_4$, $CePO_4$-ЛК и $CePO_4$-МЦ) не проявляли цитотоксического действия по отношению к МСК. Сравнительный анализ экспрессии мРНК показал, что все три композиции повышали в МСК экспрессию генов антиоксидантных ферментов (SOD1, CAT), проангиогенного фактора ANGPT1 и маркера иммуносупрессивного фенотипа МСК (DO1), а также модулировали активацию сигнального пути WNT. Немодифицированный вариант наночастиц $CePO_4$ оказывал наиболее выраженное влияние на экспрессию генов антиоксидантных ферментов, тогда как $CePO_4$-ЛК специфически повышал экспрессию фактора роста кератиноцитов (KGF), что может свидетельствовать о его потенциальной способности поддерживать пролиферацию кератиноцитов. $CePO_4$-МЦ наиболее эффективно стимулировал функциональную активность МСК, оцениваемую с помощью теста заживления царапины *in vitro*. Полученные результаты демонстрируют, что функционализация поверхности наночастиц $CePO_4$ позволяет модифицировать биологические свойства МСК, включая

антиоксидантный профиль, миграционную активность клеток и поддержку эпителиального восстановления, при сохранении биосовместимости. Полученные данные создают основу для целевого дизайна наноматериалов на основе $CePO_4$ для применения в регенеративной медицине и обосновывают необходимость их дальнейшего изучения на доклинических моделях восстановления тканей.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ No. 23-65-10040.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ЭКЗОСОМАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГЕНЕТИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ММСК В РЕГУЛЯЦИИ РЕПАРАТИВНОГО ПОТЕНЦИАЛА ФИБРОБЛАСТОВ КОЖИ КРЫС *IN VITRO*

Селиверстова А.А.[1,2]*, Макеев О.Г.[1], Коротков А.В.[1]

[1] Уральский государственный медицинский университет
620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3
[2] Отдел молекулярных и клеточных технологий, Центральная научно-исследовательская лаборатория Уральского государственного медицинского университета
620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3
*e-mail: angelina2222@bk.ru

Ключевые слова: экзосомы, ММСК, регенерация кожи, OCT4/SOX2, HIF-1α, Klotho, фибробласты

Нарушение репаративной регенерации кожи требует разработки бесклеточных технологий, регулирующих пролиферацию клеток и ремоделирование внеклеточного матрикса. Цель работы — оценить влияние экзосом мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) с гиперэкспрессией OCT4/SOX2, HIF-1α и Klotho на регенераторную активность фибробластов кожи *in vitro*.

ММСК выделяли из стромально-васкулярной фракции жировой ткани крыс линии Вистар и трансфицировали плазмидными конструкциями OCT4/SOX2, HIF-1α и Klotho. Экзосомы получали из кондиционных сред интактных и модифицированных ММСК методом дифференциального ультрацентрифугирования. Через 24, 48 и 72 ч в культуре фибробластов определяли число клеток, уровни ММП-1, ММП-3, коллагена I и III типов и TERT; различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Максимальный эффект отмечен при применении экзосом с комбинированным составом сигнальных молекул. К 72 ч количество фибробластов достигла $(112,63 \pm 5,55) \times 10^3/см^2$ против $(37,10 \pm 3,01) \times 10^3/см^2$ в контроле и $(40,60 \pm 1,12) \times 10^3/см^2$ при воздействии интактных экзосом. Комбинированный препарат снижал уровни ММП-1 и ММП-3, увеличивал концентрацию коллагена III до 1,95 ± 0,25 нг/мл против 1,15 ± 0,15 нг/мл в контроле и повышал уровень TERT.

Инженерные экзосомы ММСК демонстрируют синергетическое влияние на пролиферацию фибробластов и ремоделирование матрикса, что обосновывает дальнейшее изучение бесклеточной платформы для коррекции нарушенной регенерации кожи.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

ПРИМЕНЕНИЕ РЕГЕНЕРАТИВНЫХ МЕТОДОВ И ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДОВ ПРИ ФАСЕТ-СИНДРОМЕ У СПОРТСМЕНОВ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Семенов М.С.*, Лепсеридзе Л.Т., Астрелина Т.А., Брунчуков В.А., Сучкова Ю.Б., Кобзева И.В., Паринов О.В., Удалов Ю.Д.

Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна
123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23
*e-mail: semenowfmbc@yandex.ru

Ключевые слова: боль в спине, стромально-васкулярная фракция, PRP, фасет-синдром

Актуальность. Хроническая боль в спине, обусловленная фасет-синдромом (ФС), является одной из ведущих причин снижения результативности у спортсменов. Традиционные методы лечения, включая блокады глюкокортикостероидами (ГКС), часто обеспечивают лишь временное облегчение, не воздействуя на патогенетические механизмы дегенерации. В этой связи активно изучаются регенеративные технологии: PRP-терапия и применение стромально-васкулярной фракции (СВФ). Настоящий доклад обобщает опыт применения этих методов у 80 спортсменов.

Материалы и методы. В исследование включены три группы пациентов с верифицированным ФС:

• Группа 1 (PRP; *n* = 56): спортсмены игровых видов спорта, которым выполнена PRP-терапия дугоотростчатых суставов.

• Группа 2 (ГКС; *n* = 12): пациенты после внутрисуставной блокады ГКС.

• Группа 3 (СВФ; *n* = 12): пациенты с ФС и воспалением КПС, которым вводилась стромально-васкулярная фракция.

Оценка проводилась по динамике боли (ВАШ), качеству жизни (SF-36) и срокам возврата к тренировкам.

Результаты. В группе PRP достигнуто значительное снижение боли по ВАШ с 68 (61–84) мм до 3 (2–5) мм ($p = 0.002$), улучшение физического компонента SF-36 на 90%, возврат в спорт за 20 (17–26) дней. В группе ГКС, согласно данным РКИ, краткосрочный эффект сопоставим, однако PRP демонстрирует превосходство в долгосрочной перспективе (6–12 месяцев). При этом ГКС имеют ограничения: возможны системные побочные эффекты, а введение запрещено в соревновательный период и непосредственно перед стартом. В группе СВФ отмечена положительная динамика, но ввиду малой выборки требуется накопление данных.

Заключение. PRP-терапия является эффективным методом лечения фасет-синдрома, обеспечивая стойкое обезболивание и быстрое возвращение к спорту. В отличие от PRP, эффект ГКС ограничен по времени, а их применение у спортсменов сопряжено с антидопинговыми рисками. Клеточная терапия (СВФ) представляет собой перспективное направление, требующее дальнейших исследований.

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ГИППОКАМПЕ 12-МЕСЯЧНЫХ КРЫС ПОСЛЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ МАТЕРИНСКОГО ИММУНИТЕТА

Сентябрева А.В.*, Лямцев А.С., Герасимов А.Д., Косырева А.М.

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

*e-mail: alexandraasentyabreva@gmail.com

Ключевые слова: активация материнского иммунитета, нейродегенерация, микроглия, половые различия

Введение. Пренатальная активация материнского иммунитета (MIA) является фактором риска долгосрочных нарушений функционирования ЦНС у потомства. Важную роль в регуляции гомеостаза мозга играет микроглия, функционирование которой зависит от пола. Целью работы было оценить долгосрочные клеточные и молекулярные изменения микроглии и нейронов гиппокампа при моделировании MIA у потомства разного пола.

Материалы и методы. MIA моделировали у беременных крыс Вистар однократным внутрибрюшинным введением липополисахарида *E. coli* (100 мкг/кг) на 17-й день беременности. Потомство обоих полов контрольных и опытных групп исследовали в возрасте 12 месяцев (*n* = 7 на группу). Морфологические изменения нейронов гиппокампа оценивали при окраске по Нисслю. С помощью ИГХ изучали морфологию и число Iba1+ микроглии. Экспрессию генов, связанных с воспалением, нейродегенерацией, нейропластичностью, окислительным стрессом и нейрогенезом, определяли методом qPCR-RT.

Результаты. В гиппокампе самцов после MIA сохранялась преимущественно разветвленная, гомеостатическая морфология микроглии и увеличивалось число Iba1+ клеток. У самок после MIA выявлено снижение соотношения разветвленной и амебоидной микроглии, что указывает на реактивное состояние клеток. По сравнению с контрольными группами у обоих полов с MIA повышалась экспрессия Il18, Arg1 и Mmp9, что свидетельствует об активации как про-, и так и противовоспалительных механизмов. По сравнению с самцами у самок с MIA наблюдалось увеличение доли пикнотических гиперхромных нейронов в гиппокампе, снижение экспрессии Bdnf и повышение Bace1 и Usp11, ассоциированных с нейродегенеративными процессами. Напротив, у самцов повышалась экспрессия маркера нейрогенеза Pax6.

Заключение. MIA приводит к изменениям морфологии микроглии и нейронов, а также развитию воспалительных реакций в гиппокампе у потомства обоего пола. Данная модель может быть использована для изучения направленной модуляции микроглии, восстановления нейропластичности и нейрогенеза, а также оценки

эффективности клеточных, молекулярных и фармакологических подходов к восстановлению нервной ткани в зависимости от пола на поздних сроках онтогенеза у потомства.

МЕХАНИЗМЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ФИБРОЗА ЛЕГКИХ ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХОБЛ (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Сенькова А.В.[1]*, Савин И.А.[1], Котова О.С.[2], Дмитриенко Е.В.[1], Шпагина Л.А.[2], Власов В.В.[1], Зенкова М.А.[1]

[1] Институт химической биологии и фундаментальной медицины им. Д.Г. Кнорре Сибирского отделения РАН
630090, Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, д. 8
[2] Новосибирский государственный медицинский университет
630091, Новосибирск, Красный пр-т, д. 52

*e-mail: alsenko@mail.ru

Ключевые слова: профессиональная ХОБЛ, наночастицы, диоксид кремния, клиническая когорта, животные

Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких (П-ХОБЛ) представляет собой заболевание легких, индуцированное воздействием производственных аэрозолей и характеризующееся ранним развитием ремоделирования дыхательных путей и легочного фиброза. Существующие доклинические модели недостаточно точно воспроизводят патогенез данной нозологии, что определяет актуальность разработки адекватных экспериментальных подходов. Целью настоящего исследования явилась сравнительная характеристика когорты пациентов с П-ХОБЛ, подвергавшихся воздействию промышленных аэрозолей, и создание релевантной мышиной модели, отражающей ключевые аспекты патологии у человека.

В ходе анализа когорты пациентов установлено, что фенотип П-ХОБЛ ассоциирован с химическим составом промышленных аэрозолей и опосредован специфическим воспалительным паттерном. При этом воздействие частиц окислов металлов сопровождалось преимущественно обструктивными изменениями и повышением бронхиальной реактивности, тогда как воздействие диоксида кремния приводило к формированию необратимых фибротических изменений в легочной ткани.

Для верификации этих данных в эксперименте на мышах производили многократные интраназальные введения наночастиц диоксида кремния (SiO_2) или магнитных наночастиц, состоящих из магнитного ядра оксида железа (магнетита) и защитной оболочки из диоксида кремния ($Fe_3O_4@SiO_2$). Оказалось, что многократное введение наночастиц SiO_2 в небольших дозах воспроизводит один из основных признаков П-ХОБЛ — прогрессирующее ремоделирование дыхательных путей и фиброз, которые сохраняются даже после элиминации самих наночастиц лимфатической системой. Напротив, введение наночастиц $Fe_3O_4@SiO_2$ в аналогичном режиме не приводило к фибротическим изменениям, что отражает картину заболевания, наблюдаемую при воздействии комплексных промышленных аэрозолей.

Таким образом, интеграция данных, полученных на человеческой когорте и животной модели, создает репрезентативную платформу для углубленного изучения механизмов П-ХОБЛ и разработки терапевтических стратегий, направленных на коррекцию фибротической патологии легких.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 26-75-10117.

МСК КАК МЕДИАТОРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ЛЛПМД

Сербина О.О.[1]*, Киселева Е.В.[2], Васецкий Е.С.[1]

[1] Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26
[2] Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины Роспотребнадзора
117246, Москва, Научный пр-д, д. 18

*e-mail: olatyeva94@gmail.com

Ключевые слова: МСК, ЛЛПМД, фиброз, FSHD, миобласты, DUX4

Лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия (ЛЛПМД) — одна из наиболее распространённых наследственных миопатий, ассоциированная с аберрантной экспрессией DUX4. Заболевание характеризуется прогрессирующей дегенерацией мышечной ткани с ее последующим замещением фиброзной и жировой. Роль DUX4 в патологии миобластов в значительной степени изучена. На биоптатах показана инфильтрация клетками воспаления и увеличение уровня CXCL12 в пораженной мышце, что создает условия для рекрутирования МСК из других областей по оси CXCL12-CXCR4. Роль МСК и их взаимодействие с миобластами в патологически измененной мышце остаются неизученными. Мы предположили, что действие DUX4 не ограничивается миобластами, а МСК могут выступать не только мишенью патологического микроокружения, но и непосредственными участниками DUX4-зависимого патологического процесса.

В работе показано, что миобласты пациентов с ЛЛПМД характеризуются дефектами миогенной дифференцировки, хронической активацией проангиогенных программ и дисбалансом экспрессии факторов реорганизации внеклеточного матрикса (MMP/TIMP). Миобласты гиперсекретируют CXCL12, что усиливает миграцию и пролиферацию МСК. В свою очередь, под влиянием факторов, секретируемых миобластами, МСК подавляют дифференцировку миобластов в миотубулы и приобретают профибротический и антиадипогенный фенотип, проявляющийся в усилении синтеза и отложения коллагена III и фибронектина, подавлении адипогенной дифференцировки. На впервые созданной индуцируемой модели МСК-DUX4 показано, что реактивация экспрессии DUX4 перепрограммирует МСК: вызывает окислительный и пролиферативный стресс, активирует провоспалительные и профибротические программы, запускает дефектную миогенную и нарушает адипогенную и остеогенную дифференцировки.

Полученные данные позволяют предложить модель замкнутого патологического цикла, в котором DUX4-миобласты привлекают МСК посредством CXCL12-CXCR4. Аномальная миграция и накопление МСК в пораженных мышцах под влиянием патологического микроокружения и хронического воспаления могут переключать исход регенерации с восстановления мышечных волокон на формирование жировой и фиброзной ткани в контексте ЛЛПМД.

Работа выполнена в рамках раздела государственного задания ИБР РАН № 0088-2025-0004.

ВЛИЯНИЕ WNT/β-КАТЕНИН-ОПОСРЕДОВАННОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ НА БАЛАНС СУБПОПУЛЯЦИЙ CD8⁺ Т-КЛЕТОК ПАМЯТИ (SCM/CM) И ИХ ИСТОЩЕНИЕ В УСЛОВИЯХ ЦИТОКИНОВОЙ ПОДДЕРЖКИ

Сергеев Н.А.,*, Литовка Н.И., Салахов Р.Р., Голоунина О.О., Хусаинова Р.И., Минниахметов И.Р., Румянцев С.А., Логинова М.Ю.

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии
им. академика И.И. Дедова
117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

*e-mail: sergeevn1998@gmail.com

Ключевые слова: CAR-T-терапия, Tscm, Tcm, TIGIT, PD-1, TIM-3

CAR-T-терапия разрабатывается для лечения аутоиммунных заболеваниях, где ключевым фактором успеха является длительная персистенция и функциональная активность Т-клеток. Наиболее перспективными субпопуляциями считаются стволоподобные Т-клетки памяти (Tscm) и центральные Т-клетки памяти Tcm. Сигнальный путь Wnt/β-катенин играет критическую роль в поддержании стволовости и предотвращении терминальной дифференцировки Т-клеток. Однако влияние активации Wnt на фенотип и функциональное состояние CD8⁺ Т-клеток в условиях цитокинового окружения остаётся малоизученным.

Целью является оценка влияния активации Wnt-сигналинга на частоту Tscm и Tcm, а также на экспрессию маркеров истощения в CD8⁺ Т-клеток для оптимизации протоколов получения CAR-T для лечения аутоиммунных заболеваний.

PBMC здоровых доноров подвергали магнитной селекции CD8⁺ Т-клеток. Выделенные CD8⁺ Т-клетки активировали анти-CD3/анти-CD28 и культивировали в среде с добавлением IL-2 (200 IU/ml), IL-7 (150 IU/ml) и IL-15 (300 IU/ml). В опытные образцы вносили CHIR99021 (1, 2 и 5 мкМ), контрольные образцы культивировались в его отсутствие. Фенотипический анализ Т-клеточных субпопуляций проводили на 9-е сутки методом проточной цитометрии (BD LSRFortessa) с использованием панели моноклональных антител к поверхностным маркерам CCR7, CD45RA, CD27, CD95, CD57 для идентификации Tscm и Tcm, а также для оценки экспрессия ключевых ингибиторных рецепторов, ассоциированных с Т-клеточным истощением по PD-1, TIM-3, LAG-3, TIGIT.

В присутствии CHIR99021 наблюдается увеличение доли Tscm и Tcm клеток в сравнении с контролем. Активация Wnt приводила к изменению экспрессии PD-1 и TIM-3 на Tscm и Tcm, тогда как уровни LAG-3 и TIGIT изменялись несущественно. Цитокиновый микс в сочетании с активацией Wnt обеспечивал поддержание наивного фенотипа $CD8^+$ Т клеток, а также влиял на выживаемость и дифференцировку клеток.

Активация Wnt/β-катенин-сигналинга в условиях цитокиновой поддержки (IL-2, IL-7, IL-15) увеличивает пул Tscm и Tcm и одновременно влияет на экспрессию ключевых коингибиторных молекул PD-1, TIM-3. Полученные данные обосновывают использование модуляторов Wnt-пути при производстве CAR-T-клеток для аутоиммунных заболеваний.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ № 25-75-32004)

НЕГАТИВНОЕ ВЛИЯНИЕ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *KRAS* НА БСВ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПОСЛЕ АУТО-ТГСК

Сергеева А.М.*

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии
125167, Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4

*e-mail: curlewww@gmail.com

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, бессобытийная выживаемость, *KRAS*

Введение. Множественная миелома (ММ) характеризуется выраженной биологической гетерогенностью, что определяет различия в глубине ответа на терапию и скорости прогрессирования даже у пациентов с одинаковой стадией заболевания. Это указывает на необходимость поиска новых прогностических биомаркеров. Одними из наиболее перспективных являются соматические мутации в генах семейства *RAS* (*KRAS/NRAS*). Их прогностическое значение остается дискуссионным: ряд исследований связывает мутации с неблагоприятным прогнозом при индукционной терапии бортезомиб-содержащими схемами, тогда как другие не выявляют их влияния.

Цель. Оценить влияние мутаций в генах семейства *RAS* на бессобытийную выживаемость (БСВ) пациентов с ММ после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Материалы и методы. В исследование включены 33 пациента с впервые диагностированной ММ, получавших 4–12 курсов бортезомиб-содержащей индукции, высокодозную терапию мелфаланом и ауто-ТГСК. Мутации во 2–4-м экзонах *KRAS/NRAS* определяли методом секвенирования по Сэнгеру в $CD138^+$ клетках костного мозга. Период наблюдения составил 14–83 месяца. Анализ БСВ выполнен методом Каплана — Майера с использованием лог-рангового теста ($p < 0,05$).

Результаты. Мутации выявлены у 14 (42,4%) пациентов: *NRAS* — у 9, *KRAS* — у 6; у 19 мутации отсутствовали. Наличие мутации KRAS ассоциировалось с достоверным снижением БСВ ($p = 0,03$): медиана БСВ составила 18,0 против 57,4 месяца в группе без мутаций *RAS*, двухлетняя БСВ — 20,0% против 75,0%. Мутации *NRAS* статистически значимого влияния на БСВ не оказывали ($p = 0,12$): медиана БСВ — 38,8 месяца, двух- и трехлетняя БСВ — 83,0% и 63,0% соответственно.

Заключение. Мутации в гене *KRAS*, выявленные при диагностике ММ, ассоциированы со значительным снижением БСВ после ауто-ТГСК и могут рассматриваться как неблагоприятный прогностический фактор. Их определение целесообразно использовать для стратификации риска и персонализации терапии.

ОПТИМИЗАЦИЯ СВОЙСТВ CA-P КОСТНЫХ ЦЕМЕНТОВ ЗА СЧЕТ ДОПИРОВАНИЯ ИХ МАГНИЕМ

Сергеева Н.С.[1]*, Гольдберг М.А.[2], Крохичева П.А.[2], Свиридова И.К.[1], Кирсанова В.А.[1], Ахмедова С.А.[1], Каралкин П.А.[1, 3], Родионов С.А.[1, 4], Мальцева А.Е.[1], Хайрутдинова Д.Р.[2], Комлев В.С.[2]

[1] Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»
125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 3

[2] ФГБУН Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова РАН
119334, Москва, Ленинский пр-т, д. 49

[3] Институт кластерной онкологии профессора Л.Л. Левшина, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
[4] Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова
127299, Москва, ул. Приорова, д. 10
*e-mail: prognoz.06@mail.ru

Ключевые слова: Ca-P костные цементы, магний, остеопластика, регенерация костной ткани

Восстановление костных дефектов разного объема и конфигурации остается сложной клинической задачей. Наиболее подходящими кандидатами для ее решения могут стать кальций-фосфатные костные цементы (КЦ), допированные биоактивным катионом магния (КМФ КЦ).

Цель: исследовать *in vitro* и *in vivo* биоактивность образцов КМФ КЦ с 20 и 60 мол.% Mg и двумя составами затворяющей жидкости (ЗЖ), разработанных в ИМЕТ РАН.

В исследованиях *in vitro* на клетках линии Mg-63 оценивали токсичность КМФ КЦ, их цитосовместимость: адгезию клеток к поверхности КЦ (конфокальная микроскопия), динамику клеточной популяции (МТТ-, Live-Dead тесты), способность поддерживать остеодифференцировку МСК КМ доноров (ПЦР РВ). В экспериментах *in vivo* при подкожной имплантации мышам линии BDF1 образцов КМФ КЦ изучали их биосовместимость (2, 4, 8 и 12 нед. наблюдения, световая микроскопия), на модели остеотомии большеберцовой кости крыс линии Wistar — их остеопластические потенции (3, 6, 9 нед. и 6 мес. наблюдения; световая микроскопия, микроКТ).

В экспериментах *in vitro* показано отсутствие токсичности образцов КМФ КЦ и наличие у них цитосовместимости: клетки активно прикреплялись к поверхности КЦ и пролиферировали, вне зависимости от концентрации катиона Mg и состава ЗЖ. В МСК КМ на КМФ КЦ выявлена экспрессия ряда генов остеодифференцировки. При подкожной имплантации КМФ КЦ показана их биосовместимость. При замещении костного дефекта у крыс данными образцами КЦ через 3 недели после имплантации костный регенерат был представлен формирующимися *de novo* по всему объему дефекта балками костной ткани вокруг фрагментов КЦ, островками костномозгового кроветворения. Через 6 месяцев костный дефект был закрыт органотипически правильно сформированной кортикальной костью с костномозговым каналом и восстановленным кроветворением. Более активно репаративный остеогенез протекал при имплантации КМФ КЦ с 60 мол.% Mg.

Таким образом, разработанные новые отечественные КМФ КЦ являются биоактивными: характеризуются цито-, биосовместимостью, способностью поддерживать остеодифференцировку МСК КМ *in vitro*, стимуляцией репаративного остеогенеза в месте костного дефекта со скоростью, близкой к скорости биорезорбции образцов КЦ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минздрава России, государственное задание № 056-03-2024-113.

ДИНАМИКА ЗАЖИВЛЕНИЯ КОЖНЫХ РАН У КРЫС ПРИ МЕСТНОМ ПРИМЕНЕНИИ ГЕЛЯ С КОНДИЦИОННОЙ СРЕДОЙ

Силачев Д.Н.*, Иванов М.Э., Апросин Ю.Д., Ильсова Н.А., Червякова Е.А.

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова
117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
*e-mail: natalia_ilyasova@mail.ru

Ключевые слова: кондиционная среда, гелевая композиция, кожные раны, заживление ран

Паракринные факторы участвуют в регуляции воспаления, ангиогенеза и ремоделирования внеклеточного матрикса при заживлении ран. Кондиционная среда содержит совокупность таких факторов и позволяет использовать секретируемые клетками биологически активные вещества без трансплантации клеток. Продолжительность ее действия при местном применении может быть ограничена быстрым удалением с раневой поверхности. Включение кондиционной среды в гель на основе гидроксиэтилцеллюлозы может способствовать ее удержанию в области повреждения.

Цель работы — оценить влияние геля, содержащего кондиционную среду, на динамику площади кожных ран у крыс.

У 15 животных определяли площадь двух ран кожи спины на 7-е и 14-е сутки методом цифровой планиметрии. У 10 крыс на правую рану наносили гель, включавший кондиционную среду, гидроксиэтилцеллюлозу

и воду. Левая рана местной обработке не подвергалась. У пяти контрольных животных обе раны оставляли без обработки. Нормальность распределения оценивали критерием Шапиро–Уилка. Для внутрипарных сравнений применяли парный *t*-критерий Стьюдента или критерий Вилкоксона, для межгруппового — *t*-критерий для независимых выборок.

На 7-е сутки площадь раны после нанесения геля была меньше площади парной необработанной раны: 71,5 ± 13,9 и 81,5 ± 14,7 мм² соответственно, а средняя внутрипарная разность составила 10,0 мм² (95% ДИ 0,65–19,39; p = 0,039). Средняя площадь двух ран у животных экспериментальной группы также была меньше, чем у контрольных животных: 76,5 ± 12,7 и 96,8 ± 14,7 мм² соответственно (p = 0,016). На 14-е сутки медиана площади раны после применения геля составила 12,13 [8,61; 22,69] мм², парной необработанной раны — 14,36 [11,82; 30,82] мм² (p = 0,322).

Таким образом, местное применение геля с кондиционной средой сопровождалось уменьшением площади раны на 7-е сутки. К 14-м суткам различие между парными ранами не достигало статистической значимости. Полученная динамика показывает, что наиболее выраженные различия наблюдались в ранний период заживления, и обосновывает дальнейшее доклиническое изучение гелевой композиции.

ОСТЕОГЕННЫЕ СВОЙСТВА КСЕНОГЕННЫХ МАТЕРИАЛОВ РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ИССЛЕДОВАННЫЕ НА МОДЕЛИ СИНУС-ЛИФТИНГА У КРОЛИКОВ

Синельникова В.А.[1*], Гаджиев Н.Ю.[1], Кузнецова В.С.[1,2], Васильев А.В.[2,3]

[1] Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии
119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 16
[2] Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова
115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1
[3] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)
119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
*e-mail: viktoriya.sinelnikova98@mail.ru

Ключевые слова: ксеногенные костно-пластические материалы, остеогенез, дистрофический кальциноз

Ксеногенные костно-пластические материалы широко применяются в стоматологии. Целью исследования стало сравнительное изучение остеогенных свойств трех ксеногенных материалов на модели открытого синус-лифтинга у кроликов. В исследовании участвовало 16 кроликов породы Серый великан. Использовали материалы в виде депротеинизированной костной крошки бычьего (BioOss, Geistlich; Cerabone, Botiss biomaterials GmbH) и свиного (Symbios, Dentsply Sirona) происхождения. В пространство верхнечелюстных синусов животных помещали исследуемые остеопластические материалы, предварительно смешав их с физиологическим раствором. Эвтаназию кроликов проводили через 10 недель, после чего образцы тканей направляли на гистологическое исследование.

Образцы тканей окрашивали гематоксилин-эозином (BioVitrum) и трихромом Массона (BioVitrum), проводили морфометрическую оценку объемов новообразованной кости, нерезорбированного материала и участков кальциноза.

Препарат свиного происхождения *Symbios* способствовал образованию наибольшего объема костной ткани (22,8 ± 4,8%) при наименьшем объеме остаточного трансплантата (11,1 ± 3,4%). Показатели количества новообразованной костной ткани у Cerabone и BioOss составляли 11,3 ± 5,0 и 16,9 ± 5,5% соответственно. Количество нерезорбированного материала составило 16,9 ± 6,5% для BioOss и 21,7 ± 5,6% для Cerabone. Также у животных с имплантированными материалами бычьего происхождения был обнаружен дистрофический кальциноз в объеме 0,007 ± 0,03% для BioOss и 0,04 ± 0,07% для Cerabone.

Использование материала свиного происхождения (Symbios) на модели синус-лифтинга у кроликов продемонстрировало оптимальный баланс между резорбцией материала и регенерацией костной ткани, что могло предотвратить развитие дистрофического кальциноза, наблюдаемого при использовании материалов бычьего происхождения.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ УРОВНЕЙ СУБЪЕДИНИЦ КОМПЛЕКСА I ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ МИТОХОНДРИЙ В РАЗЛИЧНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЯХ: ЗАВИСИМОСТЬ ОТ РЕДОКС-СОСТОЯНИЯ КЛЕТКИ

Скворцова Е.В.*, Назаров И.Б., Старкова Т.Ю., Томилин А.Н., Синенко С.А.

Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
*e-mail: e.skvortsova@incras.ru

Ключевые слова: эмбриональные стволовые клетки, митохондрии, NDUFS1, NDUFB10, редокс-статус, АФК

Комплекс I (K-I, НАДН-убихинон-оксидоредуктаза) является крупнейшим макромолекулярным ансамблем электрон-транспортной цепи (ЭТЦ) митохондрий, играющим ключевую роль в генерации протонного градиента и поддержании энергетического и метаболического статуса клетки. Структурная вариабельность и стехиометрия вспомогательных и каталитических субъединиц этого комплекса могут значительно варьировать в зависимости от тканевой специфичности и метаболического профиля клеток. Одним из регуляторных факторов, определяющих стабильность, сборку и экспрессию индивидуальных субъединиц K-I, является редокс-статус клетки. Изменения редокс-состояния, в том числе в митохондриях, способны вызывать конформационные перестройки белковых субъединиц, изменять скорость их деградации или, напротив, запускать процессы биогенеза. Молекулярные механизмы, лежащие в основе тканеспецифичной гетерогенности уровней отдельных субъединиц K-I и их чувствительности к редокс-состоянию микроокружения, остаются малоизученными, особенно в контексте плюрипотентных и дифференцированных клеток. В настоящем исследовании методом иммуноблоттинга оценивали характер экспрессии нескольких ключевых субъединиц K-I в клеточных линиях мыши и человека, а также изучали механизмы, лежащие в основе этих изменений. Результаты показали, что уровни экспрессии субъединиц Ndufb10 и Ndufs1 значительно варьируют между различными клеточными линиями, включая эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) мыши. Было обнаружено, что эпитоп, узнаваемый кроличьими моноклональными антителами к Ndufb10, маскируется в большинстве исследованных клеток за счет неизвестной модификации. Использование альтернативных антител позволило установить, что снижение уровня митохондриального супероксида приводит к значительному снижению содержания белков Ndufs1, Ndufs3 и Ndufb10 в ЭСК мыши, в то время как снижение общего пула АФК с помощью NAC вызывало выраженное уменьшение уровня только субъединицы Ndufs1 в данных клетках. Полученные данные указывают на высокую пластичность уровней субъединиц K-I в различных типах клеток, включая ЭСК, и свидетельствуют об их участии в ретроградной митохондриальной сигнализации.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 26-14-00126.

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ И ОСТЕОПОРОЗА НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ КОСТНОЙ ТКАНИ В МОДЕЛИ *IN VIVO*

Слажнева Н.А.*, Байдина В.Д., Обанина Н.А., Бондаренко Н.А.

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Института цитологии и генетики СО РАН
630117, Новосибирск, ул. Арбузова, д. 6
*e-mail: kiara112@mail.ru

Ключевые слова: вторичный остеопороз, ожирение, глюкокортикоиды, кость, экспрессия генов

Хронические заболевания оказывают влияние на качество жизни, становятся значимой проблемой. К ним относят остеопороз, при котором нарушается процесс регенерации костной ткани, ухудшение состояния скелета, частые переломы. В настоящее время однозначно не известно, как ожирение влияет на метаболизм костной ткани. Цель исследования — изучение влияния вторичного остеопороза в глюкокортикоидной модели совместно с ожирением на костную ткань.

Эксперимент проводили на самцах мышей (C57Bl/6, n = 6) с моделированием остеопороза (введение 10 мг/кг дексаметазона (ДЕКС)), ожирения (высокожировая диета (ВЖД)) и их сочетания в течение 8 недель. В динамике взвешивали, измеряли уровень глюкозы у животных. Методом ОТ-ПЦР в реальном времени исследовали экспрессию генов в образцах костной и жировой ткани.

Так, самцы мышей в группах ВЖД и ВЖД + ДЭКС к 8 неделе имели повышенную массу тела на 17 и 19% относительно контрольных. При этом уровень глюкозы значимо увеличился до 9,13 ммоль/л к 8-й неделе только в группе ВЖД. Дексаметазон способен влиять на метаболизм глюкозы, но также провоцирует развитие вторичного остеопороза. В результате отмечается механическая хрупкость костей в группах ДЕКС и ВЖД + ДЕКС. При этом рост уровня экспрессии мРНК гена *RANK* наблюдался при введении ДЕКС в 92,19 раза, в группе ВЖД в 17,45 раза и при сочетании ВЖД + ДЭКС в 48,89 раз. При этом уровни генов *OPG* и *RANKL* увеличились только в группе ВЖД + ДЭКС в 2,8 и 4,4 раз соответственно. Такое сочетание свидетельствует о росте количества остеокластов и нарушении баланса между количеством остеобластов и остеокластов не только при введении глюкокортикоидов, но и при ожирении. Также, хотя уровень мРНК гена рецептора к инсулину (*INSR*) не изменялся в костной ткани, но вырос в 4,08, 4,34 и 3,99 раза в жировой ткани в группах ДЭКС, ВЖД и ВЖД + ДЭКС соответственно в сочетании со снижением экспрессии гена *LPIN1*, который регулирует транскрипцию генов, отвечающих за жиросжигание и формирование мембран митохондрий, и влияет на чувствительность клеток к инсулину.

Таким образом, у самцов с моделированным остеопорозом наблюдаются нарушение и жирового метаболизма, а наличие ожирения не оказывает протективных эффектов на костную ткань, а приводит к увеличению экспрессии генов, активирующих остеокласты. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 25-25-01005.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОМПОЗИТНОГО СОСТАВА ФИТОКОМПЛЕКСА, СОДЕРЖАЩЕГО БИОДОСТУПНЫЙ КРЕМНИЙ, НА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА

Слажнева Н.А.*, Бондаренко Н.А.

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Института цитологии и генетики СО РАН
630117, Новосибирск, ул. Арбузова, д. 6

*e-mail: kiara112@mail.ru

Ключевые слова: фитокомплекс, кремний, мезенхимальные стволовые клетки, пролиферация, митохондрии, антиоксидант

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) в настоящее время востребованы в регенеративной медицине и активно применяются в терапии. При хронических заболеваниях часто наблюдаются нарушения антиоксидантной системы клеток, что требует коррекции. Композитный состав фитокомлекса, содержащий биодоступный кремний и катехины, сочетает в себе минерализующий, антиоксидантный и остеопротективный потенциал.

Цель исследования — изучить влияние фитокомплекса, содержащего биодоступный кремний, на функциональную активность МСК.

В работе исследовали фитокомплекс из растительных компонентов (рисовой шелухи, зародышевой пленки риса и листьев зеленого чая) изготовленный в ООО «Центр внедрения технологий» (г. Новосибирск). МСК, выделенные из костного мозга, культивировали в среде DMEM с 10% FBS, смесью антибиотика-антимикотика. Цитотоксичность фитокомплекса в концентрациях до 5 мг/мл изучали в МТТ-тесте. Активность митохондрий в клетках исследовали с помощью красителя TMRM. Методом ОТ-ПЦР оценивали экспрессию генов антиоксидантной системы.

Установлено, что фитокомплекс содержит полифенолы чая, проявляющие фитогормональную активность: изорамнетин, каэмпферол, а также широкий минеральный состав с преобладанием биодоступного кремния. Под влиянием фитокомплекса в концентрации 5 и 0,156 мг/мл в МСК наблюдалось увеличение пролиферативной активности, что коррелировало с существенным повышением числа TMRM + МСК до 152 ± 2,8%, свидетельствуя о повышении активности митохондрий. Также наблюдалось дозозависимое увеличение экспрессии гена *GPX* (глутатионпероксидазы) до 29,9 раза, а гена *SOD2* (супероксиддисмутазы) в 1,5 раза при концентрации 2 мг/мл. Данные ферменты работают совместно и последовательно, нейтрализуя супероксид радикалы до воды. Таким образом, композитный состав фитокомплекса не оказывает токсического эффекта на МСК, способен стимулировать пролиферацию, митохондриальную активность, экспрессию антиоксидантных генов и может быть перспективен для терапии остеопороза за счет восстановления остеогенного потенциала клеток на фоне окислительного стресса.

ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРЫ ВОЛОСА ПРИ АНДРОГЕНЕТИЧЕСКОЙ АЛОПЕЦИИ И ТЕЛОГЕНОВОМ ВЫПАДЕНИИ МЕТОДОМ МАЛОУГЛОВОГО РЕНТГЕНОВСКОГО РАССЕЯНИЯ

Слаутина О.С.[1,2]*, Петерс Г.С.[2], Пантелеев А.А.[2]

[1] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9
[2] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1
*e-mail: olechka.slautina@mail.ru

Ключевые слова: волос, алопеция, телогеновое выпадение, МУРР, трихология, кератин, матрикс

Андрогенетическая алопеция (АГА) — хроническое прогрессирующее выпадение волос; телогеновое выпадение волос (ТВВ) возникает под влиянием стрессовых факторов. АГА и ТВВ сопровождаются нарушением нормального цикла роста и обновления волосяных фолликулов, однако их влияние на структуру формирующегося волоса изучено недостаточно.

После ороговения клетки волоса теряют метаболическую активность, поэтому его структура относительно стабильна. Метод малоуглового рентгеновского рассеяния (МУРР) позволяет исследовать организацию кератиновых фибрилл и межфибриллярного матрикса. [1]

Целью данной работы является сравнение структуры волоса у пациентов 37–42 лет с АГА или ТВВ и у трихологически здоровых людей. Образцы, содержавшие по 50 волос, помещали в установку горизонтально. Полученные двумерные рентгенограммы интегрировали в Fit2D по вертикали и горизонтали в секторах 45°. Вертикальные профили характеризовали организацию межфибриллярного матрикса и взаимное расположение фибрилл, горизонтальные — продольную организацию кератиновых фибрилл.

Организация межфибриллярного матрикса у трихологически здоровых людей отличалась от обеих групп пациентов. При АГА также выявлены различия между андрогензависимой и андрогеннезависимой зонами, тогда как при ТВВ зональных различий не обнаружено. Структура матрикса при ТВВ была сопоставима с андрогензависимой зоной при АГА.

Продольная организация кератиновых фибрилл отличалась у здоровых людей и пациентов с АГА и ТВВ. При этом различий между заболеваниями, а также между андрогензависимой и андрогеннезависимой зонами не выявлено.

Таким образом, при АГА и ТВВ изменяются организация как кератиновых фибрилл, так и межфибриллярного матрикса. При этом зональные особенности при АГА выявляются только для межфибриллярного матрикса. Полученные результаты подтверждают перспективность МУРР для исследования структурных изменений волоса при трихологических заболеваниях.

Литература:

Vazina AA, Vasilieva AA, Lanina NF, et al. X-ray diffraction study of the nanostructural dynamics of fibrillar systems of hair tissue. Bulletin of the Russian Academy of Sciences: Physics. 2015;79(1):75–80. DOI: 10.3103/S1062873815010360

ХАРАКТЕРИСТИКА ТРАНСКРИПТОМА СКЕЛЕТНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПОСЛЕ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ: ПЕРИОД ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ

Слепов Ю.К.[1]*, Бучака А.С.[1], Золкин А.Г.[1], Гудин А.Н.[2], Буриев И.М.[2], Альбрант М.М.[3], Костюченко О.М.[4], Шагимарданова Е.И.[5,6], Билялов А.И.[1,6], Гусев О.А.[6,7], Онницев И.Е.[4], Деев Р.В.[1]

[1] Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3
[2] Госпиталь для ветеранов войн № 3
129336, Москва, ул. Стартовая, д. 4
[3] Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва
105077, Москва, ул. 11-я Парковая, д. 32

[4] Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко Министерства обороны России
105094, Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Басманный, пл. Госпитальная, д. 1–3, стр. 1
[5] Центр коллективного пользования в области геномики и биовизуализации,
Сколковский институт науки и технологий
121205, Москва, тер. инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 30, стр. 1
[6] ООО «ЛИФТ Центр»
121205, Москва, тер. инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 30, стр. 1
*e-mail: slepovurij95@gmail.com

Ключевые слова: регенерация скелетной мышечной ткани, критические состояния, транскриптомный анализ

Высокоэнергетическая травма конечностей, включая сочетанное минно-взрывное ранение, сопровождается повреждением скелетной мышечной ткани, регенерация которой зависит от состояния пациента и скорости его восстановления. Несмотря на подробное изучение механизмов восстановления структуры мышечной ткани, отсутствуют данные об этом процессе у пациентов с синдромом персистирующего воспаления, иммуносупрессии и катаболизма (Persistent inflammation Immunosuppression and Catabolism Syndrome, PICS). Цель настоящей работы — охарактеризовать морфологические и транскриптомные изменения мышечной ткани в период посттравматической регенерации после высокоэнергетического повреждения у пациентов с PICS.

Материалом для исследования послужили фрагменты мышечной ткани конечностей, полученные у пациентов после минно-взрывного ранения в ходе вторичных хирургических обработок. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия критериев PICS. Были проведены гистологическое исследование с морфометрией, а также транскриптомный анализ методом RNA-Seq.

При морфометрическом исследовании было обнаружено снижение площади поперечного сечения мышечных волокон у пациентов с PICS. Медиана отклонения от референсных значений для соответствующей мышцы составила -38,2%, в то время как в группе сравнения медиана отклонения была равно нулю (p-value = 0,003). Не было выявлено различий в доле волокон с интернализированными ядрами и в доле некротизированных волокон. Также было обнаружено увеличение доли соединительной ткани в образцах группы PICS (p-value < 0,00001). Транскриптомный анализ выявил активацию провоспалительных и иммуносупрессорных генов, генов миогенной дифференцировки, пролиферации сателлитных клеток и ремоделирования матрикса при снижении экспрессии генов сократительного аппарата и окислительного фосфорилирования. Обнаружены ранее не описанные гены-мишени (*LOXL2, IL17RA, IL4R*) с существующими лекарственными препаратами.

Выявленное сочетание морфологических и молекулярно-генетических маркеров указывает на важное значение ремоделирования матрикса для регенерации скелетной мышечной ткани. Гиперактивация этих процессов препятствует завершению регенерации, способствуя избыточному фиброзированию и атрофии мышечной ткани.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОСТЕОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ КОРОНАРОГЕННОЙ И НЕКОРОНАРОГЕННОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА И УПРАВЛЕНИЕ ИХ ОСТЕОГЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ МЕТФОРМИНОМ

Слесарева Т.А.[1, 2*]

[1] Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650056, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6
[2] Кемеровский государственный медицинский университет
650029, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
*e-mail: soloveva081296@mail.ru

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, ишемическая болезнь сердца, метформин

Исследована в сравнительном аспекте остеогенная активность мезенхимальных стволовых клеток (МСК) эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) при кальцификации коронарных артерий (ККА) и без нее и продемонстрирована способность модуляции эффективности остеогенеза метформином.

У пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и стенозом аортального клапана (АС) оценивали индекс коронарного кальция. В МСК ЭЖТ индуцировали остеогенную дифференцировку и определяли уровень

экспрессии остеогенных генов и белков на 15-е сутки. Эффективность остеогенеза оценивали окрашиванием дифференцированных культур ализариновым красным с количественной детекцией результатов. Метформин добавляли в МСК ЭЖТ пациентов с ИБС в концентрации 10, 50, 100 мкмоль/л и оценивали его влияние на остеогенез измерением уровня белков в супернатантах и окрашиванием ализариновым красным.

В индуцированных МСК ЭЖТ пациентов с ИБС наблюдалось значимое увеличение экспрессии остеогенных генов (*RUNX2, SPP1, ALPL*) по сравнению с МСК ЭЖТ пациентов с АС в 1,2–1,3 раза (p = 0,001). Количество белков (RUNX2, OPN, ALPL и OCN) в супернатантах МСК ИБС было значимо большим чем в среде МСК, пациентов с АС (p = 0,001). Минерализация внеклеточного матрикса в МСК пациентов с ИБС была в 1,2 раза интенсивнее. Связь между индексом коронарного кальция и минерализацией внеклеточного матрикса в культурах МСК ЭЖТ пациентов с ИБС оказалась значимой (p < 0,001; r = 0,68). Добавление метформина, во всех концентрациях, усиливало остеогенный потенциал индуцированных МСК ЭЖТ пациентов с ИБС. Наиболее выраженный эффект наблюдался при добавлении 50 мкмоль/л препарата — эти клетки синтезировали в 1,3 раза больше белка RUNX2, в 2 раза больше OPN и в 3 раза больше ALPL, по сравнению с нативными МСК (p = 0,001). Кроме этого, количество кальция, накопленного в культурах обработанных 50 мкмоль/л метформина было в 1,3 раза больше, чем в нативных (p = 0,001).

У пациентов с ИБС, МСК ЭЖТ характеризовались более высокой остеогенной активностью, чем МСК ЭЖТ лиц, не имеющих поражения коронарных артерий. Взаимосвязь между степенью ККА и интенсивностью минерализации внеклеточного матрикса МСК ЭЖТ свидетельствует об их участии в патогенезе ККА. Метформин значительно усиливал остеогенез МСК ЭЖТ, особенно в концентрации 50 мкмоль/л.

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ ИНДУЦИРУЕТ ОСТЕОГЕННУЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЭПИКАРДИАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Слесарева Т.А.[1,2]*, Горбатовская Е.Е.[1,2], Груздева О.В.[1,2]

[1] Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650056, Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, д. 6
[2] Кемеровский государственный медицинский университет
650029, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
*e-mail: soloveva081296@mail.ru

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, эпикардиальная жировая ткань,TNF-α, IL-6

Актуальным направлением исследований является выявление факторов, способствующих активации остеогенных сигнальных путей в мезенхимальных стволовых клетках (МСК) эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ) при ишемической болезни сердца (ИБС), поскольку это может способствовать развитию новых методов терапевтического воздействия и профилактики кальцификации коронарных артерий.

В работе использовались биоптаты ЭЖТ из левых отделов сердца (n = 10), полученные во время аортокоронарного шунтирования. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в эксперименте. В МСК 3-его пассажа индуцировали остеогенную дифференцировку. В остеогенную среду добавляли рекомбинантный человеческий TNF-α и/или IL-6. Исследовали концентрации TNF-α и IL-6 1 и 10 нг/мл соответственно, а TNF-α в комбинации с IL-6 — в конечной концентрации 10 нг/мл. Контрольные клетки культивировались к нативной остеогенной среде. Минерализацию внеклеточного матрикса оценивали с помощью окрашивания ализариновым красным на 21-й день дифференцировки. Для полуколичественного определения концентрации красителя в окрашенном монослое проводили его экстракцию уксусной кислотой и нейтрализацию гидроксидом аммония с последующим колориметрическим детектированием при 405 нм.

На 21-е сутки остеогенной дифференцировки во всех культурах наблюдались кальциевые отложения, как в клеточном монослое, так и на поверхности культуральной среды. После окраски ализариновым красным, установлено, что минерализация в культурах остеобластов, дифференцировавшихся с добавлением комбинации TNF-α и IL-6 была наиболее интенсивной — ОП раствора после экстракции красителя была в 1,3 раза выше (p = 0,0012) чем контрольных культурах, в 1,16 (p = 0,0012) и 1,1 (p = 0,002) раза выше чем в культурах с TNF-α и IL-6 соответственно. Накопление кальция в культурах с добавлением IL-6 было более интенсивным, чем в культурах с TNF-α (p = 0,013).

Комбинация классических провоспалительных цитокинов (TNF-α IL-6) стимулирует повышение интенсивности остеогенной дифференцировки МСК ЭЖТ в большей степени, чем их применение по отдельности. IL-6 демонстрирует более выраженное стимулирующее влияние на остеогенез МСК ЭЖТ по сравнению с TNF-α.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫХ СТРУКТУР СРЕДНЕЙ ТРЕТИ ЛИЦА

Слетов А.А[1]*, Габбасова И.В.[2], Бровко Ю.И.[2], Спинко А.И.[2], Половинкин А.Д.[2], Можейко Р.А.[2]

[1] Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера
614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26
[2] 39 отдельный гвардейский медицинский отряд (аэромобильный) воздушно-десантных войск Министерства обороны Российской Федерации
300000, Тула, Советская ул., д. 15
*e-mail: dr.gabbasova-i@yandex.ru

Ключевые слова: репаративная регенерация, параорбитальные структуры, малоинвазивная хирургия

Актуальность. В настоящее время существующие вооруженные конфликты изменили свою парадигму. Ранящие агенты и их вторичные поражающие элементы формируют представление о ранении в виде комбинированной травмы, сопровождающейся нарушением репаративной регенерации во всех слоях тканей организма человека.

Материалы и методы. С 2023 по 2025 г. в исследовании участвовало свыше 1000 пациентов с ранениями средней трети лица, включая поражение органа зрения и других соединительнотканных структур глазниц. Основными критериями включения в исследования являлось наличие повреждения роговицы и (или) переломами скулоорбитального комплекса. Для устранения пролобации соединительно-тканных структур в полость верхнечелюстной пазухи на 3-м этапе лечения использовали апробируемые пластины с покрытием из драгоценных металлов, способствующих ускорению процессов репаративной регенерации и профилактике гнойно-воспалительных осложнений. Ранения глазного яблока с наличием инородных тел в роговице вели с использованием гелевых текстур, включающих антибактериальные, увлажняющие компоненты на основе растительных экстрактов.

Результаты и выводы. Предварительно оценки клинической картины гели и пластины для остеосинтеза подвергались лабораторным проверкам и экспериментальной апробации. В клинике результаты оценивались в сравнительном эквиваленте с использованием дополнительным визуальных методов исследования, включая МСКТ, О-КТ, УЗИ-исследование. У 92% пациентов в раннем послеоперационном периоде гнойно-воспалительных осложнений не отмечено. Качество зрительной функции согласно офтальмологической оценке не ухудшалось, что соответствовало показателям, полученным до выполнения оперативного вмешательства. В отдаленном периоде (спустя) 6–8 месяцев пластины подвергались удалению с последующим бактериологическим анализом поверхностных текстур. По данным исследования, обсемененность соответствовала показателям в рамках биологической нормы. Консолидация соединительнотканных структур в объеме релевантном срокам репаративной регенерации у 96% пациентов.

ПАРАКРИННАЯ ПЕРЕДАЧА ПРООСТЕОГЕННОГО ЭФФЕКТА ПАРАТИРЕОИДНОГО ГОРМОНА В КУЛЬТУРЕ МСК ЖИРОВОЙ ТКАНИ: ПРОТЕОМНЫЙ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СЕКРЕТОМА

Смажило К.Ю.*, Усачев В.А., Кулебякина М.А., Чечехина Е.С., Кулебякин К.Ю., Воронцова М.В.

Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени. М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10
*e-mail: smazhiloky@my.msu.ru

Ключевые слова: паратиреоидный гормон, МСК, секретом, паракринная сигнализация, остеогенез

Заболевания опорно-двигательного аппарата, связанные с нарушением ремоделирования кости, учащаются с ростом продолжительности и улучшением качества жизни населения. Основу их терапии составляют препараты паратиреоидного гормона (ПТГ) — регулятора костного обмена с двойственным профилем

действия: анаболическим при периодическом и катаболическим при непрерывном введении. Про- или антиостеогенное действие ПТГ на мезенхимные стволовые клетки (МСК) определяется балансом аденилатциклазного и фосфолипазного каскадов рецептора PTH1R. При этом на гормон отвечает лишь малая доля клеток, а эффект охватывает всю популяцию, указывая на синхронизацию ответа через паракринные факторы. Цель — изучить механизм синхронизации клеточного ответа и выявить факторы ПТГ-индуцированного секретома, определяющие реализацию его проостеогенного потенциала и влияющие на остеогенез клеток-мишеней.

Первичные МСК жировой ткани и линию ASC52telo обрабатывали ПТГ импульсно (1 ч), после отмывки собирали бессывороточную среду, концентрировали (20×) и наносили на интактные МСК в остеодифференцировке. Секретом анализировали масс-спектрометрией (LC-MS/MS, LFQ, n = 3), минерализацию — окраской ализариновым красным, вклад PLC-каскада — ингибитором U-73122 на продуцентах; контролем служило прямое добавление ПТГ к мишеням. Экспрессию маркеров раннего (RUNX2) и позднего (OCN) остеогенеза оценивали ОТ-ПЦР.

В секретоме первичных МСК оценено 818 белков. Под действием ПТГ изменялся 41 белок (22 повышены, 19 снижены), 42 выявлялись только в ПТГ-секретоме, 12 исчезали. Среди изменённых белков преобладали компоненты внеклеточного матрикса и экзосом. ПТГ-специфично появлялись секретируемые факторы матрикса (COL6A3, COL11A1, BMPER, PCOLCE2), тогда как цитоскелетные белки (эзрин, плектин, дребрин) отражали перестройку продуцентов, а не паракринный сигнал. ПТГ-секретом усиливал минерализацию мишеней, тогда как прямое добавление ПТГ её подавляло. Проостеогенное действие ПТГ реализуется паракринно, подтверждая гипотезу синхронизации.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-75-30005.

ОКТАКАЛЬЦИЙФОСФАТ, ДОПИРОВАННЫЙ ИОНАМИ СТРОНЦИЯ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Смирнов И.В.*

Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова РАН
119334, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 49

*e-mail: baldyriz@gmail.com

Ключевые слова: октакальцийфосфат, фосфаты кальция, биоматериалы

Октакальцийфосфат (ОКФ, $Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5H2O$) является возможным предшественником биологического гидроксиапатита костной ткани. ОКФ обладает более высокой биосовместимостью и скоростью остеоинтеграции по сравнению с другими фосфатами кальция. В данной работе показан синтез низкотемпературных соединений фосфата кальция и их замещенных форм при физиологических температурах. Стронций используется для улучшения биоактивных свойств материала. Стронций вводился в структуру ОКФ путем ионного замещения в растворах. Описаны процессы фазообразования низкотемпературного ОКФ с замещением стронция на кальций в условиях, близких к физиологическим, т. е. при температуре 35–37 °C и нормальном давлении. Установлено влияние диапазона замещения стронция на изменения кристаллической решетки материалов, микроструктурные особенности, морфологию поверхности и биологические свойства *in vitro*.

Стронцийзамещенный ОКФ может быть получен в широком диапазоне концентрации замещения при низкотемпературном методе. Результаты исследований биосовместимости *in vitro* показывают, что замещение стронция в образцах с ОКФ-Sr_20 и выше значительно увеличивает жизнеспособность клеток, по сравнению с чистым ОКФ. Этот эффект может быть связан с отсутствием влияния ОКФ-Sr на содержание кислых компартментов, а также с отсутствием или даже ингибирующим влиянием на продукцию АФК. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности использования стронция в ОКФ для улучшения биосовместимости материалов на основе ОКП, предназначенных для восстановления костей.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 21-73-20251 «Влияние структурных и фазовых трансформаций кальцийфосфатных соединений на механизмы биоинтеграции или отторжения материалов, предназначенных для регенерации костной ткани»).

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

РАЗРАБОТКА ЛЕНТИВИРУСНОГО ВЕКТОРА ДЛЯ ГЕНОТЕРАПИИ АДА-ТКИН

Смирнова А.В.*, Масленникова А.К.Ю.

Лаборатория генетических технологий, Институт биологии гена РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 34/5
*e-mail: smirnova.av97@mail.ru

Ключевые слова: АДА-ТКИН, аденозиндезаминаза, ГСК, генотерапия, лентивирусный вектор

Тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность, обусловленная дефицитом аденозиндезаминазы (АДА-ТКИН), — это орфанное заболевание и одна из самых тяжёлых форм врождённого иммунодефицита. Его причина — мутации в гене *АДА*, из-за которых в клетках накапливаются токсичные метаболиты аденина. Генотерапия АДА-ТКИН предполагает *ex vivo* модификацию аутологичных $CD34^+$ гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и позволяет восстановить ферментативную активность *АДА* и нормализовать работу иммунной системы без поиска совместимого донора.

Цель данной работы — разработать лентивирусный вектор для доставки функциональной копии гена *АДА* и оценить его экспрессию и ферментативную активность в модельных клеточных линиях и первичных $CD34^+$ ГСК. Мы сконструировали панель генотерапевтических векторов, различающихся кодон-оптимизированной последовательностью гена *АДА*, конфигурацией промотора EF1-α и наличием репортерного белка mClover. С помощью системы геномного редактирования CRISPR/Cas9 на основе Т-лимфобластной линии Cem была создана клеточная модель с биаллельным нокаутом гена *АДА*, позволяющая оценивать восстановление ферментативной активности без влияния эндогенного фона. Эффективность трансдукции, уровень экспрессии и функциональную активность экзогенной АДА анализировали методами проточной цитометрии, вестерн-блоттинга и ИФА, что позволило выбрать оптимальную конфигурацию промотора и последовательность трансгена. Методом qPCR оценён функциональный титр лентивирусных частиц. На основе этих данных подобраны условия трансдукции первичных $CD34^+$ ГСК, обеспечивающие высокую эффективность переноса гена без снижения жизнеспособности клеток и без потери маркеров стволовости CD34 и CD133.

Полученные результаты подтверждают принципиальную возможность эффективной доставки и стабильной экспрессии функционально активной АДА в целевых клетках и могут лечь в основу разработки генотерапевтического препарата на основе модифицированных аутологичных $CD34^+$ ГСК.

Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 075-15-2025-475.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ И КЛЕТОЧНАЯ СУДЬБА PTHRP-ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ КЛЕТОК В МОДЕЛИ БЛЕОМИЦИН-ИНДУЦИРОВАННОГО ФИБРОЗА ЛЕГКИХ

Смирнова А.С.*, Басалова Н.А., Виговский М.А., Еремичев Р.Ю., Попов В.С., Шилова А.А., Хандохин М.М., Цветков Р.И., Макаревич П.И., Ткачук В.А., Ефименко А.Ю., Григорьева О.А.

Центр регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10
*e-mail: smirnovaas_02@my.msu.ru

Ключевые слова: легочный фиброз, PTHrP (паратиреоидный гормон-родственный белок), генетический трейсинг

Паракринная регуляция с участием PTHrP (паратиреоидного гормон-родственного белка) важна для поддержания микроокружения и гомеостаза легкого. Нарушение PTHrP-опосредованных взаимодействий может способствовать фиброзу, однако вклад PTHrP-экспрессирующих клеток (PTHrP+) остается недостаточно изученным. Целью исследования было оценить локализацию и клеточную судьбу PTHrP+ клеток и их потомков при блеомицин-индуцированном фиброзе легких с помощью генетического трейсинга.

В модели PTHrP-CreERT2/CAG-tdTomato с тамоксифен-индуцируемым генетическим маркированием мы охарактеризовали фенотип меченых клеток и их потомков. Из диссоциированной ткани легких

клеточной сортировкой выделяли tdTomato+ и tdTomato– фракции и методом ПЦР-РВ оценивали экспрессию Pthlh, EpCAM, Scgb1a1 и Syp. Для изучения возможного вклада в развитие фиброза животным на 7, 14 и 28-е сутки после активации рекомбинации вводили блеомицин. Количественный анализ и картирование tdTomato$^+$ клеток и их потомков, а также оценка дифференцировки в миофибробласты (αSMA) проводились с использованием ИГХ.

В интактных легких PTHrP+ клетки и их потомки преимущественно локализовались в эпителии дыхательных путей и лишь единично — в паренхиме. Экспрессия EpCAM в tdTomato+ и tdTomato– фракциях была сопоставимой, тогда как в tdTomato+ фракции уровни Pthlh, Syn и Scgb1a1 были достоверно выше — в среднем в 400 000, 10 000 и 30 раз соответственно. Блеомицин не изменял общее количество PTHrP+ клеток и их потомков, но вызывал их выраженное накопление в паренхиме: на 14-е и 28-е сутки число tdTomato+ клеток было достоверно выше, чем в контроле. При этом данный тип клеток не демонстрировал колокализации с αSMA.

Таким образом, PTHrP+ клетки и их потомки обладают фенотипическим профилем, схожим с нейроэндокринными клетками (Syn) и клетками Клара (Scgb1a1). Развитие легочного фиброза сопровождается накоплением tdTomato+ клеток в паренхиме легкого без приобретения ими миофибробластного фенотипа.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России в рамках Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2030 годы, соглашение № 075-15-2025-487.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ОСТЕОГЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ: РОЛЬ МЕХАНИЧЕСКИХ И МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ФАКТОРОВ

Смирнова Д.В.*, Караман И.А., Мигунова М.А., Малашичева А.Б.

Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4.
*e-mail: smirnovadv@incras.ru

Ключевые слова: остеогенная дифференцировка, эндотелиальные клетки, факторы транскрипции

Остеогенная дифференцировка — динамический процесс, регулируемый внутриклеточными механизмами и факторами микроокружения. Эндотелиальные клетки (ЭК) посредством паракринных и юкстакринных механизмов оказывают остеоиндуктивное или остеосупрессивное действие на дифференцировку клеток с остеогенным потенциалом. Характер этого влияния зависит от функционального и метаболического состояния самих ЭК, которое определяется активностью механочувствительных факторов KLF2 и KLF4, а также ядерного рецептора ESRRA, контролирующего энергетический метаболизм и клеточный гомеостаз.

Цель исследования — оценить влияние модуляции экспрессии KLF2 и KLF4 на свойства ЭК регулировать остеогенную дифференцировку, определить роль ESRRA в этом процессе.

В ЭК пупочной вены человека (HUVEC) экспрессию KLF2, KLF4 и ESRRA модифицировали лентивирусными конструкциями. Влияние ЭК оценивали при сокультивировании с интерстициальными клетками аортального клапана (ИКК) и остеобластами (ОБ). Изменения анализировали методом транскриптомного анализа и ПЦР-РВ.

Активация KLF2 и KLF4 повышала экспрессию эндотелиальных маркеров и изменяла сигнальные пути Notch и TGF-β. Повышенная экспрессия KLF2 и KLF4 в ЭК ограничивала остеогенную дифференцировку ИКК и ОБ. KLF2 также ослаблял остеоиндуктивный эффект совместной активации Notch и TGF-β и снижал экспрессию SNAI2. Повышение ESRRA в ОБ и ИКК усиливало минерализацию и остеогенную дифференцировку, тогда как его подавление снижало экспрессию RUNX2 и минерализацию. В ЭК подавление ESRRA нарушало метаболические и митохондриальные процессы и изменяло сигнальные пути NO и Notch.

Полученные данные демонстрируют многоуровневую регуляцию остеогенной дифференцировки: эндотелий через KLF2/KLF4 формирует микроокружение, ограничивающее остеогенную активацию, тогда как ESRRA выступает ключевым регулятором метаболизма. Выявленные механизмы расширяют представления о регуляции остеогенной дифференцировки и взаимодействии сосудистого и остеогенного компонентов, что имеет значение для понимания процессов регенерации костной ткани и патологической кальцификации.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ (проект № 26-15-00280).

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

НАРУШЕНИЯ ТРАНСПОРТА ООЦИТОВ ПОСЛЕ ОВУЛЯЦИИ У КАСПАЗА-2 НОКАУТНЫХ САМОК

Смольянинова Л.В.[1,2*], Мамедова А.Р.[1,2], Шилова А.А.[1,3], Попов В.С.[1,3], Аверина А.А.[4,5], Приймак А.В.[4,5], Чесноков М.С.[6], Брагина Е.Е.[4], Скрябин Б.В.[7], Копеина Г.С.[1,2], Животовский Б.Д.[1,2,8]

[1] Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН
119991, Москва, ул. Вавилова, д. 32
[2] Факультет фундаментальной медицины, Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1
[3] Институт регенеративной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10
[4] Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119992, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40
[5] Институт функциональной геномики, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119992, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 25
[6] Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas
Madrid, Spain
[7] Core Facility of Transgenic Animal and Genetic Engineering Models, University of Münster
Münster, Germany
[8] Каролинский институт
Стокгольм, Швеция

*e-mail: smolyaninovalarisa1@gmail.com

Ключевые слова: каспаза-2, нокаут, CRISPR/Cas9, гормональная стимуляция, овуляция, ооциты

Каспаза-2 — белок из семейства цистеиновых протеаз, участвующий как в регуляции апоптоза, так и в таких внутриклеточных процессах, как клеточный цикл и поддержание геномной стабильности. Кроме этого, нокаутные по каспазе-2 мыши проявляли фенотип, связанный с онкосупрессивной ролью фермента, что расширяет его физиологическую роль.

С помощью CRISPR/Cas9-технологии нами были получены нокаутные по каспазе-2 мыши на новом генетическом бэкграунде (линия FVB), самки которых не приносили потомства. При этом у самок наблюдалось формирование небольшого числа эмбрионов, которые практически полностью деградировали к 12-му дню беременности. Снижение количества эмбрионов может быть вызвано такими причинами, как нарушение процесса овуляции и транспорта ооцитов к месту оплодотворения. Наличие эстрального цикла (сходного с дикими самками) показало, что у нокаутных самок процесс овуляции происходит регулярно. Однако при исследовании транспорта ооцитов после суперовуляции из яичника в яйцевод нами обнаружена задержка ооцитов под капсулой яичника. Полнотранскриптомный анализ яичника и яйцевода показал снижение экспрессии генов, участвующих в силиогенезе. Кроме того, исследование яйцевода методом электронной микроскопии показало нарушение формирование динеиновых ручек в структуре ресничек.

Исследование поддержано грантом РНФ 23-74-30006.

ПРЯМОЕ ПРОНЕЙРОНАЛЬНОЕ РЕПРОГРАММИРОВАНИЕ АСТРОЦИТОВ *IN SITU* С ПОМОЩЬЮ ЭКТОПИЧЕСКОЙ ЭКСПРЕССИИ ФАКТОРОВ ASCL1 И NGN2

Соболева А.В.[1*], Морозова О.А.[1], Кибирский П.Д.[2], Чудакова Д.А.[1,2], Мельников П.А.[1,2], Дашинимаев Э.Б.[3], Баклаушев В.П.[1,2,3,4]

[1] Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН
119991, Москва, ул. Вавилова, д. 32.
[2] Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10

[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (Пироговский Университет)
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1
[4] Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи ФМБА России
115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28
*e-mail: asobolforw@gmail.com

Ключевые слова: прямое репрограммирование, нейрорегенерация, AAV, Ascl1, NGN2

Прямое репрограммирование (ПР) — индуцированная конверсия дифференцированных клеток без перехода в состояние плюрипотентности. ПР резидентных клеток *in situ* перспективно для нейрорегенерации при травмах ЦНС и ишемическом инсульте, так как позволяет восполнять утраченные нейроны без клеточной трансплантации и сопутствующих рисков. Эктопическая экспрессия факторов Ascl1, Neurogenin2 (NGN2) и NeuroD1 приводила к нейрональному фенотипу у глии, однако Ascl1 тестировали преимущественно на мышах и с помощью ретровирусных систем, в то время как векторы на основе аденоассоциированных вирусов (AAV) представляют собой клинически апробированную платформу для доставки генов *in vivo*. Цель нашего исследования — разработать и валидировать AAV-опосредованный протокол экспрессии Ascl1 и NGN2 для ПР астроцитов, адаптированный для крысиной модели *in vitro*.

Сконструированы AAV-векторы pscAAV-CAG-Ascl1 и pscAAV-CAG-NGN2; контролем служили pscAAV-CAG-GFP и нетрансдуцированные клетки. Очищенные от микроглии первичные кортикальные астроциты ранних пассажей после трансдукции культивировали в среде DMEM/F12 + Neurobasal с коктейлем нейрональных сапплементов (ноу-хау). Результаты репрограммирования оценивали методами иммуноцитохимии, конфокальной микроскопии (Nikon AX CLSM, Япония; ПО NIS Elements AR). В дополнительной серии проводили прижизненное электрофизиологическое исследование клеток после пронейронального ПР.

Трансдукция астроцитов конструктами pscAAV-CAG-Ascl1 и pscAAV-CAG-NGN2 приводила к прямому репрограммированию в нейроны с экспрессией маркеров MAP2 и NeuN. Комбинированная экспрессия Ascl1/NGN2 приводила к формированию более длинных нейритов, чем моноэкспрессия Ascl1. При доставке конструктов *in vivo* крысам с окклюзией средней мозговой артерии подтверждено их накопление в клетках зоны пенумбры. Созданные векторы валидированы *in vitro* и перспективны для терапии ишемического инсульта методом репрограммирования *in situ*.

Исследование проведено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2030 годы: 075 15 2025 519).

ОЦЕНКА ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ МИКРОБИОТЫ ЧЕЛОВЕКА С ПОМОЩЬЮ 3D-МОДЕЛИ КИШЕЧНИКА

Соболева А.Г.[1,2]*, Дас М.С.[2], Сенягин А.Н.[2], Подопригора И.В.[2], Бальчир Д.В[1], Лосицкий Г.А.[1,2], Александрова С.А.[1,2], Пуленова М.М.[1], Ельчанинов А.В.[1,2], Арутюнян И.В.[1,2]

[1] Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2
[2] НИИ молекулярной и клеточной медицины медицинского института РУДН
115093, Москва, Подольское ш., д. 8
*e-mail: annasobo@mail.ru

Ключевые слова: 3D-модель, кишечник, микробиота человека, лактобактерии, воспаление

Поддержание барьерной функции кишечника и баланса люминальной микробиоты является одним из ключевых механизмов обеспечения здорового долголетия. Механизм действия пробиотиков на основе лактобактерий, применяемых при воспалительных заболеваниях кишечника, основан на взаимодействии с энтероцитами, которые выступают в качестве двунаправленных трансмиттеров цитокиновых и хемокиновых сигналов. Целью исследования стало сравнение иммуномодулирующего потенциала представителей семейства *Lactobacillaceae* при моделировании острого воспаления с использованием *in vitro* модели стенки кишечника. Для построения модели использовали трансвелл-систему: вставка с диаметром пор 0,4 мкм разделяла верхнюю камеру с монослоем клеток $CaCo_2$ и HT-29 в пропорции 3 к 1 и нижнюю камеру, содержащую активированные макрофаги THP1. Для моделирования острого воспаления 100 нг/мл липополисахарида

(ЛПС) добавляли к энтероцитам верхней камеры, преинкубированными с представителем семейства *Lactobacillaceae*, всего исследовали 10 штаммов. Добавление ЛПС приводило к значимому изменению экспрессии генов классических маркеров воспаления при дисбиозе: уровень IL8 возрастал в 7,0 раза, а TNF-α — в 5,3 раза. Преинкубация со штаммами *Limosilactobacillus fermentum* ВКМ 1305 и *Limosilactobacillus fermentum* ВКМ 1311 многократно повышала уровень экспрессии гена рецептора ЛПС *TLR4* на поверхности НТ-29 клеток, но не $CaCo_2$ клеток, где этот рецептор практически отсутствует. Воздействие провоспалительного сигнала в этих группах приводило к более выраженному ответу энтероцитов: уровень TNF-α повышался в 166 и 40 раз соответственно. Преинкубация со штаммами *Lentilactobacillus buchneri* ВКМ 1310 и *Lacticaseibacillus rhamnosus* ВКМ 574 приводила к нивелированию провоспалительного действия ЛПС в этих группах: экспрессия IL8 и TNF-α не изменялась по сравнению с контролем. Таким образом, 3D-модель кишечника человека может быть использована для скрининга иммуномодулирующего потенциала представителей микробиоты человека и поиска новых пробиотиков для здорового долголетия.

Работа в части разработки *in vitro* модели поддержана государственным заданием 1025031800106-1-2.6.2. Исследование в части работы с бактериальными штаммами выполнено при поддержке инициативного проекта РУДН № 0316240000.

ДИФФЕРЕНЦИРОВКА МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ/СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА В ГЛАДКОМЫШЕЧНОМ НАПРАВЛЕНИИ ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ НА ЦЕЛЛЮЛОЗНОЙ МАТРИЦЕ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Соколова А.В.[1]*, Шкорубская О.А.[1,2], Нащекина Ю.А.[1], Домнина А.П.[1]

[1] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4
[2] Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого
195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29, лит. Б

*e-mail: avsokolova@inbox.ru

Ключевые слова: мезенхимные стромальные/стволовые клетки, гладкомышечные клетки, миометрий, целлюлозная матрица

В настоящее время активно разрабатываются методы моделирования миометрия *in vitro*, в частности трехмерное культивирование клеток с использованием различных матриц. Ранее нами было описано, что при культивировании гладкомышечных клеток миометрия мышей BALB/C на целлюлозной матрице из пера зеленого лука клетки пролиферируют, сохраняют жизнеспособность и экспрессию маркеров гладких мышц, кроме того, наблюдалось выравнивание клеток в одном направлении вдоль каналов, сформированных целлюлозным каркасом. Однако для моделирования миометрия человека необходимо использовать гладкомышечные клетки человека, получение которых сильно затруднено. В связи с этим мы рассмотрели эндометриальные мезенхимные стромальные/стволовые клетки (эМСК) человека, для которых описана возможность дифференцироваться в гладкомышечном направлении в качестве клеточного компонента модели. В работе использованы матрицы из пера зеленого лука, полученные путем децеллюляризации в 1%-м додецилсульфате натрия с последующей отмывкой в фосфатно-солевом буферном растворе, и покрытые коллагеном I типа и культуры ранее полученных эМСК человека из участков эндометрия, содержащихся в менструальной крови.

Показано, что эМСК при культивировании на целлюлозных матрицах из пера зеленого лука пролиферируют, сохраняют жизнеспособность, а также иммунофенотип мезенхимных клеток ($CD90^+$, $CD73^+$, $CD105^+$, $CD44^+$, $CD45^-$, $CD34^-$, HLA^-DR^-). При культивировании на выбранных целлюлозных матрицах эМСК ориентируются в одном направлении, определяемом структурой матрицы, однако, экспрессия гладкомышечных маркеров (α-гладкомышечный актин, тяжелые цепи миозина гладких мышц, кальпонин, трансгелин, коннексин-43) снижается относительно клеток, культивируемых на пластике. При проведении дифференцировки эМСК в течение 14 дней в среде DMEM/F12 с 2% FBS, 2,5 нг/мл TGF-β и 5 нг/мл PDGF, экспрессия маркеров гладких мышц в них возрастала по сравнению с контролем, при этом больший рост наблюдался в эМСК, культивируемых на целлюлозной матрице по сравнению с эМСК, культивируемых в пластиковой чашке.

Таким образом, эМСК, культивируемые на целлюлозной матрице из пера зеленого лука, могут использоваться в дальнейших исследованиях по моделированию миометрия *in vitro*.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 26-74-10120.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ДИГОКСИН, КАК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ АГЕНТ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА, СПОСОБНЫЙ ПРЕДОТВРАТИТЬ ПОМУТНЕНИЕ ЗАДНЕЙ КАПСУЛЫ ХРУСТАЛИКА

Соловьёв Д.А.[1,2,3]*, Полянина А.О.[1,4], Лапина Е.С.[1], Кияни М.[5], Александер-Синклер Э.И.[1]

[1] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
[2] Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого
195251, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 29
[3] Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации
195277, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6
[4] Санкт-Петербургский государственный университет
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9
[5] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8
*e-mail: whale203@mail.ru

Ключевые слова: помутнение задней капсулы хрусталика, *in vitro* скрининг, дигоксин

Помутнение задней капсулы хрусталика (ПЗК) представляет собой одно из наиболее частых послеоперационных осложнений хирургии катаракты. Существующие подходы к профилактике и терапии ПЗК включают оптимизацию конструкции интраокулярных линз, совершенствование хирургических техник экстракции катаракты, а также разработку методов, направленных на ингибирование пролиферации остаточных клеток эпителия хрусталика. Интраоперационное фармакологическое воздействие призвано решать именно последнюю задачу. В литературе представлены данные о разрабатываемых методах профилактики ПЗК с применением различных химических агентов, включая противовоспалительные и вызывающие гибель клеток.

Ранее нами был проведён первичный *in vitro* скрининг эффективности таких потенциальных агентов предотвращения ПЗК, как р-ры натрия хлорида и глюкозы, ультрачистая вода, дигоксин, фуросемид и Тритон X-100, в зависимости от их комбинации, времени и очерёдности инстилляции. Инстилляция дигоксина в течение 30–120 секунд оказала сильное цитотоксическое действие на жизнеспособность клеток, что может быть связано с ингибированием их натрий-калиевого насоса.

В данной работе мы провели оценку влияния дигоксина (р-р для в/в введения; 0,25 мг/мл (Sopharma)) в разведениях 50, 25, 10 и 1%, а также его вспомогательных компонентов (40% пропиленгликоль, 10% этанол) на митохондриальную активность клеток переднего сегмента глаза человека (клетки конъюнктивы CCL-20.2, клетки эпителия роговицы HCE, лимбальные стволовые клетки LSC) при времени инстилляции 60 секунд. Оценку цитотоксичности проводили с использованием MTT-теста на 3-и сутки после моделирования инстилляции.

Результаты исследования показали, что достоверное снижение митохондриальной активности, свидетельствующее о подавлении жизнеспособности клеток, наблюдалось при воздействии дигоксина в концентрациях 100 и 50%, смеси пропиленгликоля (40%) и этанола (10%), пропиленгликоля в концентрации 40%. Указанные концентрации исследуемых агентов могут рассматриваться как пороговые для достижения ингибирующего эффекта жизнеспособности клеток в исследуемых клеточных моделях.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания № FMFU-2026-0012.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

LIVECELLAI: ПРОГРАММНО-АППАРАТНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ПРИЖИЗНЕННОГО НЕЙРОСЕТЕВОГО АНАЛИЗА АДГЕЗИВНЫХ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР

Солопов М.В.[1,2]*, Чечехина Е.С.[3], Рудской С.А.[4], Розкаряка П.И.[5], Жук О.Е.[5], Каспаров Ю.А.[4], Турчин В.В.[2], Попандопуло А.Г.[2]

[1] ООО «Нообиотех»
283016, Донецк, ул. Аравийская, д. 4
[2] Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака
283045, Донецк, Ленинский пр-т, д. 47
[3] Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10
[4] Институт проблем искусственного интеллекта
283048, Донецк, ул. Артема, д. 118б
[5] Донецкий национальный технический университет
283001, Донецк, ул. Артёма, д. 58

*e-mail: mxsolopov@yandex.ru

Ключевые слова: прижизненный мониторинг, машинное обучение, нейронная сеть, сегментация клеток

Прижизненный мониторинг клеточных культур *in vitro* является ключевым инструментом современной биомедицины. Традиционные методы оценки состояния клеток сопряжены с высокой трудоемкостью, субъективностью ручного подсчета и инвазивностью процедур. Нами разрабатывается экспериментальный образец модульного программно-аппаратного комплекса (ПАК), предназначенного для непрерывного неинвазивного анализа адгезивных клеточных культур в режиме реального времени.

Научно-методический принцип работы ПАК основан на интеграции прецизионного автоматизированного позиционирования, поддержания стабильной микросреды и нейросетевого анализа цифровых изображений. Аппаратная часть ПАК состоит из герметичного инкубационного бокса и моторизованного XY-столика, управляемых микроконтроллером на нижнем уровне. Комплекс обеспечивает стабильное поддержание физиологических параметров (температура 37 °C, концентрация CO_2 5%, влажность > 95%) и высокоточное позиционирование инкубационного бокса. Поэтапное фотографирование клеточной культуры происходит по схеме «переместился — стабилизировался — снял», что исключает смазывание кадров при съемке.

В рамках первого этапа работы над проектом для обучения алгоритмов автоматического анализа клеточных культур сформирован репрезентативный датасет из 960 микрофотографий культуры дермальных фибробластов человека, размеченный с использованием итерационного конвейера активного обучения (human-in-the-loop).

Интеллектуальная часть ПАК реализована на среднем и верхнем программных уровнях. Для решения задачи оценки конфлюэнтности клеточной культуры исследовалось применение семейства сверточных нейронных сетей архитектуры U-Net. На исследуемом датасете удалось достичь коэффициента сходства Дайса 0,912. Для подсчета клеток использовалась оптимизированная модель YOLOv11-detect. По результатам обучения средняя относительная ошибка (MRE) на валидационной выборке составила 5,6% (точность ~94,4%). Разработанный комплекс позволяет автоматизировать рутинные лабораторные исследования, исключая субъективный фактор оператора.

Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда содействия инновациям в рамках программы «Старт-ИИ» (договор № 17ГС1ИИОРС22/111788 от 05.12.2025 г.).

ВЛИЯНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-МАССОВЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ПОЛИ(СТИРОЛ-БЛОК-ИЗОБУТИЛЕН-БЛОК-СТИРОЛА) НА ФОРМИРОВАНИЕ И СВОЙСТВА ВОЛОКНИСТЫХ СКАФФОЛДОВ ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Сорокина В.Д.*, Тугаева Г.К., Ефремов Ю.М., Тимашев П.С.

Институт регенеративной медицины, Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*e-mail: sorokina_v_d@student.sechenov.ru

Ключевые слова: СИБС, молекулярно-массовые характеристики, электроспиннинг, волокнистые скаффолды, височно-нижнечелюстной сустав

Поли(стирол-блок-изобутилен-блок-стирол) (СИБС) представляет собой термопластичный эластомер, сочетание жестких полистирольных и эластичных полиизобутиленовых блоков которого определяет комплекс физико-механических свойств, представляющих интерес для тканевой инженерии. Перспективным направлением является применение СИБС при разработке волокнистых скаффолдов для регенерации тканей височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), функционирующих в условиях циклических механических нагрузок. Молекулярно-массовые характеристики исходного полимера являются одним из факторов, определяющих реологическое поведение растворов, процесс формования и свойства полученных материалов. Целью работы являлось установление взаимосвязи молекулярно-массовых характеристик СИБС с процессом формирования и физико-механическими свойствами волокнистых скаффолдов. Исследовали серию образцов СИБС со средневесовой молекулярной массой (Mw) 32,8–71,2 кДа и индексом полидисперсности 1,46–3,92. Проводили оценку реологических характеристик полимерных растворов, процесса волокнообразования, смачиваемости поверхности и механического поведения сформированных волокнистых материалов.

Установлена взаимосвязь молекулярно-массовых характеристик СИБС с реологическим поведением полимерных растворов и стабильностью волокнообразования. Увеличение Mw с 32,8 до 59,8 кДа сопровождалось повышением вязкости и более стабильным формированием волокон. Сформированные скаффолды сохраняли характерную для СИБС гидрофобность; значения контактного угла смачивания варьировали от 100,6 ± 0,1° до 109,6 ± 0,3°. Различия механического поведения материалов проявлялись в изменении их деформационных и жесткостных характеристик: максимальное относительное удлинение достигало 35,9 ± 3,0% в поперечном и 37,3 ± 3,8% в продольном направлении, а максимальное значение модуля Юнга в поперечном направлении составляло 3,3 ± 0,9 МПа.

Выводы обосновывают возможность направленного регулирования характеристик волокнистых скаффолдов посредством выбора исходного СИБС. Сочетание деформационной способности, механической устойчивости и варьируемых поверхностных характеристик определяет перспективность полученных материалов для дальнейшей разработки тканеинженерных конструкций ВНЧС.

ТРАНСКРИПТОМНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ В ГИСТОГЕНЕЗЕ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ ДЕФИЦИТА БЕЛКА ДИСФЕРЛИНА

Сорочану И.[1*], Лимаев И.С.[1], Гладышев Н.С.[1], Золкин А.Г.[1], Гладышева Н.П.[1], Шигапова Л.К.[2], Шагимарданова Е.И.[3,4], Гусев О.А.[4], Яковлев И.А.[5], Деев Р.В.[1]

[1] Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2.
[2] Институт фундаментальной медицины и биологии
420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18
[3] Центр коллективного пользования в области геномики и биовизуализации,
Инновационный центр «Сколково»
121205, Москва, Большой бульвар, д. 30, стр. 1
[4] ООО «ЛИФТ Центр», Инновационный центр «Сколково»
121205, Москва, ул. Нобеля, д. 5
[5] ООО «Генотаргет», Инновационный центр «Сколково»
119571, Москва, пр-т Вернадского, д. 96

*e-mail: ipsorochanu@gmail.com

Ключевые слова: дисферлинопатия, генная терапия, аденоассоциированный вирус (AAB), полнотранскриптомное секвенирование

Дисферлинопатия — орфанное аутосомно-рецессивное заболевание, патоморфогенез которого обусловлен дефицитом белка дисферлина, что ведет к угнетению репарации сарколеммы и нарушению формирования мышечных волокон *de novo*.

Целью работы стало охарактеризовать морфофункциональные характеристики скелетной мышечной ткани дисферлин-дефицитных мышей в условиях AAV-опосредованного генного трансфера. Эксперимент проведен на мышах линии Bla/J, несущих мутацию в гене DYSF. Животным в возрасте 2 месяцев внутримышечно вводили конструкцию в дозе 5×10^{12} гк (n = 10). Отрицательным контролем служили мыши линии Bla/J (n = 10), положительным контролем — мыши линии C57Bl/6J (n = 10). Исходы оценивали через 3 и 9 месяцев методами

гистоморфометрии, иммуногистохимии, иммунофлуоресценции и полнотранскриптомного секвенирования (RNA-seq) *m. gastrocnemius*.

Данные RNA-seq подтвердили успешную гомологичную рекомбинацию фрагментов из двух вирусных векторов с образованием полноразмерного транскрипта DYSF, что выражалось в стабильном синтезе белка с правильной сарколеммальной локализацей. Экспрессия трансгена привела к снижению доли некротизированных МВ до 1% к 11 месяцам, уменьшению выраженности атрофии и восстановлению процессов внутриклеточной элиминации (снижение количества $LC3B^{+}$-аутофагосом) на фоне индукции генов убиквитин-протеасомной системы (*Fbxo32, Trim63*). Отмечено увеличение доли МВ с интернализированными ядрами до 55% к 11 месяцам при сочетанном увеличении количества MyoD- и MyoG-позитивных ядер. Сохраняющийся на высоком уровне макрофагальный инфильтрат ($CD68^{+}$) не имел признаков профибротического сдвига, что указывает на смену функциональной поляризации макрофагов от фагоцитоза к трофическому обеспечению репаративного гистогенеза. В совокупности описанные изменения приводили к ограничению фиброзного замещения ткани на сроке 11 месяцев без прямого молекулярного подавления фиброгенеза.

AAV-опосредованный генный трансфер обеспечивает синтез дисферлина, уменьшая выраженность некроза и атрофии МВ, а также восстанавливая процессы внутриклеточной элиминации и стимулируя репаративный рабдомиогистогенез, что препятствует фиброзному ремоделированию *m. gastrocnemius*.

Исследование выполнено в рамках государственного задания № 125021201974-2.

ВЛИЯНИЕ КОЛЛОИДНОГО РАСТВОРА СЕРЕБРА НА АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА СКАФФОЛДОВ ИЗ ФИБРОИНА ШЕЛКА

Соснина Е.К.[1,2]*, Ширяев Д.О.[1,2], Подболотова Е.И.[1,3], Агапов И.И.[1]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова
123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1
[2] МИРЭА — Российский технологический университет
119454, Москва, пр-т Вернадского, д. 78.
[3] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9

*e-mail: lisa.sosnina@mail.ru

Ключевые слова: фиброин, скаффолд, рана, коллоидное серебро, антибактериальная активность

Скаффолды на основе фиброина шелка *Bombyx mori* обладают высокой биосовместимостью и контролируемой биодеградацией, что делает их перспективными матрицами для тканевой инженерии. Введение антимикробных компонентов в структуру скаффолдов позволяет расширить область их применения за счет снижения риска бактериальной контаминации имплантатов. Целью работы являлось исследование антибактериальной и противогрибковой активности скаффолдов из фиброина шелка с добавлением коллоидного серебра.

Скаффолды получали по описанной ранее методике [1]. Исследование проводили на четырех тест-культурах микроорганизмов, наиболее часто выделяемых из инфицированных ран: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Candida albicans*. В качестве контрольных образцов использовали скаффолды из фиброина шелка без добавления серебра, а также стандартизованные диски для микробиологических исследований. Содержание коллоидного серебра в модифицированных скаффолдах и контрольных дисках составляло 100 ppm. Оценку антимикробной активности проводили методом диффузии в агар (Кирби — Бауэра).

Скаффолды из немодифицированного фиброина не проявляли выраженного ингибирующего действия в отношении исследуемых микроорганизмов. Введение коллоидного серебра обеспечивало формирование зон подавления роста всех тестируемых культур. Наиболее выраженный эффект наблюдали в отношении *Candida albicans*, что свидетельствует о высокой противогрибковой активности полученных материалов.

Таким образом, введение коллоидного серебра придает скаффолдам на основе фиброина шелка выраженную антимикробную активность в отношении исследованных бактериальных и грибковой культур. Полученные результаты обосновывают перспективность использования подобных скаффолдов для создания антимикробных материалов для тканевой инженерии. Дальнейшие исследования целесообразно направить на оценку цитосовместимости модифицированных материалов, кинетики высвобождения серебра и длительности их антимикробного действия.

Литература:

Bagrov D [et al.]. Biophysics. 2017;62(1): 7–23.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

РОЛЬ АРХИТЕКТУРНО-РЕГУЛЯТОРНЫХ БЕЛКОВ ХРОМАТИНА HMGB СЕМЕЙСТВА В МЕТАБОЛИЗМЕ ЭСК МЫШИ

Старкова Т.Ю.*, Аксенов Н.Д., Боголюбов Д.С., Синенко С.А., Томилин А.Н.

Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4.
*e-mail: t.starkova@incras.ru

Ключевые слова: мЭСК, *HmgB1, HmgB2, HmgB3*, дифференцировка клеток, метаболизм

Целью работы является исследование роли белков семейства HMGB в метаболизме эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) мыши. Актуальность данной тематики исследования обусловлена необходимостью систематизации и дополнения сведений литературы о роли белков этой группы в ЭСК, включая их влияния на структуру митохондрий, уровень АФК в клетке и, как следствие, на процессы дифференцировки клеток, хронического воспаления, заживления ран, скорость роста злокачественных опухолей и метастазирования.

В ЭСК мыши экспрессируются три белка семейства HMGB: HMGB1, HMGB2 и HMGB3. Они характеризуются высокой консервативностью структурной организации ДНК-связывающих доменов и различаются, в основном, длиной С-концевого фрагмента. В рамках поставленных целей нами была создана линейка ЭСК мыши, нокаутным по Hmgb1, Hmgb2 и Hmgb3. Мы показали, что CRISPR/Cas9-опосредованный нокаут генов *Hmgb1, Hmgb2* и *Hmgb3* не приводит к потере жизнеспособности клеток, однако в случае *Hmgb2* и *Hmgb3* способствует изменению их пролиферативной активности. Анализ уровней экспрессии маркеров плюрипотентности, использование протоколов направленной дифференцировки *in vitro* и тератомного теста в сочетании с методами молекулярной и клеточной биологии (РНК-секвенирования, флуоресцентной и электронной микроскопии, проточной цитометрии и др.) позволили нам сделать заключение об отсутствии нарушений плюрипотентности для всех типов полученных нокаутных клеток. Однако, несмотря на высокую консервативность структуры и пространственной организации HMGB белков, мы показали, что нокаут генов *Hmgb* может приводить к различным фенотипическим проявлениям: нарушению структуры митохондрий и изменению уровня АФК в клетке (в случае *Hmgb1* КО), интенсификации гликолиза (в случае Hmgb2 КО) без явных структурных изменений митохондрий, изменению состояния плюрипотентности (в случае Hmgb3 КО). Выявленные изменения в дальнейшем оказывают влияние на динамику изменения уровня АФК, пролиферацию клеток в процессе дифференцировки, а также эффективность дифференцировки клеток.

Работа выполнена на базе лаборатории молекулярной биологии стволовых клеток ФГБУН ИНЦ РАН при финансовой поддержке РНФ № 26-14-00126.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИГЛИСТЫХ МЫШЕЙ (ACOMYS CAHIRINUS) КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ОСНОВЫ ВЫСОКОЙ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ

Стафеев Ю.С.[1]*, Болдырева М.А.[2], Агарёва М.Ю.[1,3], Мохаммад Р[1,4], Ратнер Е.И.[1], Парфёнова Е.В.[1,3]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова
121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а
[2] НИУ Высшая школа экономики
101000, Москва, ул.Мясницкая, д. 20
[3] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1
[4] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9
*e-mail: yuristafeev@gmail.com

Ключевые слова: иглистые мыши, регенерация, метаболизм, жировая ткань, печень

На сегодняшний день метаболические заболевания, в лице ожирения и сахарного диабета 2-го типа, являются важнейшими факторами смертности и инвалидизации населения. Поиск новых мишеней для коррекции метаболических заболеваний является приоритетной научной задачей. В последние годы внимание

исследователей приковано к иглистым мышам (*Acomys cahirinus*) — пустынным мышам с уникальной регенеративной активностью (функциональная регенерация сердца, спинного мозга, полная регенерация кожи и хряща). В нашей работе мы изучали адаптации иглистых мышей к пищевой перегрузке и особенности функционирования печени и жировой ткани.

Данный доклад посвящен циклу работ по изучению физиологии метаболизма иглистых мышей. Для оценки воздействия на данных животных ожирения мы проводили моделирование ожирения с помощью высокожировой диеты. Было показано, что данные животные полностью защищены от развития диет-индуцированного ожирения. Более того, в контрольных условиях они имеют более высокую инсулиновую чувствительность по сравнению с классическими домовыми мышами (*Mus musculus*). Что интересно, жировая ткань этих животных имеет не классический фенотип — адипоциты гипертрофированы, стволовые клетки имеют худшие показатели пролиферации, экспрессия липолитических ферментов также снижена. Несмотря на это, данные животные обладают улучшенной инсулиновой чувствительностью. Дальнейший биохимический анализ продемонстрировал, что причина такого феномена кроется в механизмах функционирования поджелудочной железы и печени у данных животных. Островки Лангерганса иглистых мышей существенно увеличены, с преобладанием β-клеток. Печень настроена на глюконеогенез из аминокислот, в то время как контрольные животные предпочитают использовать пируват.

Таким образом, иглистые мыши являются животными с повышенной инсулиновой чувствительностью и уникальными физиологическими механизмами ее поддержания. Данные механизмы могут служить новыми терапевтическими стратегиями для метаболических заболеваний.

Данная работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2030 годы), соглашение № 075-15-2025-487.

ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ НА ГИДРОЛИТИЧЕСКУЮ ДЕГРАДАЦИЮ ИЗДЕЛИЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИЛАКТИДА

Степанов П.С.[1*], Седуш Н.Г.[1,2]

[1] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Москва, пл.Академика Курчатова, д. 1
[2] Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова
117393, Москва, ул. Профсоюзная, д. 70

*e-mail: stepanov.ps@phystech.edu

Ключевые слова: биодеградируемые имплантаты, ускоренная гидролитическая деградация, полилактид

Изделия на основе PLA широко применяются в качестве имплантатов, не требующих дополнительного хирургического вмешательства после установки. Для разработки эффективных медицинских изделий необходимо учитывать не только соответствие физических характеристик среде имплантации, но и согласованность времени деградации со временем заживления тканей. Однако многие материалы деградируют более пяти лет, что слишком долго для экспериментов *in vitro*.

Ускорение деградации может быть достигнуто повышением температуры инкубации. Для изучения зависимости констант скорости реакции поли-L-лактида от температуры были изготовлены методом 3D-печати из филамента PLLA (Mw = 170 кДа, PDI = 2,3) производства REC 3D стандартизированные образцы в форме лопаток с рабочей длиной 40 мм. Изделия инкубировали в фосфатном буфере (pH = 7,4) при температурах 37, 45, 55 и 75 °C. В назначенные дни лопатки извлекали из буферного раствора и проводили анализ веса образца и молекулярной массы поли-L-лактида методом гель-проникающей хроматографии.

Было установлено, что молекулярная масса снижалась до 50% через 112, 49, 17 и 1 день инкубации при 37, 45, 55 и 75 °C соответственно. Рассчитанные константы скорости реакции случайного некаталитического гидролиза k^r_n изменялись между значениями $2{,}54\times10^{-6}$, $1{,}02\times10^{-5}$, $3{,}3\times10^{-5}$ и $8{,}01\times10^{-4}$ день$^{-1}$ по мере роста температуры, тогда как константы скорости реакции случайного автокаталитического гидролиза k^r_a изменялись между $7{,}63\times10^{-6}$, $2{,}29\times10^{-5}$, $7{,}12\times10^{-5}$ и $1{,}0\times10^{-3}$ (моль$^{-1}\times$м$^3)^{1/4}\times$день$^{-1}$. Полученные константы были проверены на соответствие законам Аррениуса и Фогеля — Фулчера — Таммана. Первый показал коэффициенты корреляции 0,995 и 0,997 для некаталитического и автокаталитического гидролиза, тогда как второй показал коэффициенты корреляции 0,939 и 0,942 соответственно.

На основании полученных данных можно заключить, что повышение температуры инкубации позволяет сокращать время экспериментов до нескольких месяцев. Закон Фогеля — Фулчера — Таммана может

быть неприменим из-за различий в температуре стеклования, вызванных изменениями водопоглощения и среднечисловой молекулярной массы образцов. Близкий к единице коэффициент корреляции при использовании закона Аррениуса свидетельствует о надёжности методов аппроксимации и последующей экстраполяции.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ СТРАТЕГИЙ МОДУЛЯЦИИ ФЕНОТИПА ФИБРОБЛАСТОВ ЛЕГКИХ МЫШИ И ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO*

Степанова А.В.[1]*, Говорова И.А.[1], Воротеляк Е.А.[1,2]

[1] Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26, стр. 1
[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра клеточной биологии и гистологии
119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12
*e-mail: arina_stepanova936@mail.ru

Ключевые слова: дифференцировка, дедифференцировка, фибробласты, миофибробласты, фиброз легких

Миофибробласты характеризуются повышенной экспрессией генов сократительного аппарата и компонентов внеклеточного матрикса (*Acta2, Tagln, Fn1, Col1a2*). В норме они участвуют в регенерации тканей, однако их длительная активация является одним из ключевых признаков развития фиброза. Одним из перспективных направлений терапии фиброза легких является поиск эффективного протокола дедифференцировки миофибробластов. Целью данной работы являлась оценка эффективности фармакологической (бортезомиб, вертепорфин, SB-431542 и бутират натрия) модуляции миофибробластного фенотипа клеток легких человека и мыши *in vitro*.

Использовали первичные фибробласты легких человека, полученные от пациента с фиброзом легких, и мышиные фибробласты от здоровых самцов C57BL/6. Клетки культивировали на пластике или коллагеновом геле в среде DMEM/F12 с 10% FBS. Миофибробластную дифференцировку индуцировали TGF-β (5 нг/мл, 48 ч) после 24 ч сывороточного голодания.

Бортезомиб (10 нМ, 30-минутный пульс) не вызывал значимого снижения экспрессии маркеров миофибробластной дифференцировки фибробластов человека и мыши. Отмечались отдельные тенденции к снижению *Acta2*, *Fn1* и *Tagln*. Иммунофлуоресцентное окрашивание α-SMA и MTT-анализ не выявили существенных изменений морфологии и жизнеспособности клеток. Вертепорфин (1 мкМ) на коллагеновом геле при стимуляции TGF-β снижал экспрессию Acta2 до уровня контроля и демонстрировал тенденцию к снижению *Fn1* и *Tagln*. Комбинация вертепорфина с SB-431542 не усиливала эффект, SB-431542 отдельно значимого влияния не оказывал. На пластике действие вертепорфина было менее выраженным. При этом препарат снижал жизнеспособность клеток в геле примерно с 70 до 40%, что не дает однозначно связать уменьшение экспрессии маркеров с дедифференцировкой клеток. Бутират натрия в фибробластах человека повышал экспрессию Acta2 и Fn1, тогда как в клетках мыши снижал уровни *Acta2* и *Col1a2*.

Таким образом, наиболее выраженный эффект наблюдался при воздействии вертепорфина на клетки в коллагеновом геле, но сопровождался снижением жизнеспособности. Полученные данные указывают на высокую устойчивость миофибробластного фенотипа и важную роль механических сигналов микроокружения.

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда № 21-74-30015-П.

ВЛИЯНИЕ БЕЛКА АКТИВИРОВАННЫХ ФИБРОБЛАСТОВ (FAPα) НА ПРОДУКЦИЮ БЕЛКОВ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА СТРОМАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ

Степанова Д.В.*, Дьячкова У.Д., Рудакова А.О., Толстолужинская А.Е., Басалова Н.А., Ефименко А.Ю., Григорьева О.А.

Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова Москва
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10
*e-mail: Stepanovadv@my.msu.ru

Ключевые слова: внеклеточный матрикс, фибробласты, белок активированных фибробластов, клеточные пласты

Активация фибробластов стимулирует их миграцию, пролиферацию, а также дифференцировку в миофибробласты и синтез ими белков внеклеточного матрикса (ВКМ), что является критическим этапом заживления тканей после повреждения. Маркером активации стромы служит повышение уровня белка активированных фибробластов (FAPα). FAPα может влиять на белковый состав ВКМ, как благодаря своей эндопротеазной активности, так и за счет наличия у FAPα регуляторной функции. Однако точные механизмы влияния FAPα на экспрессию и синтез белков ВКМ фибробластами остаются не до конца изученными, поэтому целью нашей работы стало оценить роль FAPα в формировании ВКМ фибробластами на модели клеточного пласта.

Для этого клетки линии фибробластов кожи человека с нокаутом по гену *FAPα* с использованием системы CRISPR/Cas9, модифицированной в никазу, или гиперэкспрессией FAPα с помощью лентивирусной трансдукции, а также контрольные линии культивировали в течение 10 дней с добавлением аскорбиновой кислоты для получения клеточных пластов. Далее их последовательно обрабатывали детергентом CHAPS и ДНКазой I для получения децеллюляризированного матрикса (дВКМ), а затем, используя метод дот-блота, полуколичественно оценивали уровень белков фибронектина (FN), коллагена I (Col I) и ламинина (Lam).

Оказалось, что дВКМ, синтезированный фибробластами с нокаутом по гену *FAPα*, содержал значимо меньше *FN, Col I* и *Lam*, тогда как для клеток с гиперэкспрессией по гену *FAPα*, напротив, наблюдалась тенденция к увеличению содержания этих белков в дВКМ. Для уточнения механизма влияния FAPα на синтез белков ВКМ, мы измеряли экспрессию генов *FN, Col I* и *Lam* методом ПЦР в реальном времени с обратной транскрицией. Мы обнаружили, что нокаут по гену *FAPα* приводил к снижению экспрессии генов *FN, Col I* и *Lam*, тогда как гиперэкспрессия по гену *FAPα*, напротив, повышала экспрессию указанных генов. Таким образом, *FAPα* выступает не только как маркер активации стромы, но и играет важную роль в процессе синтеза белков ВКМ уже на уровне экспрессии генов, за счет чего он может оказывать влияние на регуляцию восстановления тканей после повреждения.

Исследование выполнено за счет гранта РНФ № 23-15-00198-П, https://rscf.ru/project/23-15-00198-П/.

ГИБРИДНЫЙ ПОЛИМЕРНЫЙ ИМПЛАНТАТ ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ ТВЕРДОЙ МОЗГОВОЙ ОБОЛОЧКИ

Степанова Д.И.*, Черемных А.И., Луговой М.Е., Мокиенко О.А.

Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС»
119049, Москва, Ленинский пр-т, д. 4, стр. 1
*e-mail: m2105200@edu.misis.ru

Ключевые слова: твердая мозговая оболочка, полиуретан, поликапролактон, электроспиннинг, коллаген, гидрофилизация

Дефекты твердой мозговой оболочки (ТМО) требуют замещающих материалов для предотвращения утечки цереброспинальной жидкости, инфекций и грыжи. Традиционные подходы (аутологичные, аллогенные, ксеногенные трансплантаты) имеют ограничения: дополнительная операция, риск иммунных реакций, вариабельность качества, поэтому перспективными являются синтетические полимерные заменители с контролируемыми свойствами.

Среди синтетических полимеров выделяют термопластичный полиуретан (ТПУ) и поликапролактон (ПКЛ). ТПУ обладает высокой эластичностью, устойчивостью к разрыву и хорошей сшиваемостью — подходит для обширных дефектов. ПКЛ биоразлагаемый (одобрен FDA), эластичнее используемого в клинической практике полилактида, подходит для детской хирургии и возмещения малых дефектов. Ключевой недостаток обоих материалов — гидрофобность, снижающая адгезию клеток.

Методом электроспиннинга получали нановолокнистые подложки из ТПУ и ПКЛ. Для повышения гидрофильности применяли коэлектроспиннинг с добавлением 5 масс. % полиэтиленгликоля (ПЭГ) или плюроника F-127. Установлено, что введение плюроника в большей степени повышает смачиваемость поверхности по сравнению с ПЭГ. Перспективным направлением является создание гибридных имплантатов с внешним коллагеновым слоем, который создает биологически активную поверхность, способствующую адгезии, миграции и пролиферации фибробластов и направляющую формирование новой соединительной ткани. Для гидрофилизации и усиления адгезии коллагена каркасы из ТПУ и ПКЛ модифицировали полидопамином (инкубация

в Tris-буфере при pH = 8,5 с 2 мг/мл допамина в течение 24 ч, промывка в H_2O и сушка при 40 °C). На образцы наносили слой свиного коллагена I типа (10 мг/мл) толщиной 200 мкм и выдерживали их в CO_2-инкубаторе при 37 °C в течение 2 суток. Качественная оценка показала, что к подложкам с полидопамином коллаген адгезировал сильнее, чем к немодифицированным. Таким образом, гибридная структура позволяет преодолеть основной недостаток синтетических полимеров — слабую клеточную адгезию, сочетая их преимущества с биологической активностью коллагена.

Работа выполнена при поддержке государственного задания № FSME-2026-0023.

РАЗРАБОТКА ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ КЛЕТОК ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ВЫСТИЛКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТРАВМАМИ СПИННОГО МОЗГА

Степанова О.В.[1]*, Гурина О.И.[1], Карсунцева Е.К[1], Фурса Г.А.[1,2], Чадин А.В.[1], Воронова А.Д.[1], Талипова Л.Д.[3], Горчаков Д.С.[3], Суханов Ю.В.[4], Ершов А.Г.[4], Решетов И.В.[5,6], Чехонин В.П.[1,2]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского
119034, Москва, Кропоткинский пер., д. 23
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (Пироговский Университет)
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6
[3] ООО «Ифарма»
121205, Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Можайский, тер. Инновационного центра Сколково, ул. Нобеля, д. 1
[4] ООО «Акрус Биомед»
109316, Москва, пр-т Волгоградский, д. 42, корп. 24
[5] УКБ № 1 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119435, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1.
[6] Академия постдипломного образования, Федеральный научно-клинический центр ФМБА России
125371, Москва, Волоколамское ш., д. 91

*e-mail: sms-34@yandex.ru

Ключевые слова: обкладочные клетки, нейротрофические факторы, посттравматические кисты спинного мозга

Медикаментозное и хирургическое лечение пациентов с посттравматическими кистами спинного мозга малоэффективно. Одним из новых методов является персонализированная клеточная терапия. Перспективными для применения могут быть обкладочные клетки обонятельной выстилки, получение которых доступно и безопасно. Нейротрофические факторы способствуют нейрорегенерации, их применение с обкладочными клетками может усилить эффективность терапии. Целью данной работы является разработка высокотехнологичных лекарственных препаратов на основе обкладочных клеток обонятельной выстилки для лечения пациентов с кистами спинного мозга.

Обкладочные клетки были выделены из образцов обонятельной выстилки. Были получены информированные согласия от пациентов, исследования были одобрены ЛЭК, получено разрешение № 566 от 29 ноября 2024 г. от Минздрава России. Клинические исследования (КИ) I и II фазы лекарственного препарата «Обкладочные клетки обонятельной выстилки человека для аутологичного применения» проводили согласно протоколу RDPh_23_27. В экспериментальных исследованиях образование кисты подтверждали методом МРТ через 4 недели после травмы спинного мозга крыс. В кисты трансплантировали по 750 тысяч обкладочных клеток и то же количество с нейротрофическим фактором мозга (500 ng) и нейротрофином -3 (500 ng). В каждой группе было по 10 животных. Через месяц после трансплантации оценивали ремиелинизацию методом иммунофлуоресценции, размеры кист с использованием МРТ и динамику двигательной активности с помощью тестов BBB.

В результате КИ был показан благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость препарата из обкладочных клеток. У большинства пациентов, завершивших исследование (8 из 10) зарегистрированы положительные изменения по ряду дополнительных параметров эффективности и параметров фармакодинамики. В экспериментальных исследованиях трансплантация этих клеток с нейротрофическими факторами в кисты способствовала увеличению ремиелинизации и улучшению двигательной активности.

Применение нейротрофических факторов может усилить эффективность лекарственного препарата из обкладочных клеток для лечения пациентов с кистами спинного мозга, что требует дальнейшего изучения в КИ.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 124020800066-3.

ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO* ПОД ДЕЙСТВИЕМ АНТИСЕПТИКОВ И АБРАЗИВОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИИМПЛАНТИТА

Страндстрем Е.Б.[2]*, Кузнецова В.С.[1,3,4], Русанов Ф.С.[3], Недорубова И.А.[1], Бухарова Т.Б.[1], Бабиченко И.И.[3,4], Копецкий И.С.[2], Васильев А.В.[1,4,5]

[1] Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова
115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1.
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6.
[3] Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии
119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 16, стр. 1
[4] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.
[5] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)
119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

*e-mail: 2336362@mail.ru

Ключевые слова: антисептик, абразив, ММСК, деконтаминация

Актуальность. Для проведения деконтаминации поверхностей дентальных имплантатов применяют антисептики и абразивы, которые оказывают цитотоксическое действие на прогениторные клетки, подавляя регенерацию. При этом отсутствуют сравнительные исследования, оценивающие цитосовместимые свойства таких веществ на культурах мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) человека.

Цель. Комплексно оценить немедленное и отсроченное цитотоксическое действие применяемых в стоматологии антисептиков и абразивов на ММСК жировой ткани человека (ММСК ЖТ) *in vitro*.

Методы. ММСК человека инкубировали с растворами антисептиков: «Мирамистина» (бензилдиметилмиристоиламино-пропиламмония) 0,01%; хлоргексидина 0,05%; «Октенисепта» (октенидина дигидрохлорид 0,1% + 2-феноксиэтанол 2%) и абразивных порошков: гидрокарбоната натрия, глицина, эритритола (эритрола). Растворы исследовали в исходных концентрациях и при разведениях в 2, 4 и 10 раз. Жизнеспособность клеток оценивали непосредственно после воздействия и через 24 ч с помощью МТТ-теста и флуоресцентной микроскопии. Выбор клеточной модели был обоснован предварительно проведённым гистологическим исследованием биопсий иссечённых периимплантных карманов от четырёх пациентов, давших информированное согласие, где на фоне грануляционной ткани с поврежденными коллагеновыми волокнами и выраженной воспалительной инфильтрацией. выявляли усиленную миграцию прогениторных клеток перицитов фенотипа CD146, культуральными эквивалентами которых считаются ММСК.

Результаты. Все вещества показывали дозозависимый цитотоксический эффект. Наименее токсичным оказался «Мирамистин». Хлоргексидин в исходной концентрации значительно снижал выживаемость клеток как при немедленной, так и при отсроченной оценке. «Октенисепт» вызывал выраженную клеточную гибель и приводил к фиксации клеток. Глицин и гидрокарбонат натрия обладали приемлемой цитосовместимостью, в то время как эритритол проявлял высокую цитотоксичность.

Заключение. С позиции сохранения жизнеспособности ММСК наиболее биосовместимыми агентами, применяемыми для деконтаминации, являются «Мирамистин» в разведённой форме и гидрокарбонат натрия. Использование «Октенисепта» и эритритола сопряжено с необратимым повреждением прогениторных клеток.

РОЛЬ ПОТЕНЦИАЛ-ЗАВИСИМЫХ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ В РЕГУЛЯЦИИ МИГРАЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ/СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЭНДОМЕТРИЯ ЧЕЛОВЕКА В 2D- И 3D-КУЛЬТУРАХ

Сударикова А.В.*

Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
*e-mail: anastasia.sudarikova@gmail.com

Ключевые слова: потенциал-зависимые натриевые каналы, мезенхимные стволовые/стромальные клетки эндометрия, миграция

Эндометриальные мезенхимные стволовые/стромальные клетки (эМСК) широко используются в лабораторных и клинических исследованиях для изучения различных аспектов тканевой инженерии и регенеративной медицины. Культивируемые в трехмерном (3D) пространстве МСК обладают более высокой терапевтической эффективностью по сравнению с 2D-культивированием. Ионные каналы участвуют в поддержании многих физиологических функций клеток, включая пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и миграцию. В данной работе исследовалась функциональная экспрессия потенциал-зависимых натриевых каналов (NaV) в эМСК и их роль в миграционной способности клеток. С помощью ОТ-ПЦР анализа и иммунофлуоресцентной микроскопии была идентифицирована экспрессия почти всех порообразующих α-субъединиц (NaV 1.1, 1.2, 1.4–1.9) и модулирующих каналы β-субъединиц NaV (за исключением β2) в эМСК. При регистрации токов от всей мембраны клетки (whole-cell) метода патч-кламп в эМСК были обнаружены каналы, активируемые деполяризацией мембраны. Каналы блокировались селективным антагонистом NaV-каналов TTX в наномолярных концентрациях. Агонист NaV-каналов вератридин в концентрации менее 40 мкМ ингибировал потенциал-зависимые натриевые токи, в то время как концентрация 100 мкМ и выше предотвращали инактивацию каналов. Анализ миграционной способности клеток с помощью метода заживления ран показал, что как TTX (10 мкМ), так и вератридин (100 мкМ) снижали миграционную способность эМСК, культивируемых в 2D-условиях, по сравнению с контролем. Было показано противоположное действие обоих агентов на подвижность эМСК, культивируемых в 3D-условиях, увеличивая скорость диссеминации клеток из сфероидов. Наши данные свидетельствуют о том, что каналы NaV экспрессируются в эМСК человека и играют важную роль в регуляции миграции стволовых клеток. Этот регуляторный механизм в значительной степени зависит от условий культивирования мезенхимных стволовых/стромальных клеток.

Работа выполнена при поддержке РНФ № 22-74-10037-П.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ РАСТВОРИМЫХ БЕЛКОВ И ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ СЕКРЕТОМА ГЛИАЛЬНЫХ ПРОГЕНИТОРОВ НА РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ НЕЙРИТОГЕНЕЗ *IN VITRO*

Судьина А.К.[1,2,], Шеденкова М.О.[1,2], Салихова Д.И.[1,2]**

[1] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
[2] Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова
115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1
*e-mail: anastasyasudina@yandex.ru

Ключевые слова: секретом, глиальные клетки-прогениторы, внеклеточные везикулы, нейритогенез, нейротрофически факторы

Повреждение нервной ткани сопровождается потерей нейронов, нарушением связей и требует активации репаративных процессов. Глиальные клетки-прогениторы (ГКП) секретируют факторы, модулирующие нейропластичность, однако вклад отдельных фракций секретома — растворимых белков (3–100 кДа) и внеклеточных везикул (ВВ) — в стимуляцию нейритогенеза остаётся невыясненным. Цель работы — сравнить влияние цельного секретома ГКП, его белковой фракции и ВВ на формирование нейритов в модели «царапины».

Секретом получали из культур ГКП, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных клеток человека. Кондиционированную среду концентрировали с использованием тангенциальной ультрафильтрации, ВВ осаждали ультрацентрифугированием. Модель «царапины» создавали на первичных нейроглиальных культурах крысы с помощью скребка SPLScar™. Через 2 суток оценивали число и длину бета-III-тубулин-положительных отростков в зоне повреждения с использованием плагина NeuronJ (ImageJ). Экспрессию генов нейротрофинов (*NF4, NF3, GDNF, BDNF, CNTF, NGF*) измеряли методом ПЦР в реальном времени.

Добавление цельного секретома (45 мкг/мл) достоверно увеличивало количество отростков по сравнению с контролем (68 vs 36), но снижало их длину (63,36 vs 71,14 усл. ед.). Фракция ВВ (10 мкг/мл) также повышала число нейритов (83 vs 57) и сопровождалась уменьшением длины (2,978 vs 3,499). Белковая фракция 3–100 кДа (15 мкг/мл) увеличивала количество отростков (39 vs 31) без значимого влияния на их длину. Экспрессия генов показала дифференциальный профиль: секретом индуцировал увеличение *GDNF* и *CNTF*; ВВ — *NF4, NF3, BDNF, NGF*; белки 3–100 — NF4, BDNF, NGF.

Таким образом, все изученные фракции стимулируют нейритогенез, но действуют по-разному. Цельный секретом и ВВ усиливают ветвление, но укорачивают отростки, тогда как белковая фракция 3–100 кДа увеличивает число нейритов без потери их длины. Эти различия, вероятно, обусловлены несовпадающим набором активных молекул. Полученные данные указывают на дифференцированное действие препаратов и требуют дальнейшего изучения молекулярных механизмов каждой фракции.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (номер проекта КБК 075 0110 47 2 Ю8 70440 621). Шифр научной темы: FSSF-2025-0004.

АПОПТОЗ МИОФИБРОБЛАСТОВ РОГОВИЦЫ ЧЕЛОВЕКА ПОД ВЛИЯНИЕМ РАСТВОРИМОГО СЕКРЕТОРНОГО ПРОДУКТА СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК РОГОВИЦЫ

Суровцева М.А.[1]*, Ким И.И.[1], Авдонина С.А.[1], Бондаренко Н.А.[1], Трунов А.Н.[2], Черных В.В.[2], Повещенко О.В.[1]

[1] Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Института цитологии и генетики СО РАН
630117, Новосибирск, ул. Арбузова, д. 6

[2] Новосибирский филиал МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России
630096, Новосибирск, ул. Колхидская, д. 10

*e-mail: mfelde13@yandex.ru

Ключевые слова: апоптоз, миофибробласты роговицы, bcl-2, bax, растворимый секреторный продукт

Стромальными клетками здоровой роговицы являются покоящиеся кератоциты и МСК лимба. Травмы, ожоги, инфекции роговицы способствуют проникновению IL-1α, TGF-β1 из эпителия в строму через поврежденную базальную мембрану. Под влиянием этих факторов кератоциты трансформируются в фибробласты, а при избыточном поступлении — в миофибробласты роговицы. Миофибробласты синтезируют временную дезорганизованную матрицу из непрозрачного матрикса, вызывая сокращение размера раны и формируя помутнение роговицы. Цель исследования — изучить влияние растворимого секреторного продукта стромальных клеток роговицы на апоптоз миофибробластов роговицы человека.

МСК лимба выделяли из глаз, энуклеированных по медицинским показаниям; первичные кератоциты (пКЦ) и фибробласты — из RELEX SMILE лентикул роговицы человека. Культивировали МСК лимба и фибробласты роговицы в средах DMEM и DMEM/F12 с добавлением 10% FBS; первичные кератоциты, и производили дифференцировку фибробластов в кератоциты (дКЦ) в среде KGM. Растворимый секреторный продукт (РСП) получали, культивируя стромальные клетки роговицы 48 ч в бессывороточных ростовых средах. Миофибробласты роговицы индуцировали из фибробластов в течение 3 сут в присутствии 5% FBS и 10 нг/мл TGF-β1. Оценку апоптоза проводили с использованием набора Annexin V-FITC/PI. Экспрессию белков Bcl-2, Bax и HSP60 выявляли иммуноцитохимическим окрашиванием.

Через 72 ч после добавления к миофибробластам роговицы РСП от пКЦ уровень апоптоза не менялся, а РСП от дКЦ и МСК лимба увеличивал количество клеток в фазе раннего апоптоза в 1,6 и 4,3 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$). РСП от пКЦ, дКЦ и МСК лимба увеличивал экспрессию в миофибробластах роговицы белка Bcl-2 (в 1,5; 1,1 и 2,2 раза) и проапоптотического белка Bax (в 1,7; 1,5 и 1,5 раза) по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Соотношение Bax/Bcl-2 значимо возрастало под влиянием РСП от пКЦ и дКЦ, а под влиянием РСП от МСК лимба — снижалось, по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Также в миофибробластах

выявлено увеличение экспрессии HSP 60 в 1,9 и 1,7 раза под влиянием РСП от пКЦ и дКЦ по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). Таким образом, РСП стромальных клеток роговицы вызывает апоптоз миофибробластов роговицы за счет увеличения экспрессии HSP 60, проапоптотического белка Bax и соотношения Bax/Bcl-2.

РЕГЕНЕРАЦИЯ КОМПОНЕНТОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА НА МОДЕЛИ ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ МЫШЕЙ

Сухова М.М.[1,2,3]*, Бязрова М.Г.[1,3], Гусева П.П.[1], Митин А.Н.[1], Филатов А.В.[1,2]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр аллергологии и иммунологии ФМБА России
115522, Москва, Каширское ш., д. 24
[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра иммунологии
119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12
[3] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, медицинский институт, кафедра иммунологии
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, корп. 2
*e-mail: avfilat@yandex.ru

Ключевые слова: B-клетки, гемопоэтические стволовые клетки, гуманизированные мыши, NSG-SGM3

Регенерацию Т- и В-клеточного звена иммунной системы человека изучали на модели иммунодефицитных мышей линий NSG и NSG-SGM3. Эти линии были получены на основе мышей NOD (Non-Obese Diabetic), несущих спонтанную мутацию scid в гене *Prkdc*, а также имеющих нокаут гена, кодирующего гамма-цепь рецептора к IL-2. Мыши характеризуются глубоким иммунодефицитом: они лишены Т-, В- и NK-клеток, а также имеют выраженные дефекты врожденного иммунитета, что позволяет использовать их для ксенотрансплантации клеток человека.

Для трансплантации использовали четыре типа клеток: тотальную популяцию мононуклеарных клеток крови человека (PBMC), выделенные покоящиеся В-клетки, В-клетки стимулированные *in vitro* с помощью IL-21 и растворимого рекомбинантного CD40L, а также мобилизованные гемопоэтические стволовые клетки (ГСК). Для высвобождения клеточных ниш непосредственно перед трансплантацией мышей облучали сублетальной дозой 1,0 Гр. Лимфоциты человека вводили внутриселезеночно.

Через 14 дней после введения PBMC в селезенке и костном мозге мышей наблюдалась регенерация человеческой популяции $CD45^+$-клеток (медиана 34%, IQR 14–64 и 8%, IQR 5–11 соответственно). При этом в селезенке регистрировались как $CD3^+$-, так и $CD19^+$-клетки (медиана 37%, IQR 10–45 и 8%, IQR 6–11 соответственно). В костном мозге доля Т- и В- клеток была несколько ниже (6%, IQR 4–9 и 1%, IQR 1–3 соответственно). В-лимфоциты приобретали фенотип плазматических клеток (CD19loCD27hiCD38hiIg-) в селезенке (55.6% IQR 52,0–62,2) и в костном мозге (30,5, IQR 29,5–38,6). Методом ELISpot было показано, что В-лимфоциты из селезенки и костного мозга активно секретировали IgM, IgG и IgA. В течение трех недель отмечалось возрастание уровня IgM, IgG и IgA (1,0; 1,6; 0,06 мг/мл соответственно). На 21-й день содержание IgG приближалось к уровню, характерному для сыворотки крови человека. При введении покоящихся или стимулированных В-клеток степень регенерации была ниже. Наиболее продолжительный химеризм (вплоть до 90 дней) обеспечивался при введении ГСК.

Предложенная система может быть использованы для моделирования процессов, которые происходят при регенерации иммунной системы человека после миелоабляции и пересадки аллогенного костного мозга.

МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ФОТОСШИТЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ МЕТАКРИЛИРОВАННОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЖЕЛАТИНА ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Сучков М.Ю.[1]*, Игралова Д.А.[2], Яббаров Н.Г.[1,3], Сочилина А.В.[4,5], Батищева Ю.А.[2], Генералова А.Н.[5]

[1] Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС»
119049, Москва, Ленинский пр-т, д. 4, стр. 1
[2] Московский педагогический государственный университет
119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1, стр. 1

[3] Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН
119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4
[4] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1
[5] Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН
117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, корп. 1
*e-mail: max.suchkov3001@yandex.ru

Ключевые слова: гиалуроновая кислота, желатин, полиэтиленгликоль диакрилат, гидрогель, фотосшивка, реология

Разработка гидрогелей с управляемыми механическими свойствами является актуальной задачей тканевой инженерии, поскольку жёсткость матрикса определяет клеточное поведение и успешность регенерации. Метакрилированная гиалуроновая кислота (мГК) перспективный материал для создания фотосшиваемых гидрогелей, имитирующих внеклеточный матрикс.

Исследованы реологические характеристики синтезированных гелей на основе мГК (10–20 мас.%) и комбинации с полиэтиленгликоль диакрилатом (ПЭГДА, 5 мас.%) в качестве дополнительного кросслинкера; в сравнении с метакрилированным желатином (мЖел, 15–20 мас.%). Фотосшивку проводили УФ-излучением (λ = 365 нм) с фотоинициатором фенил-2,4,6-триметилбензоилфосфинат лития. Вязкоупругие свойства оценивали методом осцилляционной реометрии (Anton Paar MCR 301, PP20, зазор 2 мм, 25 °C) в режимах амплитудного и частотного сканирования.

Сшитые образцы мГК обладали гелеподобным поведением во всём диапазоне частот. Модуль накопления (G') при ω = 1 рад/с составил 26,6 кПа для мГК 20% и возрос до 188 кПа при ПЭГДА 5%, что свидетельствует об увеличении плотности сшивки. При снижении мГК до 10% значение G' составило 21,5 кПа, тогда как при ПЭГДА 5% оно увеличивалось до 77,7 кПа; при этом критическая деформация (γ_c) превышала 100%, что указывает на высокую пластичность. Для мГК 20% тангенс угла механических потерь ($\tan\delta$) составил 0,01, а при добавлении ПЭГДА 5% снизился до ≈ 0,001, что соответствует поведению близкому к идеально упругому телу. Для мГК 20% + ПЭГДА 5% γ_c — 14,5%, тогда как для мГК без ПЭГДА пересечение модуля напряжения и модуля потерь ($G' = G''$) не наблюдалось. Композиции на основе мЖел 20% образовывали мягкий гель (G' = 1,85 кПа), снижение концентрации до 15% приводило к вязкоподобному поведению ($\tan\delta > 1$) и утрате гелевой структуры. Несшитые композиции также обладали вязкоподобным поведением, что подтверждает формирование сшитой сетки именно в результате УФ-фотосшивания.

Значения модуля накопления образцов сопоставимы с механическими свойствами мягких тканей и регулируются концентрацией полимера и кросслинкера, приближая к диапазону механических характеристик хрящевой ткани. Это позволяет рассматривать разработанные биоматериалы как перспективные матриксы для регенерации тканей при условии дальнейшей оценки адгезии клеток.

ВЛИЯНИЕ SHRNA-ОПОСРЕДОВАННОГО ПОДАВЛЕНИЯ LCN2 И PTEN НА МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРИЗНАКИ РЕАКТИВНОГО ФЕНОТИПА АСТРОЦИТОВ *IN VITRO*

Тазаева П.А.[1,2]*, Ковалев В.И.[2], Кибирский П.Д.[2], Баклаушев В.П.[2,3]

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6
[2] ФГБУ Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10
[3] Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН
119991, Москва, ул. Вавилова, д. 32
*e-mail: tazaeva2003@gmail.com

Ключевые слова: LCN2, PTEN, астроциты, реактивный глиоз, shRNA, лентивирусные векторы

Реактивный глиоз является одним из ключевых клеточных ответов нервной ткани на механическое повреждение и воспаление. Активация астроцитов сопровождается перестройкой цитоскелета, изменением экспрессии маркеров реактивности и формированием внеклеточной среды, которая при длительном воздействии

может ограничивать регенеративные процессы. Одной из молекул, связанных с воспалительно-реактивными программами астроцитов, является липокалин-2 (LCN2). Дополнительный интерес в контексте нейрорегенерации представляет PTEN, роль которого в регуляции состояния астроцитов изучена недостаточно.

Целью работы являлась оценка влияния shRNA-опосредованного подавления LCN2 и PTEN на молекулярные характеристики первичных астроцитов *in vitro*. Исследование проводили на первичных астроцитарных и смешанных нейрально-астроцитарных культурах. Для подавления LCN2 использовали три лентивирусные shRNA-конструкции (272, 335, 584), для PTEN — shPTEN-1203. Эффективность подавления мишеней и уровень экспрессии маркеров реактивности, а также генов, связанных с исследуемыми сигнальными путями, оценивали методом количественной ПЦР с обратной транскрипцией. Дополнительно для групп с shRNA к LCN2 проводили scratch-тест.

Из трех конструкций к LCN2 только shLCN2-335 достоверно снижала его экспрессию относительно scramble-контроля. Это сопровождалось заметным снижением GFAP в двух независимых постановках RT-qPCR, а также изменениями в экспрессии виментина (Vim) и тенасцина-C (Tnc), что указывает на селективную перестройку программы реактивности. shPTEN-1203 снижала экспрессию PTEN примерно на 92%, а наиболее устойчивым сопутствующим изменением было снижение нейротрофического фактора мозга (BDNF). В смешанной первичной культуре наблюдалась сходная направленность транскрипционных изменений. Scratch-тест не выявил различий между группами.

Полученные данные показывают, что подавление LCN2 и PTEN сопровождается различными, преимущественно селективными изменениями молекулярного профиля астроцитов и обосновывает дальнейшее изучение этих мишеней в контексте коррекции реактивного глиоза.

Данная работа выполнена при поддержке ФМБА РФ.

РАЗРАБОТКА ДОСТУПНОГО ПРОТОКОЛА ВЫДЕЛЕНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ ИЗ КОНДИЦИОНИРОВАННОЙ СРЕДЫ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ПРОТОЧНОМ ЦИТОФЛУОРИМЕТРЕ FASTRAY AB

Таминкина Ю.А.[2]*, Рябов Н.Д.[2], Кораблев Р.В.[1,2], Петухова Т.А.[2], Корешкова А.В.[2]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
[2] Общество с ограниченной ответственностью «Транс-Технологии»
192148, Санкт-Петербург, Железнодорожный пр-т, д. 40, лит. А
*e-mail: taminkina.yulia@gmail.com

Ключевые слова: внеклеточные везикулы, мезенхимальные стволовые клетки, кондиционированная среда

Везикулярная фракция секретома мезенхимальных стволовых клеток на сегодняшний день рассматривается в качестве потенциального терапевтического агента в области регенеративной медицины. Секреция внеклеточных везикул является фундаментальным механизмом, обеспечивающим межклеточную коммуникацию как при физиологических, так и при патологических процессах. Регенераторный потенциал мезенхимальных стволовых клеток обусловлен паракринным эффектом, а не фактическим присутствием их в поврежденных участках. В условиях *in vitro* межклеточные везикулы высвобождаются культивируемыми мезенхимальными стволовыми клетками в питательную среду, которая является основой для создания высокотехнологичных лекарственных препаратов. Несмотря на очевидный потенциал внеклеточных везикул, в настоящее время отсутствуют единые методики их выделения, количественного измерения и контроля качества, что затрудняет прогресс в данной области. В связи с этим актуальной является задача разработки доступного протокола выделения внеклеточных везикул в рутинных лабораторных условиях, доступных большинству научных и медицинских учреждений.

В ходе оптимизации протокола выделения внеклеточных везикул из кондиционированной среды МСК были варьированы ключевые параметры. Испытаны различные молекулярные массы ПЭГ (3350 и 8000) в диапазоне различных концентраций от 8–13%, а также объёмы исходной среды на пробу (от 250 до 1000 мкл). Оценена эффективность фильтрации через мембрану 0,45 мкм. Осадок после преципитации ресуспендировали в разных объемах ФСБ. Детекцию проводили на российском проточном цитометре FastRay AB, предел детекции которого по светорассеянию составляет 0,2 мкм, что позволяет регистрировать микровезикулы. Чистоту препарата контролировали с помощью детергентного контроля (сапонин). Разработанный протокол адаптирован для рутинного использования в лабораторной практике и может служить для дальнейшего масштабирования.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

УЧАСТИЕ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ NOTCH В ПРОФИБРОТИЧЕСКОЙ АКТИВАЦИИ И ПАРАКРИННОМ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ЛЕГОЧНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ

Тарасов М.С.*, Кузнецова Е.А., Малашичева А.Б.

Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
*e-mail: m.tarasov21@yandex.ru

Ключевые слова: идиопатический легочный фиброз, Notch, *TGF-β*, миофибробласты, паракринная регуляция

Идиопатический легочный фиброз представляет собой патологию легких, развивающуюся вследствие миофибробластной трансформации легочных фибробластов. При этом происходит накопление компонентов внеклеточного матрикса, нарушающее функциональность органа. Важную роль в регуляции данного процесса отводят сигнальному пути TGF-β, при этом вклад сигнального пути Notch в патогенез идиопатического легочного фиброза на сегодняшний день изучен недостаточно.

Цель исследования заключалась в оценке вклада сигнального пути Notch в регуляцию профибротической активации легочных фибробластов, а также в изучении его влияния на паракринную активность этих клеток.

Легочные фибробласты человека подвергали трансдукции при помощи генноинженерных конструкций, кодирующих внутриклеточный домен рецептора Notch1 (NICD1) или контрольных векторов. Активацию сигнального пути TGF-β осуществляли при помощи стимуляции клеток TGF-β1. Уровень экспрессии генов *HES1*, *ACTA2, COL1A1, TGFB1, NOTCH1* оценивали методом количественной ПЦР. Для изучения паракринного действия интактные фибробласты культивировали в кондиционированной среде, собранной от клеток после активации сигнальных путей Notch и TGF-β.

Активация сигнального пути Notch приводила к увеличению экспрессии генов *HES1, ACTA2, COL1A1, TGFB1, NOTCH1*, что может указывать на индукцию профибротического транскрипционного ответа. При этом кондиционированная среда, полученная от клеток с одновременной активацией Notch и TGF-β, стимулировала экспрессию ACTA2 в интактных фибробластах. Полученные данные свидетельствуют о том, что активация указанных сигнальных путей может сопровождаться секрецией медиаторов, индуцирующих профибротический ответ.

Активация сигнального пути Notch способствует профибротической активации легочных фибробластов, а его совместная активация с TGF-β усиливает паракринное воздействие на интактные клетки. Полученные данные указывают на потенциальную роль сигнального пути Notch в регуляции профибротической активности фибробластов и передаче профибротических сигналов через секретируемые медиаторы.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ (проект № 25-15-00126).

ЭРИТРОИДНАЯ РЕГЕНЕРАЦИЯ ПРИ АНЕМИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА: RPI КАК ТРАНСЛЯЦИОННЫЙ МАРКЕР НА МОДЕЛИ ЕСТЕСТВЕННО ВОЗНИКАЮЩЕГО ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ

Тарасова А.А.[1,2]*, Тюньков А.Д.[2], Приходько А.В.[2]

[1] ООО «Альтервет»
194295, Санкт-Петербург, пр-т Художников, д. 11
[2] Санкт-Петербургский государственный университет
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9
*e-mail: serpcassiopeia@gmail.com

Ключевые слова: RPI, анемия, супрессия эритропоэза, механизмы эритроидной регенерации, ретикулоциты

Ретикулоцитарный индекс продукции (RPI) — количественный показатель эффективности эритроидной регенерации с поправкой на степень анемии. При гемолитической и постгеморрагической анемии адекватный ответ костного мозга, регулируемый в том числе осью EPO/EPOR/JAK2/STAT5, сопровождается повышением

RPI; при анемии хронического заболевания (АХЗ) снижение ответа согласуется с воспалительным ограничением эритропоэза, опосредуемым осью IL-6 — гепсидин.

Цель: оценить различия RPI между механизмами анемии у собак и кошек при естественно возникающих нарушениях эритроидной регенерации.

Проанализировано 68 случаев: гемолитическая анемия (n = 21), постгеморрагическая (n = 20), анемия хронического заболевания (n = 27). Группы определяли независимо от RPI по этиологическим и морфологическим критериям: анамнезу, кровопотере, сфероцитозу, тельцам Хайнца, и признакам воспаления. RPI рассчитывали вручную с коррекцией по видовой норме PCV и непрерывным коэффициентом коррекции на созревание ретикулоцитов. Межгрупповые различия оценивали критерием Краскела — Уоллиса с попарным тестом Данна и коррекцией Бенджамини-Хохберга. Видовое смещение выборки исключено: состав видов по группам не различался (χ^2-тест, p = 0,31), RPI между видами также не различался (тест Манна-Уитни, p = 0,19).

Медианы RPI составили 2,03 при гемолитической анемии, 1,58 — при постгеморрагической и 0,70 — при АХЗ (H = 49,43; df = 2; $p = 1{,}85\times10^{-11}$). Все попарные сравнения были значимы: АХЗ отличалась от обеих групп (p < 0,0001), гемолитическая анемия — от постгеморрагической (p = 0,017). Полученный градиент отражает различную интенсивность эритроидной регенерации при компенсаторном ответе на потерю или разрушение эритроцитов и при воспалительном ограничении эритропоэза.

Таким образом, RPI разграничивает механизмы анемии у собак и кошек и может использоваться как доступный количественный показатель эффективности эритроидной регенерации и потенциальный трансляционный маркер нарушения восстановления кроветворения при воспалительных и других патологических состояниях.

РАЗРАБОТКА РЕЗОРБИРУЕМХ БАРЬЕРНЫХ МЕМБРАН НА ОСНОВЕ КОЛЛАГЕНА И ПОЛИЭФИРОВ

Телицина Е.А.[1,2]*, Тенчурин Т.Х.[2], Дмитряков П.В.[2], Несмелов А.А.[2]

[1] Московский физико-технический институт, Физтех-школа природоподобных, плазменных и ядерных технологий им. И.В. Курчатова (КНТ)
123098, Москва, ул. Максимова, д. 4

[2] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1

*e-mail: katya.telicina777@gmail.com

Ключевые слова: барьерные мембраны, полимеры, механические свойства

В челюстно-лицевой хирургии одним из ключевых направлений является создание условий, способствующих эффективной регенерации тканей, например, за счет использования барьерных мембран.

Барьерные мембраны изготавливают из природных (коллаген, хитозан, альгинат, фиброин) и из синтетических биоразлагаемых полимеров: полиэфиры (полилактид, поликапролактон, полигликолид и их сополимеры), полиамиды и полиуретаны. Мембраны из синтетических полимеров имеют высокие механические свойства, регулируемое время деградации, но низкую биосовместимость. Мембраны из природных полимеров, напротив, обладают высокой биосовместимостью, способствующей адгезии и пролиферации клеток, низкими механическими свойствами, подвержены трудно прогнозируемому ферментативному разложению.

Цель данной работы — создание волокнистых мембран из коллагена I типа (К) и сополимера поли(L-лактид-со-ε-капролактона) (ПЛКЛ) методом электроформования и исследование их структурных и механических свойств.

Волокнистые материалы получали из растворов сополимера и коллагена в гексафторизопропаноле. Изменение соотношения между коллагеном и сополимером (100 : 0, 60 : 40, 40 : 60, 0 : 100), а также молярного соотношения звеньев лактида/капролактона в сополимере (80/20, 70/30) позволило варьировать структуру и свойства барьерных мембран. Для модификации структуры образцов проводили дегидротермическую обработку.

Проведенные исследования показали, что образцы из ПЛКЛ70/30 находились в частично кристаллическом состоянии (17%), ПЛКЛ80/20 в аморфном состоянии. При увеличении мольного содержания капролактона в образцах (после дегидротермической обработки) происходит уменьшение их прочности от 33 ± 3,0 до 11,8 ± 1,0 МПа, при этом относительное удлинение увеличивается от 260 ± 23 до 560 ± 50%.

Введение в состав образцов коллагена уменьшало их прочностные характеристики. Так, прочность образца ПЛКЛ80/20 : К 60 : 40 составляет 11,7 ± 4,3 МПа, а ПЛКЛ80/20 : К 40 : 60 — 4,5 ± 1,0 МПа. Механические свойства изготовленных нами образцов сопоставимы или выше коммерческих аналогов, например, стоматологической мембраны Bio-gide, прочность которой составляет 4,8 МПа, относительное остаточное удлинение — 46,8%.

ПАРАКРИННЫЕ ФАКТОРЫ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ВОССТАНАВЛИВАЮТ ПРОЗРАЧНОСТЬ РОГОВИЦЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Темнов А.А.[1,2*], Кодунов А.М.[3], Склифас А.Н.[1], Астрелина Т.А.[2], Подвальнюк Д.В.[4]

[1] Институт биофизики клетки, Пущинский научный центр биологических исследований РАН
142290, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, д. 3
[2] Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна
123098, Москва, ул. Живописная, д. 46.
[3] Офтальмологическая клиника «Ревью»
115432, Москва, бульвар Братьев Весниных, д. 2,
[4] ООО «Лифор»
141700, Московская обл., г. Долгопрудный, ул. Первомайская, д. 3а
*e-mail: aa-temnov@yandex.ru

Ключевые слова: стволовые клетки, неоваскуляризация, роговица, паракринные факторы, кондиционированная среда

В работе изучено влияние паракринных факторов из кондиционированной среды (КС) мезенхимальных стволовых клеток (МСК) человека на течение хронической неоваскуляризации роговицы крыс вызванной инстилляцией 0,1% бензалкония хлорида в течение 30 дней. Через 14 дней после начала эксперимента у животных наблюдали хемоз конъюнктивы, диффузный отёк роговицы, рост поверхностных сосудов в прозрачной зоне от 2 мм. На 20 сутки процесс неваскуляризация стабилизировался. Животным закапывали препарат, полученный из КС МСК, в конъюнктивальную полость левого глаза по 50 мкл один раз в день через 30 дней после начала эксперимента в течение 30 дней, правый глаз животного был контрольным. Вторая опытная группа получала препарат перорально в дозе 0,5 мл в течение суток 30 дней.

В результате эксперимента было показано, что уже на 14 сутки после начала лечения как конъюнктивальное закапывания препарата, так и пероральный прием достоверно улучшил состояние роговицы. В опытных группах отмечалось значительное уменьшение мелкой сети новообразованных сосудов, уменьшение диаметра крупных сосудов. На 30-е сутки в группе с закапыванием наблюдалось практически полное восстановление структуры роговицы в левом глазу, в группе с пероральным введением сохранялись только отдельные крупные сосуды и регрессировала мелкая капиллярная сеть. В контрольной группе достоверной положительной динамики не наблюдалось.

После проведенных экспериментов КС МСК был использован у 2-х пациентов с неоваскуляризацией роговицы вызванной химическим ожогом щелочью и множественными рецидивирующими эпителиопатиями на фоне сахарного диабета.

Первый случай: Через 30 дней после начала лечения наблюдалась выраженная положительная динамика в виде снижения интенсивности помутнения. Структура эпителия была восстановлена. Интенсивность неоваскуляризации роговицы достоверно снижена. На 60-е сутки сохранилось незначительное стромальное помутнение, произошло полная инволюция новообразованных сосудов. Острота зрения увеличилась с 10/100 до 20/30. Второй случай: Препарат применялся 30 суток. В результате удалось значительно снизить интенсивность интрастромального помутнения. В толще стромы оставались только значительные новообразованные сосудистые стволы, мелкие сосуды запустели. Острота зрения восстановилось с 6/30 до 20/40.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

КОМБИНИРОВАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПАРАКРИННЫХ ФАКТОРОВ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ВЫЖИВАЕМОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОСТРОМ ЛУЧЕВОМ ПОРАЖЕНИИ

Темнов А.А.[1,2*], Склифас А.Н.[1], Шарапов М.Г.[1], Клычникова Н.В.[3], Астрелина Т.А.[2], Пеков С.И.[4], Попов И.А.[4]

[1] Институт биофизики клетки, Пущинский научный центр биологических исследований РАН
142290, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, д. 3
[2] Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна
123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23
[3] Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
129090, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3, стр. 1
[4] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
141700, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9

*e-mail: aa-temnov@yandex.ru

Ключевые слова: стволовые клетки, радиопротекторы, кондиционированная среда, паракринные факторы, облучение

Воздействие ионизирующего излучения представляет значительную угрозу для человека, как при техногенных авариях, так и в контексте военных операций. Большинство существующих радиопротекторов демонстрируют высокую эффективность только при использовании в профилактических целях и только при парентеральном введении, что ограничивает их широкое применение после ядерных инцидентов. Поэтому поиск новых пероральных препаратов, которые можно вводить после облучения, остается весьма актуальным. Перспективным направлением в этом поиске является использование паракринных факторов, полученных из стволовых клеток, которые обладают противовоспалительной, антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью. Целью данного исследования является изучение влияния паракринных факторов, полученных при культивировании стволовых клеток и вводимых перорально или парентерально, на смертность животных после облучения. На первом этапе эксперимента все животные подвергались облучению рентгеновскими лучами в дозе 7 Гр. Животные контрольной группы получали подкожную инъекцию 0,5 мл питательной среды, дополненной фетальной бычьей сывороткой. В экспериментальных группах животным подкожно и/или перорально вводили 0,5 мл кондиционированной среды (КС), полученной путем культивирования мезенхимальных стволовых клеток (МСК). В ходе эксперимента оценивали выживаемость животных, биохимические и гистологические параметры крови, а также экспрессию генов. Во второй части работы было изучено влияние на выживаемость животных общей фракции КС и фракции КС до 30 кДа, которые добавляли в питье в дозе 10 мл/л. В результате проведенного эксперимента было показано, что подкожное введение КС, полученной при культивировании стволовых клеток, достоверно снижает гибель животных после облучения. Комбинированное использование КС (подкожное разовое введение и пероральное до конца эксперимента) не повышало общую выживаемость животных на 30-е сутки эксперимента по сравнению только с подкожным разовым введением, но на 4 суток отодвигало начало гибели животных. Пероральное введение препарата в течение всего времени эксперимента также оказало достоверное защитное действие по сравнению с контролем. Фракционирование КС показало, что защитный эффект был связан с белковой фракцией <30 кДа.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ НАНОВОЛОКНИСТЫХ МАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИ(L-ЛАКТИДА-СО-Ɛ-КАПРОЛАКТОНА)

Тенчурин Т.Х.[1*], Мухамадиева М.М.[2], Шепелев А.Д.[1], Мамагулашвили В.Г.[2]

[1] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1
[2] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9

*e-mail: tenchurin.timur@mail.ru

Ключевые слова: электроформование, нановолокнистые материалы, поли(L-лактида-со-ε-капролактон), поливинилпирролидон, антибиотики

Нановолокнистые материалы с пролонгированным высвобождением антибактериальных лекарственных форм снижают риск инфекционных осложнений при использовании имплантов в стоматологии, ортопедии и урологии. Среди различных способов изготовления покрытий электроформование привлекает к себе внимание возможностью получения материалов с высокой удельной поверхностью, пористостью и уникальными физико-механическими характеристиками.

Для изготовления волокнистых материалов использовали поли(L-лактида-со-ε-капролактон) молекулярной массой 74 кДа и мольным соотношением лактида и капролактона 60:40%. Получение нановолокнистых материалов проводили методом электроформования из растворов сополимера концентрацией 13% в двухкомпонентном растворителе, состоящем из гексафторизопропанола (90%) и воды (10%). Для пролонгированного высвобождения антибиотика в состав приготовленного раствора вводили поливинилпирролидон концентрацией от 1 до 20% (от массы сополимера). Перед формованием в 8 г прядильного раствора растворяли 0,025 г комбинированного антибиотика (сульбактам и цефоперазон 1:1).

Введение ПВП в состав нановолокнистых материалов приводило к постепенному увеличению количества дефектов в виде бусин и капель на волокнах, а также возрастанию среднего диаметра изготовленных волокон от 200 до 800 нм. Механические свойства изготовленных волокон снижались с увеличением содержания ПВП в составе волокнистых материалов. Так, прочность полученных волокон снизилась с 5,3 до 2,5 МПа, а относительное удлинение от 340 до 70% при увеличении содержания ПВП на 20%. Возможность ПВП связывать и образовывать комплексы с лекарственными веществами позволило обеспечить более равномерное выделение антибиотика из структуры нановолокнистых материалов. Так, например, введение 5% в состав нановолокнистых материалов позволило изменить время 50% высвобождения сульбактама на 1 сутки. Как показали результаты тестов на бактериостатическую активность, изготовленные материалы обладали бактерицидными свойствами в отношении клеток культуры *E. coli*.

ВЛИЯНИЕ КОНТАКТА МЕЖДУ ЖИРОВОЙ ТКАНЬЮ И РАНОЙ МАТКИ ПРИ ЗАЖИВЛЕНИИ НА ПОСЛЕДУЮЩУЮ ИМПЛАНТАЦИЮ БЛАСТОЦИСТ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Тихонова Н.Б.*

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

*e-mail: nb-ti@hotmail.com

Ключевые слова: крыса, матка, разрез, жировая ткань, вшивание, изоляция, имплантация

При повреждении органов брюшной полости висцеральная жировая ткань выполняет защитно-репаративную функцию: ограничивает очаг повреждения, участвует в гемостазе, клиренсе, ангиогенезе, привлекает иммунные клетки, способствует заживлению и регенерации тканей. Участие жировой ткани в морфофункциональном восстановлении маточной стенки после кесарева сечения изучено недостаточно. Значение скоплений адипоцитов в рубце стенки матки, часто выявляемых на поздних сроках беременности, не изучено.

Цель: экспериментально определить значение контакта висцеральной жировой ткани с маткой после сквозного разреза и влияние вшивания полоски жировой ткани в разрез на успешность последующей имплантации бластоцист.

Крысам Sprague-Dawley (n = 16; 270 — 310 г; 4 — 6 мес.) в фазу эструса проводили под общим наркозом сквозной продольный разрез (длиной 1–2 см) с антимезометриальной стороны обоих рогов матки. Один рог всегда ушивали без дополнительных манипуляций. В разрез на втором роге вшивали лоскут 1×1×5 (мм) аутологичной висцеральной жировой ткани (срезанный с сальника) (n = 10; 1-я и 2-я группа), или рану изолировали от контакта с жировой тканью, подшивая полупроницаемую мембрану, покрывающую участок повреждения (n = 6; 3-я группа). На 15-е сутки после операции 1-ю группу ссаживали с самцами, а на 30-е сутки 2-ю и 3-ю группы. На 16–19-е сутки после обнаружения сперматозоидов в вагинальных мазках животных выводили из эксперимента, подсчитывали количество плодов, проводили морфологическое исследование.

В 1-й и 2-й группах количество плодов и их плотность размещения в зоне повреждения в роге с вшитой жировой тканью было достоверно выше ($p < 0,05$), чем в другом; в 1-й группе в роге без вшивания зоне рубца плоды отсутствовали, а во 2-й группе присутствовало не более 1 плода нормального размера. Размер плодов в зоне вшивания значительно отставал.

В 3-й группе количество плодов в изолированном роге было значительно ниже, чем в противоположном. Кроме того, большинство плодов в изолированном роге проявляли признаки резорбции.

Таким образом, вшивание жировой ткани в антимезометриальную зону (зону имплантации) провоцирует массовое прикрепление бластоцист и имплантацию. Отсутствие взаимодействия висцеральной жировой ткани с поврежденной маткой снижает эффективность имплантации и влияет на развитие плодов.

ВЛИЯНИЕ НИЗКОЧАСТОТНОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ НА СВОЙСТВА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК, КУЛЬТИВИРУЕМЫХ НА СОДЕРЖАЩИХ МАГНИТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ МАТРИКСАХ

Толстова Т.В.[1*], Дроздова М.Г.[2], Сажнев Н.А.[3], Лапаник А.Д.[4], Дорощенко А.В.[4], Лопухов А.В.[4], Кильдеева Н.Р.[3], Клячко Н.Л.[4], Марквичева Е.А.[2]

[1] Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича
119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8
[2] Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН
117437, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, корп. 1
[3] Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технология. Дизайн. Искусство)
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр. 1
[4] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1

*e-mail: balabanovatv88@gmail.com

Ключевые слова: скаффолды, тканевая инженерия, хитозан, стволовые клетки, магнитное поле

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) обладают высоким регенеративным потенциалом, однако вариабельность их функциональных свойств ограничивает воспроизводимость результатов при использовании в тканевой инженерии. Перспективным подходом к направленной регуляции поведения МСК является сочетание магнетитсодержащих биодеградируемых матриксов и воздействия внешнего низкочастотного переменного магнитного поля (МП).

Целью работы было исследование МСК человека, культивируемых на композитных матриксах на основе хитозана с фиброином или поливиниловым спиртом (ПВС), в том числе содержащих магнитные наночастицы (МНЧ) с амино- (МНЧ-А) или карбоксильными (МНЧ-К) группами. В работе использовали 2D-плёнки с фиброином и 3D макропористые гидрогели с ПВС. Клетки подвергали воздействию МП (100 мТл, 19 или 53 Гц, 1 ч/сутки) в течение 5 дней. Экспрессию маркеров остеогенной (ALPL, RUNX2) и адипогенной (ADIPOQ, PPARG) дифференцировки оценивали методом ПЦР-РВ, продукцию IL-6, TNF-α и VEGF — методом ИФА.

Показано, что МП частотно-зависимо увеличивало экспрессию маркеров остеогенеза. На 2D-плёнках с МНЧ-А при 53 Гц экспрессия ALPL и RUNX2 достигала 5,86 ± 0,84 ($p < 0,001$) и 2,41 ± 0,31 ($p < 0,05$) относительно интактного контроля (1,00 ± 0,13 и 1,00 ± 0,10 соответственно). В 3D-матриксах наблюдалась аналогичная тенденция: максимальная экспрессия ALPL на матриксе с МНЧ-А при 53 Гц составляла 1,80 ± 0,62. Достоверной индукции маркеров адипогенеза не выявлено.

Магнитная стимуляция также модулировала паракринную активность МСК. При 53 Гц концентрация VEGF на 2D-плёнках с МНЧ-А и МНЧ-К достигала 835 ± 17 и 908 ± 47 пг/мл соответственно, что было достоверно выше, чем в контроле (монослой клеток без матрикса, 600 ± 17 пг/мл) и на плёнке без МНЧ (620 ± 41 пг/мл; $p < 0,05$).

Таким образом, низкочастотное МП стимулировало остеогенный и ангиогенный профили МСК без индукции адипогенной дифференцировки. Сочетание магнитной стимуляции с биодеградируемыми матриксами, содержащими МНЧ, перспективно для создания магнитоуправляемых тканеинженерных конструкций.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант № 22-13-00261-П), поддержана также программой развития МГУ (покупка приборов).

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

УПРАВЛЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВКОЙ ФИБРОЗ-АССОЦИИРОВАННЫХ КЛЕТОК ЧЕРЕЗ МОДУЛЯЦИЮ СОСТАВА МИКРОРНК ВО ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛАХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Толстолужинская А.Е.*, Карагяур М.Н., Виговский М.А., Бирюкова В.Н., Шилова А.А., Попов В.С., Басалова Н.А., Ефименко А.Ю.

Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10

*e-mail: tolstoluzhinskayaae@my.msu.ru

Ключевые слова: микроРНК, внеклеточные везикулы, МСК, миофибробласты, FAPα, фиброз, αSMA

Направленная регуляция дифференцировкой клеток открывает новые возможности для контроля регенерации. Перспективными инструментами могут служить микроРНК (миР), способные перепрограммировать клетки через мультитаргетное воздействие на мРНК. Ранее на модели фиброза лёгких *in vivo* мы показали, что специфические миР в составе внеклеточных везикул мезенхимных стромальных клеток (ВВ-МСК) ингибируют фиброгенез, регулируя трансдифференцировку миофибробластов и FAPα$^+$-активированных стромальных клеток, что снижает накопление фибротического внеклеточного матрикса (ВКМ) и способствует реверсии фиброза. Разработка подходов к модуляции миР в составе ВВ является перспективной стратегией контроля развития фиброза.

Фракцию ВВ-МСК человека получали методом ультрафильтрации. На переживающих срезах фиброзированных лёгких мышей *ex vivo* и в 3D-модели фибротического фокуса *in vitro* была подтверждена способность ВВ-МСК инициировать реорганизацию и уменьшение площади ВКМ. Для изучения механизмов трансдифференцировки ВВ-МСК добавляли к культуре миофибробластов, что снижало их маркерные признаки и продукцию белков ВКМ. На основе РНК-секвенирования ВВ-МСК были отобраны миР, вовлечённые в регуляцию дифференцировки фиброз-ассоциированных стромальных клеток. Ингибиторный анализ с трансфекцией ингибиторами миР показал, что миР-129 и миР-30a в составе ВВ-МСК способствуют трансдифференцировке миофибробластов, модуляции активности FAPα$^+$-клеток и ремоделированию ВКМ. Повышение содержания этих миР в ВВ путём трансфекции соответствующими синтетическими мимиками привело к подавлению экспрессии маркерных генов (*αSMA, FAPα*, коллаген) в целевых клетках. На генетически модифицированных линиях МСК с гиперэкспрессией и нокаутом миР-129 и -30a был подтверждён значимый вклад миР в регуляцию дифференцировки.

Таким образом, содержание миР в ВВ-МСК можно контролировать химическими или генетическими методами и за счет этого влиять на дифференцировку ключевых клеток, вовлеченных в патогенез фиброза, *in vitro*. Полученные линии могут быть перспективны для управления регенерацией тканей, что требуется подтвердить в дальнейших исследованиях на моделях *in vivo*.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской федерации (№ 075-15-2025-487).

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО КЛЕТОЧНОГО ОТВЕТА В МИОКАРДЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ РЕГУЛЯЦИИ PAPP-A-ЗАВИСИМОЙ БИОДОСТУПНОСТИ IGF

Турова В.П.[1]*, Постников А.Б.[2], Серебряная Д.В.[1,3]

[1] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1
[2] ООО «Хайтест»
Intelligate 1, 6th floor Joukahaisenkatu 6, 20520 Turku, Finland
[3] Российский научно-исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1

*e-mail: varvara_turova03@mail.ru

Ключевые слова: IGF, PAPP-A, IGFBP, TNF, кардиомиоциты, сердечно-сосудистые заболевания, воспаление

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности в мире и сопровождаются ремоделированием миокарда — изменением структурно-функциональных свойств ткани. Важную роль в развитии сердечных патологий играет воспаление, индуцируемое провоспалительными цитокинами, в частности TNF-α. В ответ на стресс в кардиомиоцитах активируется система инсулиноподобных факторов роста (IGF), оказывающая кардиопротекторное действие. Биодоступность IGF регулируется белками семейства IGFBP, протеолиз которых специфическими протеазами способствует высвобождению IGF. Ранее показано, что при сердечных патологиях и воздействии TNF-α на кардиомиоциты, дифференцированные из ИПСК, повышается уровень фрагментов IGFBP-4, образующихся при протеолизе PAPP-A. Однако данные процессы в культуре клеток неонатального миокарда, физиологически приближенной к сердечной ткани, ранее не изучали. Исследования проводили на первичной смешанной культуре из сердец неонатальных крыс. Методом иммунофлуоресцентного окрашивания с использованием специфических антител к тропонину Т было показано, что культура содержит ~45% кардиомиоцитов. При добавлении TNF-α (20, 40 и 120 нг/мл) методом иммуноблоттинга было показано возрастание экспрессии NF-κB (p65) в 9,5 раза, что говорит о развитии воспалительного ответа в культурах. Далее в культуре был проведён специфический протеолиз IGFBP-4 под действием PAPP-A и методом флуороиммунного анализа показано увеличение количества фрагментов в 1,6 раза. Эти эффекты могут быть связаны с механизмом компенсации патологических состояний путём протеолиза белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста и увеличением биодоступности IGF. Также в культуре клеток неонатального миокарда при индукции воспаления при помощи метода иммуноблоттинга было показано увеличение степени фосфорилирования рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGFR) 1,5 и 1,7 раза при действии 40 и 120 нг/мл TNF. Увеличение фосфорилирования может быть связано с увеличением биодоступности IGF, который активирует рецептор через фосфорилирование. Таким образом, при моделировании воспалительного ответа в первичной культуре сердец неонатальных крыс биодоступность IGF, образованного в результате протеолиза IGFBP-4 под действием PAPP-A, возрастает.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОМАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ЛИПОАСПИРАТА

Турчин А.Н.*, Яшина Н.И., Еремин И.И.

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
119991, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

*e-mail: renelve@mail.ru

Ключевые слова: миллижир, микрожир, наножир, липоаспират, реконструктивная хирургия, регенеративная медицина

Современное применение специализированных продуктов, полученных из жировой ткани, в реконструктивной и эстетической медицине включает использование миллижира, микрожира и наножира — фракций, различающихся размером частиц и клиническими свойствами. Миллижир и микрожир применяют для восполнения объёмных дефектов и контурной коррекции, а наножир — как регенеративный материал для улучшения качества кожи, коррекции рубцовых изменений и стимуляции репаративных процессов.

Цель исследования — определить количественные и качественные характеристики биоматериалов на основе липоаспирата, обработанных различным образом.

В качестве образцов использовались различные фракции жировой ткани, полученные от пациентов после липосакции, трижды отмытые физиологическим раствором NaCl 0,9% и фрагментированные на специализированном оборудовании с помощью анаэробных клеточных трансферов и фильтров с разной размерностью ячеек. Полученный биоматериал фиксировался и окрашивался азур-эозином с дальнейшим подсчетом размера адипоцитарных конгломератов, количества клеток в них и статистической обработкой данных.

Всего исследовано 77 образцов, подсчеты производили в миллиметрах и по количеству клеток в конгломерате. Характеристика выборок соответственно для миллижира — [Q1:Q3] = [2,29:3,575] мм, IQR = 1,29 мм, CV = 45,80%; [Q1:Q3] = [563:1188] клеток, IQR = 625 клеток, CV = 101,01%, микрожира — [Q1:Q3] = [1,86:2,86] мм IQR = 0,94 мм, CV = 32,08%; [Q1:Q3] = [73:186] клеток, IQR = 113 клеток, CV = 123,97%; наножира — [Q1:Q3] = [1,20:2,04] мм IQR = 0,84 мм, CV = 40,2%; [Q1:Q3] = [24:249] клеток, IQR = 225,38 клеток, CV = 149,50%. Размер конгломератов в клеточном эквиваленте в наножире был значимо меньше, по сравнению с микрожиром (p = 0,003).

Таким образом, продукты жировой ткани, полученные с помощью различных методик ее механической дезагрегации, значительно вариабельны по диаметру получаемых частиц, что снижает прогнозируемость

результатов. Для повышения однородности и улучшения качества получаемых биоматериалов необходима стандартизация параметров обработки жировой ткани.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» (проект № FURG-2025-0028).

МАГНИТНАЯ МАРКИРОВКА ММСК: БАЛАНС МЕЖДУ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬЮ И МАГНИТНОЙ УПРАВЛЯЕМОСТЬЮ

Турчин В.В.[1]*, Солопов М.В.[1], Буше В.В.[1], Легенький Ю.А.[2], Акопян Г.В.[1], Кавелина А.С.[1], Лебедь Е.Д.[1,2], Попандопуло А.Г.[1]

[1] Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака
283045, Донецк, Ленинский пр-т, д. 47
[2] Донецкий государственный университет
283001, Донецк, ул. Университетская, д. 24

*e-mail: turchin.dn@mail.ru

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимные стромальные клетки, суперпарамагнитные наночастицы оксида железа

Эффективность клеточной терапии мультипотентными мезенхимными стромальными клетками (ММСК) ограничена низкой доставкой и удержанием клеток в очаге повреждения. Магнитное нацеливание с использованием суперпарамагнитных наночастиц оксида железа (SPION) позволяет решить эту проблему. Цель исследования — оценка влияния режимов магнитной маркировки SPION на жизнеспособность и магнитофорез ММСК.

ММСК из жировой ткани человека маркировали SPION, стабилизированными цитратом (SPION-Cit), в концентрациях 10, 25, 50 и 100 мкг Fe/мл в течение 1, 2 и 4 ч. Частицы предварительно инкубировали в 20% фетальной сыворотке (1 ч) для формирования белковой короны. Жизнеспособность оценивали методами ССК-8 и с резазурином после маркировки и в течение 5 суток. Определяли уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ, ТБК-тест), генерацию активных форм кислорода (АФК, H_2DCFDA), трансмембранный потенциал митохондрий (родамин-123), магнитофорез и внутриклеточное содержание железа.

При всех режимах магнитной маркировки жизнеспособность ММСК статистически не отличалась от контроля на протяжении 5 суток после маркировки. Выявлен дозо- и времязависимый рост уровня ПОЛ и АФК, при этом статистически значимое увеличение ПОЛ (+73,5%) и АФК (+36,2%) наблюдался только при 100 мкг Fe/мл и инкубации 4 ч. Нарушения трансмембранного потенциала митохондрий не наблюдали. Магнитофоретическая скорость коррелировала с маркирующей концентрацией SPION и временем инкубации (~100–500 мкм/с при 4 ч маркировки). Внутриклеточное железо сразу после 4 ч маркировки составило ~3,4; 6,7; 17,1; 28,5 пг Fe/кл при указанных концентрациях. Наблюдали его постепенное снижение на ~20, 45 и 70% на 1, 3 и 5 сутки соответственно. При этом остаточного уровня оказалось достаточно для магнитного захвата.

Магнитная маркировка ММСК с помощью SPION-Cit позволяет получить магнитоуправляемые клетки, сохраняющие витальные функции. Оптимальный баланс между магнитной восприимчивостью и уровнем оксидативного стресса достигается в режиме 100 мкг Fe/мл / 4 ч. Полученные данные формируют базу для создания индивидуального биомедицинского клеточного продукта на основе ММСК с возможностью направленного магнитного нацеливания.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России (1024022100092-5).

НЕТРИН-1 КАК МОДУЛЯТОР СЕНЕСЦЕНТНОГО ФЕНОТИПА В МСК ПУПОЧНОГО КАНАТИКА ПРИ ГЕНОТОКСИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

Тырина Е.А.*, Сафонова Е.И.

Институт медико-биологических проблем РАН
123007, Москва, Хорошевское ш., д. 76а

*e-mail: eagolikovamsu@gmail.com

Ключевые слова: сенесценция, МСК, нетрин-1

Клеточное старение (сенесценция) мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (МСК) является одним из ключевых факторов старения организма и развития возраст-ассоциированных заболеваний. Поиск агентов, способных модулировать этот процесс — геропротекторов — представляет собой актуальную задачу современной биомедицины. Целью работы являлась оценка потенциала белка нетрина-1 (NTN1) в коррекции стресс-индуцированного старения МСК.

Модель сенесценции создавали путем обработки МСК пупочного канатика митомицином С (1,5 мкг/мл, 18 ч) с последующим культивированием в течение 7 суток. Экспериментальную группу культивировали в присутствии рекомбинантного NTN1 (25 нг/мл). Оценку фенотипа проводили с использованием количественной ПЦР в реальном времени (панели генов клеточного цикла, DDR-сигналинга, цитокинов и молекул адгезии), иммуноферментного анализа (концентрации IL-6, IL-8, MCP-1), вестерн-блоттинга (белки p53, p21, p16) и конфокальной микроскопии с иммуноцитохимией для визуализации ядерных фокусов γH2AX/53BP1 и белка PAI-1.

Установлено прямое влияние NTN1 на усиление репарации ДНК, что подтверждено достоверным снижением количества фокусов γH2AX/53BP1. На транскрипционном уровне NTN1 модулирует экспрессию каскада генов, ассоциированных со старением: частично восстанавливает профиль регуляторов клеточного цикла, генов ответа на повреждение ДНК (DDR), компонентов внеклеточного матрикса и снижает экспрессию одного из ключевых эффекторов старения PAI-1. Важным результатом является частичное подавление NTN1 секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (SASP), что проявляется в достоверном снижении уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, MCP-1).

Таким образом, NTN1 позиционируется как многофакторный регулятор, способный одновременно воздействовать на несколько фундаментальных механизмов старения клеток, что открывает новые перспективы для разработки терапевтических стратегий, направленных на коррекцию возраст-ассоциированных дисфункций.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 24-75-10098

ПОВЫШЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МЕТОДА LIVEMIEL ДЛЯ РАННЕГО ОБНАРУЖЕНИЯ ДИВЕРГЕНЦИИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ H3K9ME3 ПРИ АДИПОГЕННОЙ И ОСТЕОГЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКАХ

У Т.С.*, Кулебякин К.Ю., Путляева Л.В.

Институт регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10.

*e-mail: sianbaovitch@gmail.com

Ключевые слова: эпигенетика, дифференцировка стволовых клеток, биосенсоры, ридерные домены

Изучение эпигенетической архитектуры является новым перспективным направлением в исследовании стволовых клеток. Для прижизненной классификации эпигенетических состояний клетки можно применять метод LiveMIEL (Live Microscopic Imaging of Epigenetic Landscapes). В данном методе используют генетически кодируемые флуоресцентные биосенсоры на основе ридерных доменов, которые обладают специфичностью к модификациям гистонов. Их распределение в ядре формирует уникальный флуоресцентный паттерн, изображения которого могут быть классифицированы по текстурным параметрам с помощью анализа главных компонент PCA.

Ранее нами было показано на клеточной линии ASC52telo, что специфичный к H3K9me3 сенсор K9-MILo позволяет различать эпигенетические паттерны при адипогенной и остеогенной дифференцировках начиная с 48 часов после индукции. Данные изменения регистрировались на популяционном уровне: перед расчётом параметров приводили все изображения к одинаковому размеру добавлением фона и применяли стандартизацию и нормализацию яркости для снижения влияния разной ориентации и морфологии ядер, а также уровней экспрессии сенсора между клетками, усредняли параметры для каждой временной точки по 40 клеткам.

Однако при прижизненной съёмке и анализе первых 36 часов выяснилось, что описанной предобработки недостаточно для точного различения двух типов дифференцировки. В связи с этим мы разработали новую методику предобработки изображения для повышения чувствительности LiveMIEL. Она основана на вычитании сигнала, создаваемого несвязавшимся и слабосвязавшимся с H3K9me3 молекулами сенсора K9-MILo. Яркий сигнал от сенсора выделяли с помощью метода вычисления порога Оцу, яркость оставшейся области фона повышали до медианы яркости ядра. Это позволяло вычитать градиент фона методом «rolling paraboloid» и выделить чётко структурированный паттерн H3K9me3. На заключительном этапе применяли контрастирование и вращение ядра до горизонтального положения самой длинной оси.

Применение данной предобработки позволило получить более компактные доверительные эллипсы и выявить дивергенцию эпигенетических паттернов H3K9me3 на стадии 36 часов дифференцировки.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-75-30005.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ПОЛИАКРИЛАМИДНЫЕ ГИДРОГЕЛЕВЫЕ КОМПОЗИТЫ С МИКРОПОРИСТЫМИ НАПОЛНИТЕЛЯМИ: ПОЛИЛАКТИД, ХИТОЗАН И АЦЕТАТ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

Ужакова Э.А.[1*], Антипова К.Г.[1,2], Храмцова Е.А.[3], Загоскин Ю.Д.[1], Григорьев Т.Е.[1,2]

[1] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1
[2] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9
[3] Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН
119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4
*e-mail: elleonbf2002@gmail.com

Ключевые слова: гидрогели, полиакриламид, хитозан, микропористые частицы, полилактид, ацетат целлюлозы

Тканевая инженерия направлена на создание искусственных клеточных каркасов, воспроизводящих свойства внеклеточного матрикса (ECM), для регенерации нативных тканей. Перспективными материалами для этой цели являются гидрогели, которые благодаря своей трехмерной структуре и способности удерживать большое количество воды могут имитировать свойства ECM. Однако применение гидрогелей зачастую ограничивается их низкой механической прочностью. Решить эту проблему можно добавлением микропористых частиц, которые также могут служить носителями в доставке лекарств или клеток. Благодаря пористости и большой удельной площади поверхности они улучшают взаимодействие материала с клетками, стимулируя их адгезию, пролиферацию и миграцию.

В данной работе синтезированы гидрогели на основе полиакриламида — биоинертного полимера с хорошо воспроизводимыми свойствами. В качестве наполнителей использованы микропористые частицы из хитозана (CS), ацетата целлюлозы (AC) и полилактида (PLA). Выбор полимеров обусловлен их биосовместимостью и способностью к биодеградации. Помимо этого, CS ценится за свою нетоксичность и антимикробную активность, а PLA и AC отличаются высокой механической прочностью и регулируемой скоростью биоразложения.

Пористые частицы на основе CS, AC и PLA получены методом распыления с последующей лиофилизацией (по методике НИЦ «Курчатовский институт»). Полиакриламидные гидрогели синтезировали методом свободнорадикальной полимеризации. Для получения композиционных материалов в реакционную смесь добавляли 0,5 или 1,0 масс.% частиц. Анализ кинетики набухания показал снижение степени набухания гелей при увеличении концентрации наполнителя и сшивателя. Данные микроскопии подтвердили интеграцию частиц в матрицу; при этом их размеры варьируются в диапазоне от 15 до 250 мкм. Испытания на индентирование показали, что при добавлении частиц из PLA и AC наблюдается армирующий эффект — при содержании наполнителя 1% значения модуля Юнга увеличиваются в 1,5–2 раза в зависимости от плотности сшивки.

Работа проведена в рамках выполнения государственного задания НИЦ «Курчатовский институт».

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БИОМАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ С ПОГРАНИЧНЫМИ И ГЛУБОКИМИ ТЕРМИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ КОЖНОГО ПОКРОВА

Умников А.С.[1*], Астрелина Т.А.[1], Брунчуков В.А.[1], Михадаркина О.Г.[1], Агафонова З.В.[1], Серова О.Ф.[2], Гречухин Д.А.[1]

[1] Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна
123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23
[2] Московский областной перинатальный центр
143903, Московская обл., г. Балашиха, ш. Энтузиастов, д. 12.
*e-mail: aumnikov@mail.ru

Ключевые слова: ожоги, термические поражения, амниотическая мембрана, ксеногенная кожа, пластика

Введение. Лечение пострадавших с обширными термическими поражениями — актуальная проблема комбустиологии из-за значительной площади повреждения и ограниченности ресурсов интактной кожи. Перспективным

направлением является применение биоматериалов — амниотической мембраны (АМ) и ксеногенной кожи (КК), обеспечивающих временное закрытие дефектов, снижение риска контаминации, поддержание влажной среды и стимуляцию репаративных процессов. АМ богата коллагеном, протеогликанами, ламинином, гиалуроновой кислотой и факторами роста.

Цель: сравнительная оценка эффективности аутодермопластики (АДП), амниотической мембраны и ксеногенной кожи в лечении пострадавших с термическими поражениями.

Материалы и методы. Исследование включало 33 пациента с обширными термическими (пограничными и глубокими) ожогами. Средняя площадь ожогов — 36,8% (от 10% до 73%). Сформированы три группы: первая (n = 11) — лиофилизированная ксеногенная кожа; вторая (n = 9) — аутодермопластика; третья (n = 13) — комбинированное лечение (АДП + АМ). АМ получали от здоровых рожениц, укладывали поверх расщеплённого кожного трансплантата; спустя 2–3 дня формировался «амниотический струп» с барьерной функцией. Статистическая обработка — SPSS 26.0 (критерии Шапиро — Уилка, Фридмана, попарные сравнения с поправкой Бонферрони, корреляция Спирмена; $p < 0,05$).

Результаты. Медиана времени эпителизации: первая группа — 24 дня [22–29], вторая — 21 [18–24], третья — 18 [16–21]. Различия статистически значимы (χ^2r = 15,78; p = 0,0004), сохранялись между группами ксенокожи и комбинированного лечения (p = 0,0006). Частота осложнений минимальна при комбинированном лечении — 7,7% против 27,3% (первая) и 22,2% (вторая). Ранняя эпителизация (10–21 день) достигнута у 69,2% пациентов третьей группы. Выявлена сильная положительная корреляция между площадью ожогов и временем эпителизации (r = 0,682; $p < 0,001$), а также умеренная обратная связь с уровнем гемоглобина (r = −0,431; p = 0,012).

Заключение. Комбинированный метод (АДП + АМ) значимо превосходит монотерапию ксенокожей, сокращая время эпителизации на 25% (18 против 24 дней), обеспечивая минимальную частоту осложнений (7,7%) и наибольший процент ранней эпителизации. Это обосновывает внедрение амниотической мембраны в клиническую практику лечения термических поражений.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БИОСОВМЕСТИМОСТИ РЕЗОРБИРУЕМЫХ СКАФФОЛДОВ НА ОСНОВЕ PLGA И КАРБОКСИМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗЫ В УСЛОВИЯХ *IN VITRO*

Усатов Н.С.[1,2]*, Багдасарян А.А.[2], Киселева В.В.[2], Вишнякова П.А.[2]

[1] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет
119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

[2] Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова
117198, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

*e-mail: usatovnikita0807@gmail.com

Ключевые слова: реконструкция молочной железы, биорезорбируемые скаффолды, биосовместимость, тканевая инженерия

Рак молочной железы — наиболее распространенное злокачественное новообразование у женщин, лечение которого часто требует мастэктомии. Перспективным направлением реконструкции является применение трехмерных биорезорбируемых скаффолдов. Цель работы — оценка биосовместимости скаффолдов на основе поли(молочной-со-гликолевой кислоты) (PLGA) и карбоксиметилцеллюлозы (CMC) *in vitro*, а также определение оптимального способа заселения PLGA-скаффолдов мезенхимальными стромальными клетками (МСК).

Клеточной моделью служили МСК пуповины человека. Цитотоксичность PLGA- и CMC-скаффолдов оценивали методом MTT-теста при прямом контакте МСК со скаффолдами и после воздействия их экстрактов. Жизнеспособность МСК при сокультивировании с PLGA-скаффолдами была сопоставима с интактным контролем, а при взаимодействии с CMC-скаффолдами отмечалось ее снижение. Для PLGA-скаффолдов сравнивали статический, инъекционный и динамический методы заселения. По данным флуоресцентной микроскопии с окрашиванием DAPI и PKH26 наиболее эффективная адгезия клеток наблюдалась при динамическом методе.

Далее исследовали взаимодействие PLGA- и CMC-скаффолдов с $CD14^+$ моноцитами человека при сокультивировании. Оценивали экспрессию генов, ассоциированных с иммунным ответом и ремоделированием тканей. Дополнительно для PLGA-скаффолдов методом желатиновой зимографии исследовали активность матриксных металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9.

Полученные нами данные свидетельствовали о более высокой цитосовместимости PLGA-скаффолдов в исследованных условиях *in vitro* и эффективности динамического метода их заселения МСК.

Работа выполнена при поддержке государственного задания «Разработка 3D-биорезорбируемого скаффолда для реконструкции молочной железы» № 125050605838-9.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ИНЖЕНЕРИЯ НЕРВНОЙ ТКАНИ НА ОСНОВЕ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Усатова В.С.[1*], Болдова А.Е.[1], Иваненко А.В.[1], Яговкина С.П.[2], Гайсина А.С.[3], Берестовой М.А.[1,2], Круть В.Г.[1], Леонович М.А.[4], Коржиков-Влах В.А.[4], Шевченко Е.К.[1], Белоусов В.В.[1,2,3]

[1] Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (Пироговский Университет)
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6
[3] Life Improvement by Future Technologies (LIFT) Center
121205, Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 30, стр. 1
[4] Санкт-Петербургский государственный университет, Институт химии
198504, Санкт-Петербург, Петергоф, Университетский пр-т, д. 26
*e-mail: nikausatova@gmail.com

Ключевые слова: тканевая инженерия нервной ткани, церебральные органоиды, биопечать

Технология получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) человека позволяет воспроизводить различные клеточные типы *in vitro* с сохранением индивидуального генетического фона донора. На основе ИПСК разрабатываются органоиды, трехмерные клеточные модели способные к самоорганизации и воспроизведению особенностей тканей человека, включая головной мозг и его регионально-специфические отделы. Перспективным направлением является также создание нейральных тканеинженерных конструкций методами трехмерной биопечати. Такие модели применимы для изучения патогенеза неврологических заболеваний, скрининга лекарственных препаратов, разработки подходов клеточной терапии, а также могут найти применение в регенеративной медицине. Эксперименты на лабораторных животных демонстрируют возможность интеграции подобных конструкций с нервной тканью и восстановления утраченных функций.

Целью работы являлось создание прототипов нервной ткани человека на основе ИПСК с использованием органоидных технологий и 3D-биопечати. Были получены нейральные сфероиды, кортикальные органоиды и нейральные тканеинженерные конструкции. Нейральные сфероиды продемонстрировали фенотипическую и функциональную матурацию, соответствующую отдельным характеристикам пренатального развития головного мозга. Для получения кортикальных органоидов использовали ИПСК доноров и клеточные линии, модифицированные методом CRISPR/Cas9. Конститутивная экспрессия GCaMP6f позволила оптимизировать оценку функциональной активности, а индуцируемая экспрессия транскрипционного фактора ETV2 была исследована для формирования эндотелиального компонента и васкуляризации. Для создания тканеинженерных конструкций нейральные прогениторные клетки инкапсулировали в исследуемые гидрогели. Оценивали их механические и реологические свойства, а также биосовместимость с клетками. Наиболее перспективным материалом оказался желатин-метакрилоил, на основе которого методом экструзионной биопечати на биопринтере Allevi-3 была сформирована заданная цитоархитектоника. Полученные результаты подтверждают перспективность комплексного применения ИПСК, органоидных технологий и 3D-биопечати для моделирования нервной ткани человека.

Работа выполнена при поддержке ФМБА России.

РАЗВИТИЕ СЕНЕСЦЕНЦИИ СОПРОВОЖДАЕТСЯ СНИЖЕНИЕМ ТИОРЕДОКСИН-ЗАВИСИМОЙ АКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОГО ОБМЕНА В МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ/СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА

Усатых А.А.*

Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
*e-mail: andrew.usatih@yandex.ru

Ключевые слова: сенесценция, тиол-дисульфидный обмен, биосенсор HyPer, тиоредоксин, МСК

Клеточное старение (сенесценция) является неотъемлемой частью организменного старения и одним из факторов, который ограничивает терапевтический потенциал мезенхимных стволовых/стромальных клеток (МСК), активно используемых в регенеративной медицине. Развитие сенесценции сопровождается нарушением внутриклеточного редокс-гомеостаза. Одним из ключевых регуляторов редокс-баланса клеток является тиоредоксиновая система тиол-дисульфидного обмена, включающая тиоредоксин (Trx) и NADPH-зависимую тиоредоксинредуктазу (TrxR). Trx участвует в восстановлении окисленных тиольных групп широкого спектра белков, регулируя их структуру и функциональную активность, однако изменение тиол-дисульфидного метаболизма в сенесцентных клетках пока остается малоизученным.

В настоящей работе мы оценили прижизненную Trx-зависимую активность системы тиол-дисульфидного обмена в клеточной цитоплазме с использованием генетически кодируемого биосенсора перекиси водорода HyPer, редокс-чувствительные тиольные группы которого восстанавливаются за счет работы Trx. Используя данный подход, мы сравнили активность тиоредоксиновой системы в цитоплазме молодых и репликативно состаренных МСК человека. Было установлено, что в сенесцентных клетках скорость Trx-опосредованных реакций тиол-дисульфидного обмена существенно снижается. При этом выявленные изменения не сопровождались изменением уровня экспрессии генов, кодирующих цитоплазматические изоформы Trx и TrxR. В то же время в состаренных МСК наблюдалось выраженное увеличение экспрессии гена *TXNIP*, продукт которого ингибирует активность тиоредоксина. Полученные результаты позволяют предположить, что усиление экспрессии *TXNIP* является одной из причин снижения Trx-зависимой дисульфидредуктазной активности при развитии репликативного старения МСК, что может иметь значение для разработки подходов к сохранению их регенеративных свойств.

Работа поддержана грантом РНФ № 25-74-10129.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПТГ-ЗАВИСИМОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МСК

Усачёв В.А.*, Кулебякин К.Ю., Воронцова М.В.

Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10

*e-mail: usachjov-vova@mail.ru

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, аденилатциклаза, остеогенная дифференцировка, паратиреоидный

Костная ткань является тканью, способной к самообновлению на протяжении жизни. Для костной ткани ключевым гормональным регулятором обновления является паратиреоидный гормон (ПТГ). В реализации проостеогенного эффекта ПТГ, аденилациклазный сигнальный каскад регулирует экспрессию и активность ключевых молекул остеогенеза.

В данной работе изучалась роль различных изоформ аденилатциклаз в реализации эффекта ПТГ. Для оценки роли изоформ в регулировании процессов дифференцировок ранее были получены линии иммортализованных МСК жировой ткани человека нокаутных по генам *ADCY1* (*ADCY1-KO*) и *ADCY7* (*ADCY7-KO*). На МСК жировой ткани ПТГ оказывает выраженное проостеогенное и антиадипогенное действие. Нокаут специфических изоформ аденилатциклаз привел к расхождению двух процессов: нокаут *ADCY7* нарушил антиоадипогенное действие ПТГ, а нокаут *ADCY1* — проостеогенный эффекта. Полученные данные позволяют предположить, что аденилатциклаза 1 опосредует проостеогенное действие ПТГ.

С целью уточнения механизмов, лежащих в основе проостеогенного действия ПТГ, мы оценили фосфорилирование транскрипционного фактора CREB методом иммуноблоттинга. Обработка МСК ПТГ приводила к увеличению фосфорилированной формы CREB (p-CREB) в 6 раз. В клеточной линии ADCY1-KO стимуляция паратиреоидным гормоном не изменяла уровень p-CREB. В модели неконтактного сокультивирования остеогенная дифференцировка МСК линии *ADCY1-KO* с клетками дикого типа, стимулированными ПТГ, приводила к увеличению отложений солей кальция в нокаутной линии МСК.

Таким образом, наши результаты позволяют предположить, что проостеогенное действие ПТГ может опосредоваться субпопуляцией МСК, экспрессирующей аденилатциклазу 1, через сигнальный путь цАМФ-ПКА-CREB.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-75-30005.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ИССЛЕДОВАНИЕ МАТРИЦ РАЗЛИЧНОЙ ПРИРОДЫ ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Фарафонтова Е.А.[1]*, Алейник Д.Я.[1], Боков А.Э.[1], Левичева Е.А.[1], Ковылин Р.С.[2], Юдин В.В.[1], Храмова Д.В.[2], Черданцева Л.А.[3], Чесноков С.А.[1], Кирилова И.А.[3], Егорихина М.Н.[1]

[1] Приволжский исследовательский медицинский университет
603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1
[2] Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН
603137, Нижний Новгород, ул. Тропинина, д. 49
[3] Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Я.Л. Цивьяна
630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, д. 17
*e-mail: ekaterina_farafontova@mail.ru

Ключевые слова: дефекты костной ткани, костнозамещающие материалы, полимеры, пористость, цитотоксичность

Последние десятилетия характеризуются увеличением числа травм и заболеваний костной ткани, приводящих к образованию костных дефектов и требующих замещения. Перспективны конструкции на основе матриц различного состава и структуры. В работе представлены результаты исследования матриц на основе аллогенной и ксеногенной кости, и гибридного полимера.

Образцы ткани для аллогенной матрицы получали из головок бедренной кости, резецированных у пациентов во время плановых хирургических процедур. Подготовленные фрагменты костной ткани подвергали децеллюляризации и очистке, удаляя органические компоненты и следы альбумина, и последующей стерилизации с использованием ионизирующего излучения. В качестве ксеногенной матрицы использовали коммерческий материал «матрикс остеопластический bioOST». Гибридный полимер представлял собой пористую матрицу на основе поли(этиленгликольдиметакрилата) (поли-ЭГДМА), полученную под действием видимого света и покрытую слоем поли-D,L-лактида. Для оценки биологических характеристик использовали тестовые культуры фибробластов дермы и мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани человека. В работе использовали метод ртутной порометрии, сканирующей электронной микроскопии, определяли модуль Юнга — E и разрушающее напряжение при сжатии — σ. Определяли цитотоксичность с помощью МТТ-теста, выраженность адгезии, пролиферации, миграции.

Матрицы были пористыми: у природных — размеры пор — от 100 до 1000 мкм, у гибридного полимера — от 0,1 до 100 мкм. Общая и открытая пористость — от 89 и 79% для аллогенной матрицы до 67 и 48% для гибридного полимера. Значения σ всех исследованных материалов были близки друг к другу. Все материалы нецитотоксичны (ранг 0–1). Клетки прикреплялись к поверхности и структуре всех материалов, сохраняли жизнеспособность и типичную морфологию. В течение 7 суток они пролиферировали и мигрировали, т.е. все материалы цитосовместимы. Полученные данные демонстрируют возможность использования матриц в качестве основы конструкций для инженерии костной ткани. Адекватный выбор методов исследования на самых ранних этапах разработки каждого материала позволит обеспечить наиболее эффективные подходы к дальнейшей работе и последующему использованию этого продукта.

Работа выполнена в рамках программы «Приоритет-2030».

ВКЛАД МАРКЕРОВ MMP9 И TIMP1 В ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ХОНДРАЛЬНОГО ИНФЛАМЭЙДЖИНГА НА ПЕРВИЧНОЙ КУЛЬТУРЕ ХОНДРОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА

Федорина А.И.[1,2]*

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
[2] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2–4
*e-mail: alyon.fedorina@mail.ru

Ключевые слова: инфламэйджинг, хондроциты, MMP9, TIMP1, иммуноцитохимия, матрикс, сенесценция

Введение. Деструкция хряща при старении ассоциирована с инфламэйджингом, хроническим воспалением, формирующим сенесцентный фенотип (SASP) хондроцитов. Ключевую роль в деградации внеклеточного матрикса (ВКМ) играют металлопротеиназа 9 (MMP9) и ее ингибитор (TIMP1). Их анализ важен в паре, потому что MMP9 отражает вектор ферментативного распада, а TIMP1 — протективный барьер ткани. Сдвиг их баланса характеризует направленность протеолиза ВКМ.

Цель. Оценить сопряженную экспрессию и вклад MMP9 и TIMP1 в патологический портрет хондрального инфламэйджинга на первичной культуре хондроцитов человека.

Материалы и методы. Первичную культуру получали из биоптатов хряща человека (монослой 70–80%). Инфламэйджинг моделировали ультрафиолетовым облучением (253,7 нм). Экспрессию и локализацию MMP9 и TIMP1 анализировали методами ИЦХ и флуоресцентной микроскопии. Статистика — *U*-критерий Манна — Уитни ($p \leqslant 0,05$).

Результаты. При инфламэйджинге отмечено нарастание экспрессии MMP9 с 18,15 ± 18,34 в контроле до 16,63 ± 10,44 в опыте ($p > 0,05$). Уровень TIMP1 составил 12,08 ± 5,28 при инфламэйджинге против 54,33 ± 8,64 ($p \leqslant 0,05$). Выявлено выраженное смещение равновесия показателей с преобладанием катаболического вектора.

Выводы. Ранним маркерным откликом хондроцитов при инфламэйджинге выступает изолированный рост TIMP1 при стабильном MMP9. Изменение экспрессии MMP9 и TIMP1 является биохимическим маркером деструктивного фенотипа хондроцитов при старении. Использование этой пары в составе мультимаркерных диагностических панелей патологий суставов обеспечивает раннее выявление катаболической перестройки хряща и определение таргетируемых мишеней терапии.

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА НА ЭКСПРЕССИЮ ТИОРЕДОКСИНА В ФИБРОБЛАСТАХ КОЖИ СТОП ЧЕЛОВЕКА В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

Федоров И.М.*, Петрова А.С., Залов С.А., Матвеева М.Д., Голубцова Н.Н.

Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова
428000, Чебоксары, Московский пр-т, д. 15

*e-mail: Fedorov1604@mail.ru

Ключевые слова: фибробласты, тиоредоксин, кожа, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа

Огромный темп прироста пациентов и распространенность сахарного диабета (СД) приобрели характер неинфекционной пандемии. Эффективное заживление трофических диабетических ран, по-прежнему остаётся серьёзной проблемой для мирового здравоохранения из-за неудовлетворительных результатов при использовании современных методов лечения, поэтому изучение особенностей регенерации кожи стоп имеет не только научную, но и социальную актуальность. Кожа стоп при СД 2-го типа — перспективный объект для изучения возрастных и молекулярных механизмов, так как она подвержена комплексному воздействию внешней среды, гипергликемии и ишемии, а тиоредоксиновая система вовлечена в регуляцию клеточных функций, связанных с репарацией кожи диабетической стопы.

Цель исследования — анализ общей численности, пролиферативной активности и доли тиоредоксин-иммунопозитивных фибробластов в дерме стоп человека под факторным влиянием старения и СД 2-го типа. Отобрано 150 образцов кожи стоп пациентов с инсулинорезистентностью и условно здоровых. Все образцы распределены по возрастным группам 40–50 лет, 51–60 лет, 61–70 лет, 71–80 лет. Методом непрямой иммуногистохимии анализировали экспрессию тиоредоксина, виментина и ядерного антигена пролиферирующих клеток в возрастных группах и соответствующих по возрасту группах сравнения. Проведена оценка общей численности, доли иммунопозитивных к тиоредоксину и ядерному антигену пролиферирующих клеток фибробластов на 1 мм^2 дермы стоп человека. Анализ результатов иммуногистохимического окрашивания проводили с помощью микроскопа Nikon Eclipse, камеры Nikon DS Ri2 и программного обеспечения NIS Elements BR (Япония).

В рамках проводимого исследования системы тиоредоксина на фоне гипергликемии с увеличением возраста, в сравнении группой сравнения, получены результаты, которые указывают на увеличение напряженности компенсаторно-приспособительного механизма фибробластов к окислительному стрессу путем повышения экспрессии тиоредоксина как одного из основных антиоксидантных белков. Установлены особенности тиоредоксин-опосредованной регуляции численности и пролиферативной активности фибробластов кожи стоп для каждой возрастной категории диабетических пациентов.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

КОНЦЕПЦИЯ BRILLIANT РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Федоровский А.П.[1]*, Кулебякин К.Ю.[1,2]

[1] Кафедра биохимии и регенеративной биомедицины, Факультет фундаментальной медицины, Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1
[2] Центр регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный институт, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10
*e-mail: fedorovskyap@mail.ru

Ключевые слова: регенерация костной ткани, заживление перелома, несрастание перелома

Переломы и их осложнения, остеонекрозы, обширные костные дефекты являются значимыми медико-социальными проблемами с существенной экономической нагрузкой на систему здравоохранения. При этом применение доступных стратегий лечения ограничено их недостаточной эффективностью, что обуславливает необходимость разработки новых терапевтических подходов, основанных на понимании биологии регенерации кости.

Наиболее актуальное представление о ключевых факторах регенерации костной ткани сформулировано в концепции Diamond, которая легла в основу разработанной концепции BRILLIANT. Концепция BRILLIANT состоит из 9 компонентов и описывает фундаментальные механизмы регенерации кости, оказание медицинской помощи при заболеваниях, требующих регенерации костной ткани, и является схемой для создания терапевтических подходов, направленных на регенерацию костной ткани:

B — Biomaterials
R — Regenerative signaling environment
I — Inductive factors
L — Living cells
L — Local mechanical environment
I — Innervation and vascularization
A — Additivity
N — Nutritional status and host factors
T — Time

Компоненты концепции BRILLIANT разделены на 2 уровня. К уровню стандартной медицинской помощи относится часть LiANt, а к уровню разработки терапевтического подхода — часть BRIL. Ключевым нововведением является разграничение сигнальных молекул, присутствующих в месте регенерации, на индуктивные факторы, сигнальные молекулы с наиболее высоким регенеративным потенциалом, и регенеративную сигнальную среду (РСС) — совокупность всех остальных сигнальных молекул, создающих сигнальное пространство, в котором индуктивные факторы оказывают регенеративное действие в естественных условиях в физиологических концентрациях. Такое разделение целесообразно с точки зрения фармацевтической разработки, поскольку технологии производства индуктивных факторов являются хорошо охарактеризованными процессами, в то время как воспроизведение РСС является открытым вопросом, требующим решения и открывающим возможность создания принципиально новых терапевтических подходов.

Источники финансирования: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-75-30005, https://rscf.ru/project/25-75-30005/.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БИОРЕЗОРБИРУЕМОЙ МАГНИЕВОЙ И PTFE-МЕМБРАН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO*

Федосеев Ф.А.[1]*, Кунижев К.А.[2], Далгатов М.Г.[1], Пресняков Е.В.[1], Редько Н.А.[2], Дробышев А.Ю.[2], Деев Р.В.[1]

[1] Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3

[2] Российский университет медицины Минздрава России
127006, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4
*e-mail: fedoseev_fa@univer.med.ru

Ключевые слова: костная регенерация, магниевая мембрана, PTFE-мембрана, неоостеогенез, биорезорбция

Применение биорезорбируемых магниевых имплантатов позволяет избежать повторного вмешательства, необходимого для удаления нерезорбируемых конструкций, однако влияние их деградации на репаративный остеогенез требует углубленного изучения. Цель работы — сравнительная морфологическая и рентгенологическая оценка регенерации костной ткани при использовании магниевой и PTFE-мембран в эксперименте *in vivo*.

Эксперимент выполнен на 7 кроликах породы советская шиншилла в соответствии с протоколом, одобренным межвузовским этическим комитетом, и Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Каждому животному формировали два дефекта черепа диаметром 8 мм по обе стороны от сагиттального шва. Магниевую мембрану фиксировали винтами из того же сплава, PTFE-мембрану — титановыми. Проводили прижизненную МСКТ, после выведения животных из эксперимента — микроКТ и гистологическое исследование регенерата с окрасками гематоксилином и эозином, трихромом по Маллори и Массону — Голднеру; отдельные образцы исследовали методом сканирующей электронной микроскопии.

По результатам микроКТ, закрытие дефекта в срок от 1 до 8 месяцев прогрессировало в обеих группах: при использовании магниевой мембраны — с 15 до 78%, PTFE-мембраны — с 13 до 41%. Прижизненная МСКТ выявила характерные для магниевой мембраны газовые включения, объём которых уменьшился с 987 до 42 мм^3 без КТ-признаков осложнённого течения. По результатам гистологического исследования грануляционная ткань сохранялась на протяжении всего периода наблюдения, тогда как в группе PTFE её объём постепенно уменьшался вследствие замещения соединительной тканью и вновь образованными костными трабекулами. В группе PTFE остеогенез характеризовался более последовательным формированием зрелой трабекулярной структуры.

PTFE-мембрана обеспечила более последовательное морфологическое созревание костного регенерата. Деградация магниевой мембраны сопровождалась более длительной тканевой реакцией, однако не препятствовала неоостеогенезу и по данным микроКТ сочеталась с выраженным прогрессирующим замещением дефекта.

РЕГУЛЯТОРНАЯ РОЛЬ КОЛЛАГЕНА XII В МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯХ И РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ

Федянина К.*

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)
119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
*e-mail: fedyanina.kristina@list.ru

Ключевые слова: коллаген, внеклеточный матрикс, регенерация, гемостаз, направленная миграция

Коллаген традиционно рассматривается преимущественно как структурный компонент внеклеточного матрикса, определяющий механические свойства и архитектонику тканей. Вместе с тем накопленные данные показывают, что отдельные типы коллагена способны участвовать в регуляции клеточного поведения. Особенно выраженные регуляторные функции показаны для коллагена XII, который помимо участия в организации коллагеновых фибрилл влияет на межклеточные взаимодействия, поляризацию, миграцию и процессы регенерации.

Проведен анализ отечественных и зарубежных публикаций 2011–2025 гг., отобранных в PubMed и eLIBRARY и посвященных функциям коллагена XII в развитии, клеточно-матриксных взаимодействиях и регенерации тканей.

Коллаген XII локализуется преимущественно в перицеллюлярном матриксе и способен формировать коллагеновые мостики между соседними клетками. При дефиците Col12a1 нарушаются поляризация остеобластов и межклеточная коммуникация, а в сухожилиях — контакты между теноцитами, организация матрикса и механические свойства ткани.

В экспериментальных моделях регенерации коллаген XII накапливается в области повреждения и формирует матриксные структуры, способствующие миграции клеток и восстановлению ткани. В модели регенерации сердца у данио рерио его накопление связано с TGF-β-сигналингом, а при восстановлении спинного мозга — с Wnt/β-catenin-зависимой экспрессией и ростом аксонов через зону повреждения. При этом эффект коллагена XII зависит от тканевого контекста и в коже может быть связан с фиброзом и рубцеванием.

Таким образом, коллаген XII следует рассматривать не только как компонент механического каркаса, но и как активный регулятор клеточного микроокружения, межклеточных взаимодействий и направленности регенерации. Эти свойства определяют перспективность учета функций коллагена XII при разработке матриксов для регенеративной медицины.

ПАРАКРИННОЕ ВЛИЯНИЕ СЕКРЕТОМА ФИБРОБЛАСТОВ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОГО РУБЦА НА КЛЕТОЧНУЮ ПОДВИЖНОСТЬ НОРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ КОЖИ

Ферапонтова М.Ю.*, Юдинцева Н.М., Чижикова Г.А., Михайлова Н.А.

Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
*e-mail: ferapontovamaria2005@yandex.ru

Ключевые слова: фибробласты, гипертрофический рубец, секретом, клеточная подвижность

Формирование гипертрофических рубцов происходит вследствие патологического течения репаративных процессов в коже. Ключевую роль в этом играют фибробласты (Фб) рубцовой ткани, которые не только синтезируют избыточное количество компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), но и активно влияют на окружающие клетки через секретируемые факторы (белки, факторы роста, цитокины, мРНК и др). Паракринное воздействие индуцирует профибротические сигнальные каскады, которые нарушают динамическое равновесие между синтезом и деградацией белков ВКМ, а также усиливает сократительную и клеточную подвижность Фб. Одним из методов исследования изменения свойств клеток является оценка их миграционной активности. Развитие омиксных технологий, в частности протеомики, позволяет анализировать клеточный секретом и осуществлять поиск белков, оказывающих влияние на различные свойства клеток.

Целью исследования является оценка влияния кондиционированной среды, полученной от клеток гипертрофических рубцов, на подвижность нормальных Фб кожи.

В работе использовали пациент-специфичные клеточные линии HTSF-1 (Hypertrophic Scar Fibroblast) и NDF-1 (Normal Dermal Fibroblast), полученные в Центре коллективного пользования «Коллекция культур позвоночных» ИНЦ РАН. В экспериментах использовали среду, кондиционированную клетками линии HTSF-1. В качестве контроля использовали стандартные условия культивирования. Оценку клеточной подвижности выполняли с использованием прижизненной конфокальной микроскопии (модель зарастания раны). Полученные данные анализировали с помощью программного обеспечения прибора Yokogawa CQ1, статистический анализ проводили с использованием Excel.

Установлено, что воздействие среды, кондиционированной клетками HTSF-1, достоверно повышает клеточную подвижность NDF-1 по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Показано, что секретом гипертрофических рубцов способен перепрограммировать нормальные Фб в сторону профибротического фенотипа, что проявляется в увеличении их подвижности. Для выявления молекулярных механизмов и идентификации конкретных белков-мишеней проводится протеомный анализ среды, кондиционированной клетками линии HTSF-1.

Финансирование работы поддержано грантом в форме субсидии Минобрнауки России (Соглашение № 075-15-2025-482).

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

МЕЖВИДОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ПРОГРАММ ИНТАКТНОГО МИОКАРДА *ACOMYS CAHIRINUS* И *MUS MUSCULUS*

Филатов Н.С.[1,2*], Кокоричев К.А.[1,3], Тычинин Д.И.[3,4], Воронина Т.А.[2,4], Шагимарданова Е.И.[4,5], Дергилев К.В.[1], Макаревич П.И.[6,7], Киясов А.П.[2], Ткачук В.А.[6,7], Воронцова М.В.[7], Парфенова Е.В.[1], Билялов А.И.[1,8], Гусев О.А.[4,9]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова
121552, Москва, Академика Чазова, д. 15а
[2] Институт фундаментальной медицины и биологии,
Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Казань, Кремлевская, д. 18, корп. 1
[3] Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью
Федерального медико-биологического агентства
119121, Москва, Погодинская, д. 10, стр. 1
[4] ООО «ЛИФТ Центр»
121205, Москва, тер. инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 30, стр. 1
[5] Центр коллективного пользования «Геномика и биовизуализация»,
Сколковский институт науки и технологий
143026, Москва, тер. инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 30, стр. 1
[6] Центр регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10
[7] Факультет фундаментальной медицины, Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1
[8] Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова
111123, Москва, Новогиреевская, д. 1, корп. 1
[9] Исследовательский центр трудноизлечимых заболеваний, Высшая школа медицины,
Университет Джунтэндо
Токио, спецрайон Бункё, Хонго 2-1-1

*e-mail: ns.filatov@yandex.ru

Ключевые слова: *Acomys cahirinus*, одноядерное секвенирование РНК, кардиомиоциты, транскрипционные программы

Acomys cahirinus рассматривается как модель репаративного заживления у взрослых млекопитающих благодаря способности ряда тканей к эффективному восстановлению после повреждения. Для сердца *Acomys cahirinus* описано более благоприятное ремоделирование после ишемического повреждения по сравнению с *Mus musculus*. При этом молекулярные особенности интактного сердца Acomys изучены недостаточно. Целью работы было охарактеризовать клеточно-специфическую транскрипционную организацию интактного левого желудочка *Acomys cahirinus* и сопоставить ее с *Mus musculus*.

Материалом исследования служили интактные левые желудочки взрослых самцов двух видов (n = 3 для каждого вида). Выполняли одноядерное секвенирование РНК с межвидовой интеграцией данных, аннотацией клеточных популяций, анализом дифференциальной экспрессии с агрегацией данных на уровне биологических образцов, оценкой межвидовой различимости методом Augur, анализом модулей коэкспрессии и реинтеграцией желудочковых кардиомиоцитов.

В миокарде обоих видов выявлен сопоставимый набор основных клеточных популяций, при этом выраженные транскрипционные различия сохранялись внутри отдельных типов клеток. Наибольшее число дифференциально экспрессируемых генов обнаружено в желудочковых кардиомиоцитах. После реинтеграции выделены сократительное, матрикс-ассоциированное и альтернативное состояния. Кардиомиоциты *Acomys* сохраняли признаки зрелой специализации, но характеризовались большей представленностью программ развития сердца, морфогенеза и сигнального пути Hippo. Сопоставление с опубликованными данными развивающегося сердца *Mus musculus* из открытых источников показало, что профиль взрослых Acomys не соответствует незрелому или эмбриональному состоянию, но относительно взрослого *Mus musculus* смещен в сторону транскрипционных признаков более ранних стадий развития. Выявленные особенности транскрипционного состояния кардиомиоцитов *Acomys* могут быть одной из молекулярных предпосылок более благоприятного ответа миокарда на ишемическое повреждение.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России в рамках Федеральной научно-технической программы развития генетических технологий на 2019–2030 годы, соглашение № 075-15-2025-487.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛПС В КАЧЕСТВЕ ИНДУКТОРА ЭКЗОЦИТОЗА АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ КРОВИ

Фоменко А.А.*, Мелконян К.И.

Кубанский государственный медицинский университет
350063, Краснодар, ул. имени Митрофана Седина, д. 4
*e-mail: fomenkoaa@ksma.ru

Ключевые слова: липополисахариды, антимикробные пептиды, экзоцитоз, кателицидины

Низкомолекулярные антимикробные пептиды (АМП) в репарации тканей применяются как многофункциональные биорегуляторы, которые не только ингибируют рост микроорганизмов, но и напрямую ускоряют деление клеток, стимулируют рост сосудов и регулируют воспаление. Традиционные методы получения АМП технологически сложны, в связи с этим перспективной представляется разработка подхода на основе индукции экзоцитоза АМП клетками крови под действием индукторов с последующим выделением посредством ультрафильтрационного разделения и концентрирования.

Венозную кровь здоровых добровольцев (n = 10) рандомно разделили на 2 группы, инкубировали (37 °C, 4 ч) в термостате и проводили инкубацию с: 1 — липополисахаридами (ЛПС) *Salmonella typhi* 10 мкг/мл, 2 — физиологическим раствором. Концентрацию кателицидина LL-37 в плазме определяли иммунофлуоресцентным методом. Антибактериальную активность групп 1 и 2 тестировали на *Escherichia coli* ВКМ B-3034, с использованием резазурина относительно значений метаболической активности чистой культуры *E. coli* и стрептомицин-пенициллина 1% (в пяти повторностях).

Концентрация кателицидина LL-37 в группе 1 составила 40,6 нг/мл, в группе 2 — 26,3 нг/мл. Значение метаболической активности микроорганизмов в группе 1 было ниже, чем в чистой культуре, в группе 2 выше, чем в группе 1, но ниже чистой культуры, минимальные значения активности зафиксированы в группе с применением антибиотика.

Таким образом, ЛПС стимулировал экзоцитоз АМП клетками крови, что представляется перспективным для создания персонализированных стратегий лечения ран кожи, а также разработки эффективных раневых покрытий и тканеинженерных конструкций.

Исследование выполнено за счет средств гранта по Соглашению № 108-825-2025-001 от 24.11.2025 г. в рамках реализации программы развития стратегического академического лидерства «Приоритет 2030».

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТНОСТИ ОБКЛАДОЧНЫХ КЛЕТОК ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ВЫСТИЛКИ В РАЗЛИЧНЫХ ГИДРОГЕЛЯХ ДЛЯ ТЕРАПИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ КИСТ СПИННОГО МОЗГА

Фурса Г.А.[1,2*], Чадин А.В.[1], Мухина А.И.[1], Воронова А.Д.[1], Шишкина В.С.[1], Степаненко А.А.[1], Карсунцева Е.К.[1], Покидько В.Ю.[1], Пономарева А.В.[2], Степанова О.В.[1], Чехонин В.П.[1,2,3]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского
119034, Москва, Кропоткинский пер., 23
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6
[3] Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова
117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11
*e-mail: gregorii.fursa@gmail.com

Ключевые слова: фибриновый гидрогель, коллагеновый гидрогель, обкладочные клетки, ТСМ

Лечение травм спинного мозга остается одной из ключевых задач современной медицины. Перспективным направлением в этой области считается биоинженерия. Однако большинство исследований ориентировано на прямое введение клеток, что сопровождается их массовой гибелью в месте инъекции. Альтернативой служит трансплантация клеток в составе трехмерных матриксах, воссоздающих естественное микроокружение,

в частности гидрогелях. Их преимущество в терапии травмы спинного мозга состоят в том, что они одновременно заполняют дефект, могут вводиться через иглу, имитируют внеклеточный матрикс и служат платформой для локальной доставки клеток. Оптимальным клеточным компонентом являются обкладочные клетки обонятельной выстилки: их извлечение малотравматично для пациента, а безопасность применения подтверждена рядом клинических исследований.

Целью данной работы является оценка эффективности применения биоинженерных конструктов на основе гидрогелей для терапии экспериментальных кист спинного мозга.

Обкладочные клетки из обонятельной выстилки крысы были получены по разработанному нами протоколу. Образование кисты подтверждали методом МРТ через 4 недели после травмы. В ходе эксперимента исследовали гидрогели на основе коллагена 1 типа, фибрина и гиалуроновой кислоты с желатином. В тестах *in vitro* оценивали выживаемость клеток в гелях разной концентрации, посредством теста с резазурином. 1 млн меченых PKH-26 клеток смешивали с раствором гидрогелей. Терапевтическая эффективность препаратов была оценена по улучшению двигательной активности задних конечностей крыс в течение 4 недель с помощью BBB-теста.

В ходе тестов *in vitro* было показано, что клетки в фибриновом гидрогеле 10 мг/мл и комбинированном гидрогеле в течение 30 суток эксперимента увеличили свое количество. В ходе тестов *in vivo* было показано, что гидрогели с концентрацией фибриногена 10 мг/мл и комбинированный гель обладают эффективность на уровне клеток без геля. С точки зрения изменения морфометрических параметров кисты ключевую роль в уменьшении размера кисты играет клеточный компонент.

Полученные результаты говорят о том, что оба гидрогеля с добавлением фибрина 10 мг могут являться эффективным носителем клеток для терапии кист спинного мозга.

Работа выполнена в рамках государственного задания № 125081109458-4.

БИОТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ МРНК-ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЛИПИДНЫХ НАНОЧАСТИЦ: ПРИЦЕЛ НА ТЕРАПИЮ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Хабибрахманов А.Н.[1, 2]*, Мухамедшина Я.О.[1], Ризванов А.А.[1]

[1] Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1
[2] Казанский государственный медицинский университет
420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

*e-mail: aidarxah@gmail.com

Ключевые слова: РНК-терапия, микрофлюидика, LNP, мРНК, липидные наночастицы, нейродегенерация

мРНК-LNP — невирусная платформа доставки нуклеиновых кислот с доказанной клинической эффективностью *in vivo* (Hou X. et al., 2021; Gillmore J.D. et al., 2021). В отличие от AAV, она допускает повторное дозирование, не интегрируется в геном и не ограничена иммунитетом к капсиду.

Технологическая платформа. Цикл производства: (1) плазмидная ДНК-матрица; (2) *in vitro* транскрипция (T7-РНК-полимераза) с котранскрипционным кэпированием и включением N1-метилпсевдоуридина; (3) очистка от dsRNA-примесей; (4) формуляция смешением липидной и водной фаз при pH 4 и заданном N/P; (5) TFF-замена буфера и стерилизующая фильтрация. Критические показатели качества: размер 60–100 нм, PDI < 0,2, инкапсуляция > 90%, целостность мРНК, содержание индивидуальных липидов (Hong Hoang J. et al., 2026).

Приложение к нейродегенеративным заболеваниям. Ключевое ограничение — проницаемость ГЭБ. Мы предлагаем обходить его путями доставки непосредственно в ЦНС (интратекальный, интрацеребровентрикулярный, интрацистернальный) либо липидами с высокой проникающей способностью через ГЭБ: конъюгация ингибитора γ-секретазы MK-0752 с линкерами и гидрофобными хвостами увеличивает проницаемость LNP через ГЭБ и обеспечивает доставку мРНК в нейроны, микроглию и астроциты (Wang S. et al., 2026).

Мы рассматриваем в качестве приоритетных мишеней мутации с механизмом toxic gain-of-function: LNP доставляют мРНК редакторов (Cas9, базовые и прайм-редакторы) с направляющими РНК (SOD1 и C9orf72 при БАС, HTT при хорее Гентингтона), а транзиентность экспрессии становится преимуществом безопасности. Также перспективны мРНК нейротрофических факторов, модуляторов глии и лизосомных ферментов, где эффект перекрёстной коррекции допускает низкую долю трансфицированных клеток.

Технологическая база мРНК-LNP уже позволяет производить препараты требуемого качества. Ближайшую нишу платформы при нейродегенерации мы видим в редактировании toxic gain-of-function мишеней и доставке мРНК трофических факторов и модуляторов глии. При этом проницаемость ГЭБ остаётся основным барьером применения.

Исследование было профинансировано за счет субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету в рамках государственного задания № FZSM-2026-0022 в сфере научной деятельности.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

КРЫСЫ ЛИНИИ DAT-KO КАК ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ДЕГЕНЕРАЦИИ СЕТЧАТКИ

Хакимов А.Р.*, Лебедева А.И., Мусина Л.А.

Башкирский государственный медицинский университет
450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3
*e-mail: bert@bfgunner.ru

Ключевые слова: дофаминовый транспортер, сетчатка, нейродегенерация, апоптоз, глиоз, гипердофаминергия

Крысы с нокаутом гена дофаминового транспортера (DAT-KO) являются общепризнанной моделью хронической гипердофаминергии, однако структурные изменения их сетчатки до настоящего времени оставались неизученными.

Целью работы явился комплексный анализ сетчатки крыс DAT-KO для оценки роли дофаминового дисбаланса в развитии дегенерации сетчатки.

Исследование выполнено на 6-месячных самцах крыс линии DAT-KO (n = 20). Использовали электронно-микроскопический, гистологический, иммуногистохимический и морфометрические методы.

Выявлено увеличение общей толщины сетчатки у крыс DAT-KO за счёт утолщения ганглиозного, наружного плексиформного и наружного ядерного слоёв ($p < 0,001$) при истончении внутреннего ядерного слоя и пигментного эпителия ($p < 0,05$ и $p < 0,02$ соответственно). Электронно-микроскопически у животных был обнаружен комплекс дегенеративно-дистрофических изменений, преимущественно затрагивающих внутренние слои сетчатки. В ганглиозных клетках зафиксирована вакуолизация цитоплазмы, деструкция крист митохондрий и редукция органелл. Во внутреннем плексиморфном слое наблюдалось снижение количества синаптических контактов, в то время как в наружном ядерном слое сетчатки отмечалась дезорганизация дисков фоторецепторов. Иммуногистохимическим методом была выявлена повышенная экспрессия GFAP (маркера глиоза), VEGF (маркера ангиогенеза), CASP3 и CASP8 (маркера апоптоза), CD68 (микроглиальная активация). Полученные результаты были статистически достоверны ($p < 0,001$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что хроническая гипердофаминергия инициирует в сетчатке каскад патологических реакций, включающих активацию микроглии и глиоз на месте разрушенных нейронов, сосудистую дерегуляцию и активацию как внешнего, так и внутреннего путей апоптоза. Модель экспериментальных крыс линии DAT-KO воспроизводит ключевые патологические фенотипы, частично ассоциированные с возрастной макулярной дегенерацией, глаукомой и диабетической ретинопатией, что делает её перспективной платформой для тестирования нейропротекторных и регенеративных стратегий.

МУЛЬТИГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ СТРЕСС-РЕЗИСТЕНТНЫХ КЛЕТОК HEK293 НА ОСНОВЕ ТРАНСПОЗОННОЙ СИСТЕМЫ PIGGYBAC

Хакимова Л.В.[1]*, Львова А.Ю.[1], Закирова Е.Ю.[1], Салафутдинов И.И.[1,2]

[1] Казанский (Приволжский) федеральный университет
420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18
[2] Казанский государственный медицинский университет
420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49
*e-mail: sal.ilnur@gmail.com

Ключевые слова: PiggyBac, HEK293, HSPA5, SOD2, BCL2L1, стресс-резистентность, мультигенная экспрессия

Производство рекомбинантных аденоассоциированных вирусов (rAAV) в клетках HEK293 сопровождается выраженной метаболической и протеостатической нагрузкой, активацией эндоплазматического стресса, изменением редокс-гомеостаза и каспаз-зависимой клеточной гибели. Это может ограничивать продолжительность продуктивной фазы и выход целевого продукта. Исследования транскриптома rAAV-продуцирующих HEK293 также выявляют активацию ER-стресса, аутофагии и апоптотических программ, подтверждая комплексный характер клеточного ответа на модификацию и вирусную продукцию. Вместе с тем значительная часть опубликованных стратегий клеточной инженерии ориентирована преимущественно на отдельные

звенья стрессового ответа, тогда как мультигенный контроль взаимосвязанных механизмов клеточной защиты остается недостаточно разработанным.

В настоящей работе реализована концепция мультигенной стресс-инженерии клеток HEK293 на основе невирусной системы транспозона PiggyBac, способной обеспечивать эффективную интеграцию крупных экспрессионных кассет в геном клеток млекопитающих. Сконструирована полицистронная экспрессионная кассета pPB[EF1α-HSPA5-Furin-SGSG-P2A-SOD2-Furin-SGSG-T2A-BCL2L1], объединяющая три функционально комплементарных компонента клеточной защиты: HSPA5/BiP как ключевой ER-шаперон и регулятор ответа на несвернутые белки (UPR), SOD2 как основной митохондриальный фермент детоксикации супероксида и BCL2L1/Bcl-xL как ингибитор митохондриального пути апоптоза. Выбранная архитектура кассеты основана на использовании 2A-пептидов, позволяющих осуществлять коэкспрессию нескольких белков из единой транскрипционной единицы, при этом Furin-SGSG-модули предназначены для минимизации остаточных последовательностей, связанных с 2A-процессингом.

Предложенная платформа создает методологическую основу для геномной инженерии стресс-резистентных линий-продуцентов rAAV и терапевтических белков с потенциально повышенной удельной продуктивностью и продолжительностью продуктивной фазы. Рассматриваемая архитектура может быть адаптирована для других клеточных культур, включая CHO.

Работа реализуется при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 25-24-01151).

ВОЗРАСТНОЕ СНИЖЕНИЕ ТЕМПА ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ И СТАРЕНИЕ ОРГАНИЗМА

Халявкин А.В.*

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН
119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4

*e-mail: antisenesc@mail.ru

Ключевые слова: регенерация, обновление, устойчивость, долголетие, угасание, старение, обратимость, смертность

В отличие от репаративной регенерации, запускающейся только в случае утраты фрагмента органа или гибели значительной части его клеток, физиологическая регенерация происходит перманентно, в течение всего жизненного цикла. При этом постоянно идет обновление клеточного пула органов и тканей. Но, к сожалению, темп этого обновления постепенно угасает. Поэтому средний возраст клеток в тканях постоянно растет. Как растет и доля клеток очень «пожилого» возраста, практически отсутствующая у молодых особей. Это вносит существенный вклад в повышение уязвимости организмов, которое статистически выражается ростом риска смерти с возрастом по экспоненте (закон Гомперца).

Этот закон является одной из двух ключевых статистических закономерностей старения. Наряду с обратной зависимостью между параметрами закона Гомперца (корреляция Стрелера — Милдвана). Причем данная корреляция указывает на высокую пластичность темпа старения. И даже на то, что в определенных условиях особи видов с повторными циклами размножения могут не стареть.

Поэтому, вопреки известной концепции Хейфлика о первопричине неизбежного старения, локализованной в границах клетки, классики биологии старения (Комфорт, Стрелер, Фролькис и др.) аргументированно полагали, что старение не может считаться неотъемлемым свойством живого. Что в самих клетках и многоклеточных организмах не заключено ничего такого, что препятствовало бы их нестарению. И что необходимо просто найти причину старения особей, пул клеток которых может постоянно обновляться за счет активности тканевых стволовых клеток без лимита на размножение.

В качестве одной из причин предложен выход за пределы всегда ограниченной эволюционно обусловленной зоны устойчивых режимов жизнедеятельности, способствующих нестарению [1, 2]. Тогда и обычно нестареющие гидры [3] и иммортализованные клеточные линии [4] начинают стареть по Гомперцу. А само старение оказывается во многом обратимым [5].

Литература:

1. Khalyavkin AV. Biochemistry (Moscow). 2026; 91:76.
2. Халявкин АВ. В кн.: Долголетие человека: теории и практика. Под ред. РИ Жданова и др. М.: МЕДпроф – Эксмо; 2026. Глава 1. С. 35.
3. Yoshida H, Fujisawa T, Hwang JS, et al. Gene. 2006;385:64.
4. Khokhlov AN. Biophysics (Moscow). 2010;55:859.
5. Rando TA, Chang. Cell. 2012;148:46.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

НЕОИНТИМА РЕГРЕССИРУЕТ ПОСЛЕ ВРЕМЕННОГО ЛИГИРОВАНИЯ КАРОТИДНОЙ АРТЕРИИ МЫШИ

Хандохин М.М.[1*], Макаревич П.И.[1,2], Еремичев Р.Ю.[1,2]

[1] Центр регенеративной медицины,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10
[2] Лаборатория молекулярной эндокринологии,
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
имени академика Е.И. Чазова
121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а
*e-mail: khandokhinmm@my.msu.ru

Ключевые слова: неоинтима, регрессия, лигирование, каротидная артерия, микроскопия плоскостного освещения

Развитие ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, васкулопатия трансплантата, реакция после стентирования и т. д.) сопряжено с формированием неоинтимы. Считается, что сформированная неоинтима устойчива, однако в литературе есть данные о возможности ее регрессии у человека и животных. Изучение механизмов регрессии неоинтимы может позволить принудительно запускать ее для лечения соответствующих заболеваний. Целью данной работы была создание мышиной модели регрессии неоинтимы на основе модели лигирования каротидной артерии.

Для создания разных степеней лигирования между нейлоновой лигатурой и артерией располагалась игла, которая вынималась сразу после затягивания лигатуры. Операция проводилась на правых каротидных артериях самцов мышей линии C57Bl/6 в возрасте 6–8 недель и включала 5 групп: полное лигирование, лигирование с иглой диаметром 0,055 мм, 0,075 мм или 0,1 мм, а также отрицательный контроль. Животные выводились из эксперимента через 28 дней после лигирования для оценки формирования неоинтимы, а также через 28 дней (28+28) после снятия лигатуры для оценки регрессии неоинтимы. В каждой подгруппе было 4–5 животных. Далее проводилась съемка артерий с помощью флуоресцентной микроскопии плоскостного освещения и трехмерная морфометрия.

Как полное, так и частичное лигирование с иглой 0,055 мм приводило к выраженному формированию неоинтимы к 28 суткам. На протяжении 500–1000 мкм от места лигирования сформированная неоинтима полностью перекрывала просвет артерии, а затем ее объем постепенно снижался в проксимальном и дистальном направлении. В группах лигирования на игле 0,075 и 0,1 мм аналогичный ответ наблюдался у 2/5 и 1/5 животного соответственно, тогда как у остальных мышей формирование неоинтимы было гораздо менее выраженным. На 28-е сутки после снятия лигатуры мы наблюдали регрессию неоинтимы во всех группах. Для групп полного лигирования и 0,055 мм регрессия заключалась в уменьшении длины сегмента артерии с неоинтимой, при этом полного восстановления просвета артерии не наблюдалось. В группах 0,075 и 0,1 мм неоинтима регрессировала вплоть до почти полного ее исчезновения.

Таким образом, нами создана животная модель регрессии неоинтимы на основе временного лигирования, причем регрессия наблюдалась для всех степеней затягивания лигатуры.

СРАВНЕНИЕ РЕПАРАТИВНЫХ ПРОГРАММ ВЫДЕЛЯЕТ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ РОГОВИЦЫ КАК КЛЮЧЕВУЮ ДЕТЕРМИНАНТУ РЕГЕНЕРАЦИИ ПОСЛЕ ЩЕЛОЧНОГО ОЖОГА ГЛАЗА

Хандохин М.М.[1*], Мальцев Е.С.[2], Цветков Р.И.[1,3], Раднаева А.В.[1,3], Смирнова А.С.[1], Александрушкина Н.А.[1,4], Шилова А.А.[3], Попов В.С.[3], Макаревич П.И.[1,3,4], Еремичев Р.Ю.[1,3,4]

[1] Центр регенеративной медицины,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10
[2] Факультет вычислительной механики и кибернетики,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 52

[3] Факультет фундаментальной медицины,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1
[4] Лаборатория молекулярной эндокринологии,
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
имени академика Е.И. Чазова
121552, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а
*e-mail: khandokhinmm@my.msu.ru

Ключевые слова: регенерация, роговица, эндотелий, щелочной ожог, микроскопия плоскостного освещения

Одной из задач регенеративной медицины является переключение ответа на повреждение с нерегенеративной на регенеративную программу. Сравнительный анализ этих программ в рамках одного органа после разных степеней повреждения представляет собой перспективную стратегию поиска механизмов, определяющих исход. В данной работе мы провели сравнительный анализ регенеративной и нерегенеративной программ заживления роговицы мыши после щелочного ожога.

С помощью микроскопии плоскостного освещения мы получили изображения трехмерной структуры роговицы мыши через 3 часа, 3, 7 и 21 сутки после нанесения 0,5 M NaOH (регенерация) и 1,5 M NaOH (нерегенеративное заживление). Был разработан алгоритм автоматической сегментации изображений роговицы на компартменты (эпителий, строма, эндотелий роговицы, окружающие ткани), проведены трехмерная морфометрия и количественный анализ клональной экспансии стромальных и эндотелиальных клеток, а также генетического трейсинга нервных волокон.

Массивный некроз на всей толщине роговицы вызывал выраженную иммунную инфильтрацию при обоих типах заживления, хотя она была, в среднем, более выражена при нерегенеративном. Регенерация сопровождалась восстановлением эпителиального и эндотелиального барьеров уже к 3-м суткам после повреждения, тогда как при нерегенеративном заживлении восстановления эндотелия роговицы не наблюдалось. Стромальные и эндотелиальные клетки активно мигрировали в зону повреждения, а также демонстрировали клональную экспансию, которые были отложенными и более выраженными для стромы при нерегенеративном заживлении. Иннервация достигала нормальных значений при регенерации, тогда как нерегенеративный ответ сопровождался гипериннервацией стромы и зоны эндотелия на 21-е сутки.

Сравнение репаративных программ указывает на восстановление эндотелия роговицы как ключевое отличие регенерации от нерегенеративного заживления на ранних сроках. Баланс между запуском восстановления эндотелия или его фиброгенной трансформации может лежать в основе выбора репаративной программы, определяющей исход заживления роговицы.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской федерации (Федеральная программа развития генетических технологий на 2019–2030 гг., соглашение № 075-15-2025-487).

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ПЕПТИДОВ НА ПОВЕДЕНИЕ И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

Хисматуллина З.Р.[1]*, Исхаков Э.Р.[2]

[1] Уфимский университет науки и технологий
450076, Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32
[2] Башкирский государственный медицинский университет
450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3
*e-mail: Hismatullinazr@mail.ru

Ключевые слова: пептиды, двигательная активность, тревожность, тест «Открытое поле»

Комбинированные пептидные препараты, включающие в себя животные и растительные пептиды, всё чаще рассматриваются как перспективный подход к коррекции широкого круга состояний — от метаболических нарушений до психоэмоциональных расстройств. Их преимущество заключается в способности одновременно влиять на несколько звеньев патологического процесса, что особенно важно при хронических и мультифакторных заболеваниях. Благодаря способности взаимодействовать с клеточными рецепторами и модулировать биохимические каскады, комбинированные пептиды участвуют практически во всех физиологических процессах, обеспечивая координацию работы различных систем организма. Целью представленного исследования было изучение влияния комбинированного пептидного препарата (пероральное введение) на поведение и когнитивные функции крыс в тесте Открытое поле. В эксперименте

участвовали самцы крыс в возрасте 1,6 года (n = 45). Животные были разделены на 3 группы: 1-я группа — контроль, 2-я группа и 3-я группа — получавшая пероральное введение комбинированного пептида. Анализ полученных данных показал, что в контрольной группе поведенческие параметры оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения. Это свидетельствует об отсутствии значимых изменений в поведении животных под влиянием внешних факторов эксперимента. Во второй группе (тестирование на 5 е сутки) не было выявлено существенных различий по сравнению с контролем. Показатели локомоторной и исследовательской активности, а также уровень тревожности оставались на сопоставимом уровне. Это позволяет предположить, что ранние эффекты пептидного препарата либо отсутствовали, либо были недостаточно выражены для регистрации в рамках данного теста. Наиболее значимые изменения были зафиксированы в третьей группе (14 е сутки). У животных наблюдалось: существенное увеличение числа пересечённых квадратов, что свидетельствует о повышении общей двигательной активности; рост количества вертикальных стоек и заглядываний в отверстия — показатели активизации исследовательского поведения; увеличение времени пребывания и числа заходов в центральную зону, что интерпретируется как снижение уровня тревожности.

Таким образом, на 14 сутки перорального введения комбинированного пептида, проявился выраженный эффект.

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ГИПОТЕЗЫ НИШ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК: ПИЛОТНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ МНЕНИЯ РОССИЙСКИХ ЭКСПЕРТОВ

Хлусов И.А.[1]*, Ефименко А.Ю.[2], Литвинова Л.С.[3], Насибов Т.Ф.[1], Горохова А.В,[1]

[1] Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России
634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2
[2] Центр регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного института, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10
[3] Центр иммунологии и клеточных биотехнологий Балтийского федерального университета имени И. Канта
236001, Калининград, ул. Гайдара, д. 6
*e-mail: khlusov63@mail.ru

Ключевые слова: клеточная ниша, экспертное мнение, анкетирование, промежуточные результаты, интерпретация

В преддверии своего 50-летнего юбилея концепция специализированных микротерриторий (ниш) стволовых кроветворных клеток, сформированная R. Schofield в 1978 году, продолжает развиваться в виде новых гипотез и постулатов, в отдельных случаях подтвержденных экспериментальными результатами. Тем не менее различные точки зрения на краеугольные вопросы этой концепции в значительной степени тормозят ее фундаментальное развитие и практическое применение для тканевой (био)инженерии и регенеративной медицины.

Для систематизации противоречий, существующих в российском научном сообществе по проблематике ниш, был разработан опросник (анкета) в виде «Базы тематических вопросов для экспертной оценки современного состояния концепции “ниши стволовой клетки”» (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2026622471 от 13.03.2026), акцентированный для постнатальных клеток млекопитающих и человека. Опросник состоит из 6 блоков А–Е, включающих 47 ключевых вопросов: А (Общие вопросы и иерархия ниш стволовых и прогениторных клеток); Б (Вопросы топографии ниш стволовых и прогениторных клеток); В (Проблемы размерности и геометрии ниш стволовых и прогениторных клеток); Г (Контроль поведения и «судьбы» клеток в нише); Д (Ниши стволовых клеток мезенхимного происхождения); Е (Вопросы компартментализации клеточного микроокружения, тканей и органов). Эксперты выражают свое мнение по каждому из 47 вопросов путем выбора одного из вариантов ответов (согласен; не согласен; воздержался), а также могут оставлять развернутые комментарии по каждому из вопросов. Сила консенсуса интерпретируется по доле положительных ответов («согласен») на проблемные постулаты согласно шкале, предложенной Schober et al. (2018).

Тестовое анкетирование пяти экспертов из различных научно-образовательных организаций и регионов РФ показало следующие промежуточные результаты: сильный консенсус (более 70% согласных) по вопросам

в блоках А (76%), Б (84%), Е (88%). Постулаты в блоках В (63%), Г (47%), Д (60%) достигли среднего (диапазон 40–69%) согласия проголосовавших экспертов.

Пилотное анкетирование мнений российских экспертов показало возможность ранжирования степени проблематики по узловым вопросам гипотезы ниш стволовых клеток на современном этапе развития биомедицины.

КОНЦЕПТУАЛИЗАЦИЯ ПРАВОВОГО СТАТУСА СИНТЕТИЧЕСКИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ АГЕНТОВ: ВЫЗОВЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Хмелевская С.А.[1*]

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, ГСП-1, Москва, Ленинские горы, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Шуваловский корпус

*e-mail: xmelevsk@mail.ru

Ключевые слова: правовой статус, синтетические биологические агенты, живая синтетическая конструкция

В последние годы внимание исследователей привлекает разработка синтетических биологических агентов (СБА). Это искусственно созданные или модифицированные биологические системы (от отдельных молекул до клеток и организмов), не встречающиеся в природе в таком виде и предназначенные для выполнения заданных функций. Они не имеют прямых эволюционных аналогов, способны к самоорганизации, целенаправленному движению, могут самовосстанавливаться и демонстрируют элементы адаптивного поведения. Ксеноботы, созданные на основе клеток лягушки *Xenopus laevis*, представляют собой пример таких гибридных систем (М. Левин, Tufts University; Дж. Бонгард, University of Vermont). Эти системы сочетают свойства живых тканей и инженерных конструкций («живые синтетические конструкции»). Они открывают перспективные направления, в том числе в регенеративной медицине (способны точечно восстанавливать поврежденные ткани и стимулировать собственные регенеративные механизмы организма и пр.). Одновременно разработка подобных конструкций несет в себе значительные риски (непреднамеренных последствий, обусловленных способностью к спонтанной самосборке новых копий из свободных клеток, что требует жесткого биоконтроля; злонамеренного использования, например, потенциального применения для создания биологических агентов с поражающим действием).

В настоящее время отсутствуют четкие нормы, регулирующие правовой статус СБА и, в частности живых синтетических конструкций. Одно из главных препятствий — неопределенность биологического статуса последних. В целях устранения правовых пробелов предлагается:

1) ввести в правовое поле понятие «живая синтетическая конструкция», под которым понимается объект, состоящий из живых немодифицированных клеток, организованных по заданной оператором схеме, не подпадающий под естественную биологическую таксономию, обладающий автономной подвижностью и выполняющий целевую функцию, не обусловленную эволюционной историей вида и не закрепленную естественным отбором;

2) разработать новую область правового регулирования — биоцифровое право, регулирующее отношения по поводу объектов СБА, чей биологический статус остается неопределенным, а проектирование, сборка и управление поведением которых основаны на цифровых моделях и алгоритмах.

СИСТЕМА КОМПЛЕМЕНТА И ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Хованцева У.С.[1*], Киселева Д.Г.[1], Чередниченко В.Р.[1], Зиганшин Р.Х.[2], Брешенков Д.Г.[1], Чарчян Э.Р.[1], Маркин А.М.[1]

[1] Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2
[2] Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН
117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10

*e-mail: ulyana.khovantseva@gmail.com

Ключевые слова: гладкомышечные клетки, система комплемента

Ключевое значение в развитии атеросклероза имеет фенотипическая пластичность гладкомышечных клеток (ГМК), которая при хроническом воздействии ЛПНП способствует патологической перестройке сосудистой стенки. Переход ГМК в синтетический фенотип сопровождается изменением секреторного профиля, в частности — индукцией синтеза компонентов системы комплемента. Избыточная секреция этих белков, вероятно, инициирует дисбаланс иммунных реакций и дегенеративно-воспалительные изменения стенки сосуда.

Цель — оценить влияние фенотипической пластичности ГМК на продукцию компонентов системы комплемента в модели *in vitro*.

Эксперименты проводили на ГМК, выделенных из *tunica media* аорты больных атеросклерозом (n = 10). Способность интернализовать ЛПНП оценивали красителем BDP 630/650, флуоресценцию измеряли на площадь ГМК в ImageJ. Клетки делили на 2 группы: контроль (без ЛПНП) и опыт (с ЛПНП). Протеом секретома анализировали методом жидкостной хроматографии — масс-спектрометрии. Экспрессию генов *C3* и *C4B* оценивали ПЦР-РВ.

Флуоресценции BDP в контрольной группе составила 0,3 (0,2;0,4)×10^{-4}у.е., после инкубации с ЛПНП: 1,3 (1,1;1,6)×10^{-4}у.е. (p < 0,001). Протеомный анализ показал активацию путей экзоцитоза и системы комплемента: ГМК активно секретировали белки C2, C3, C4B, C5, C7 и C9, причем их секреции была выше в опытной группе (p < 0,05). ПЦР-анализ подтвердил увеличение экспрессии генов C3 и C4B в ГМК после инкубации с ЛПНП (p < 0,05).

Таким образом, при атеросклерозе переход ГМК из сократительного в синтетический фенотип сопровождается активной секрецией белков системы комплемента, что ведет к иммунному дисбалансу, истончению сосудистой стенки и развитию аневризм.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (НИОКТР № 126031018590-4).

РЕГЕНЕРАЦИЯ, КЛЕТОЧНАЯ ПРОЛИФЕРАЦИЯ, СТАРЕНИЕ: ПОИСК АДЕКВАТНОЙ КЛЕТОЧНОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ВЗАИМОСВЯЗИ

Хохлов А.Н.*

Биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12

*e-mail: khokhlovan@my.msu.ru

Ключевые слова: старение, цитогеронтология, культивируемые клетки, модели, геропротекторы

Возрастное ухудшение регенеративных возможностей во многом связано со снижением пролиферативной активности клеток организма. Изучение взаимосвязи изменений клеточной пролиферации с процессом старения уже давно проводится в экспериментах на культивируемых клетках. С середины XX века стали популярными исследования репликативного старения: нормальные клетки высших организмов проходят в культуре ограниченное число пассажей, претерпевая при этом «возрастные» изменения. К сожалению, эта модель не позволяет корректно проанализировать старение целого организма, ибо построена только на целом ряде корреляций. Иначе говоря, мы не можем с помощью данного феномена объяснить, каким образом стареет наш организм, важные ткани которого содержат постмитотические клетки.

Еще одна модель для изучения старения на культивируемых клетках — это стресс-индуцированное старение. На клетки действуют различными повреждающими факторами, вызывающими появление в них маркеров, свойственных клеткам старого многоклеточного организма. Однако появляются такие маркеры не вследствие естественного процесса старения, а «искусственно», что ставит под сомнение адекватность применяемого подхода.

И, наконец, последняя из моделей для геронтологических исследований (в том числе — для поиска геропротекторов) на культивируемых клетках — это хронологическое/«стационарное» старение. Суть его заключается в физиологическом ограничении роста культуры (например — с помощью контактного торможения), которое приводит к накоплению в клетках повреждений, сходных со «старческими» повреждениями клеток организма. Модель является «сущностной», т.к. главной причиной старения высших организмов нам представляется именно возникающее в процессе развития ограничение клеточной пролиферации, последовательно запускающее: 1) накопление повреждений ДНК в постмитотических или медленно размножающихся клетках; 2) нарушение нормального функционирования тканей и органов; 3) увеличение вероятности смерти, или старение. При этом хронологическое старение свойственно очень многим одноклеточным организмам (бактерии, микоплазмы, дрожжи и др.). Это открывает простор для изучения эволюционных аспектов возникновения старения у живых организмов.

Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ.

УЛЬТРАЗВУКОВОЙ НЕИНВАЗИВНЫЙ МОНИТОРИНГ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИЛАКТИДА В ПРОЦЕССЕ ИХ СОЗРЕВАНИЯ

Храмцова Е.А.[1*], Петронюк Ю.С.[1], Антипова К.Г.[2], Шариков Р.В.[2], Богаченков А.Н.[1], Малахов С.Н.[2], Бедник Д.Ю.[3], Дмитряков П.В.[2], Григорьев Т.Е.[2,4]

[1] Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН
119334, Москва, ул. Косыгина, д. 4
[2] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1
[3] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9
[4] Российский технологический университет, Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова
119571, Москва, пр-т Вернадского, д. 86

*e-mail: alyonushk@gmail.com

Ключевые слова: тканеинженерные конструкции, акустическая микроскопия, нетканые матриксы, полилактид, хитозан

Для создания 3D-матриксов, имитирующих микроокружение клеток, необходимы методы оценки ТИК в процессе созревания. Сканирующая импульсная акустическая микроскопия (СИАМ) позволяет неинвазивно визуализировать внутреннюю структуру, геометрию и измерять упругие свойства матриксов *in vitro*. В данной работе СИАМ был применен для мониторинга эволюции нетканых матриксов из поли-L-лактида (ПЛЛА) и композитов ПЛЛА/хитозан в процессе инкубации с фибробластами.

ПЛЛА матриксы изготавливали методом электроформования, часть из них модифицировали 0.5% раствором хитозана. ТИК формировали засевом первичных дермальных фибробластов крыс. Исследование проводилось на микроскопе СИАМ-2017, параллельно оценивали пролиферацию клеток (ССК-8).

Показано, что в отличие от нетканого матрикса композит увеличивается по толщине на 1/3 при набухании. Скорость звука в ПЛЛА (1521 м/с) была близка к скорости в ДМЕМ (1509 м/с) из-за высокой пористости (92,5%). Модификация хитозаном повышала скорость звука до 1524 м/с, что коррелировало с увеличением жёсткости композита. После засева клетками на -й день скорость звука в обоих типах ТИК возрастала на 4,5 м/с и одинаково увеличивалась толщина, что подтверждает их адгезию и начальную пролиферацию. К 17 дню в композите скорость звука снижалась до 1521 м/с из-за деградации хитозана. Интегральное затухание было выше в ПЛЛА (1,7 дБ/мм) по сравнению с ПЛЛА/хитозан (1,2 дБ/мм), после посева эти значения приблизились к 1,1 дБ/мм. В ПЛЛА интегральное затухание росло по мере созревания ТИК, в ПЛЛА/хитозан поведение этого параметра было нелинейным, что отражало два процесса: деградацию хитозана и ремоделирование внеклеточного матрикса. Наклон частотной зависимости затухания коррелировал с интегральным затуханием. Данные ССК-8 показали менее активную пролиферацию на композите (сниженная пористость), но к 17-му дню интенсивность роста на нём сохранялась за счет новых путей миграции по мере деградации хитозана.

Установлено, что СИАМ — чувствительный метод, который открывает перспективы создания систем неразрушающего контроля созревания ТИК для тканевой инженерии и регенеративной медицины.

Работа выполнена в рамках государственного задания ИБХФ РАН (1220414-00112-8). Матриксы изготовлены в рамках государственного задания НИЦ «Курчатовский институт».

ДИНАМИКА ЗАКРЫТИЯ ПОВЕРХНОСТИ РАНЫ ПРИ ВВЕДЕНИИ МАКРОФАГОВ NR8383

Хузяхметов Р.З.*, Кананыхина Е.Ю., Ельчанинов А.В.

Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2

*e-mail: rafailko1@yandex.ru

Ключевые слова: кожа, повреждение тканей, воспаление, кожная регенерация, макрофаги

Изучение роли макрофагов в заживлении кожи особенно актуально, поскольку нарушение их функций может приводить к различным патологическим процессам: от избыточного рубцевания до хронически незаживающих ран. Понимание этих механизмов необходимо для разработки более эффективных методов лечения кожных повреждений. На модели полнослойной эксцизионной круглой раны диаметром 16 мм на спине крыс Vistar была оценена динамика закрытия раневой поверхности при внутридермальном введении линии макрофагов NR8383 в околораневую область. Введение клеток производили с помощью инсулинового шприца дважды: сразу после иссечения лоскута и на 3-й день заживления, по 500 тысяч на одно животное, весь объем распределяли на 5 равноудаленных точках. В контрольной группе сравнения введения не происходило. Фотографирование областей заживления проводили на 0 (сразу после операции), 3, 7, 14 и 30-е сутки, на уровне раны ставили линейку для корректного последующего измерения. Статистически значимые различия в площади раны обнаружены только на 7-е сутки заживления: в группе с введением NR8383 она в 2 раза больше, чем в контрольной (0,89 ± 0,1 и 0,44 ± 0,1 см^2 соответственно, p = 0,006). Таким образом, после введения двух доз макрофагов наблюдали временное замедление скорости закрытия раны. Исследование дает почву для дальнейшего изучения: влияние макрофагов на воспалительный профиль в ране, а также на состав образовавшегося регенерата.

Работа поддержана государственным заданием 1025031800106-1-2.6.2.

РЕГЕНЕРАЦИЯ КОНЧИКА ПАЛЬЦА СОПРОВОЖДАЕТСЯ ФОРМИРОВАНИЕМ ДВУХ БЛАСТЕМ С РАЗЛИЧНЫМ КРОВОСНАБЖЕНИЕМ И ИННЕРВАЦИЕЙ

Цветков Р.И.[1,2]*, Хандохин М.М.[1], Раднаева А.В.[1,2], Попов В.С.[2], Шилова А.А.[2], Макаревич П.И.[1,2], Еремичев Р.Ю.[1,2]

[1] Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10

[2] Факультет фундаментальной медицины,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1

*e-mail: tsvetcovRI@my.msu.ru

Ключевые слова: регенерация кончика пальца, иннервация, ангиогенез, лимфангиогенез, стромальные клетки

Регенерация кончика пальца мыши является классической моделью эпиморфной регенерации у млекопитающих. Однако полноценное изучение динамики структурных изменений, происходящих в ходе данного процесса ограничено. Маленькие размеры, сложная организация объекта и наличие костной ткани ведут к тому, что даже при качественном выполнении гистологической техники информацию удается получить только из одной плоскости. Изучение регенерации на уровне трехмерной реконструкции может дать принципиально новые знания и понимание динамики происходящих процессов.

Целью данной работы было исследование пространственно-временной динамики иннервации, ангиогенеза, лимфангиогенеза в процессе регенерации кончика пальца мыши.

В работе использовали мышей линий C57/BL6. После ампутации дистальной части кончика пальца изменения оценивали в динамике: контроль, 7, 10, 14, 28 и 42 дня. Анализ структурных изменений проводили методами флюоресцентной микроскопии плоскостного освещения с использованием иммуногистофлуоресцентного мечения (CD31, PGP9.5, LYVE1, EpCAM и GFP).

Мы обнаружили, что уже к 7-му дню длина дистальной фаланги восстанавливалась за счет мягких тканей, растущих из сохраненных частей кончика пальца. Также мы обнаружили, что параллельно к 7–10 суткам после повреждения формируется еще один центр роста в области проксимального гипонихия, который мы назвали нижней бластемой. Она представляла собой скопление ядер, которое формировало бугорок, имеющий отделенное от верхней бластемы кровоснабжение и иннервацию. Интересно, что дистальная область регенерирующего гипонихия, расположенного за нижней бластемой, снабжалась нервными волокнами и кровеносными сосудами, берущими начало из костного мозга, что нехарактерно для неповрежденного пальца. На более поздних стадиях они замещались нервами и кровеносными сосудами, прорастающими из нижней бластемы. Этот процесс сопровождался ростом лимфатических сосудов через нижнюю бластему в направлении верхней, которых в ней до этого момента не обнаруживалось.

Таким образом, в регенерацию дистальной фаланги вовлечены два морфологически раздельных компартмента бластемы, обладающих различной динамикой иннервации и лимфангиогенеза.

Работа выполнена при поддержке РНФ, грант № 24-15-00165.

РАЗЛИЧИЯ СУДЬБЫ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ РЕГЕНЕРАЦИИ И НЕРЕГЕНЕРАТИВНОМ ЗАЖИВЛЕНИИ КОНЧИКА ПАЛЬЦА МЫШИ

Цветков Р.И.[1,2]*, Хандохин М.М.[1], Раднаева А.В.[1,2], Попов В.С.[2], Шилова А.А.[2], Макаревич П.И.[1,2], Еремичев Р.Ю.[1,2]

[1] Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10
[2] Факультет фундаментальной медицины,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1
*e-mail: tsvetcovRI@my.msu.ru

Ключевые слова: регенерация кончика пальца, стромальные клетки, Prrx1, генетический трейсинг

Ключевым эффекторным звеном в формировании рубцовой ткани являются стромальные клетки, совершающие фенотипический переход в миофибробласты, однако функции и судьба стромальных клеток при эпиморфной регенерации остаются слабо изученными. Классической моделью, позволяющей исследовать данный вопрос, является ампутация части пальца мыши, в которой изменение степени повреждения приводит к различным исходам. При этом существующие подходы часто ограничены слишком большими различиями объема ампутации, что осложняет интерпретацию результатов.

Для поиска более оптимальных параметров модели мы выполняли ампутации в пяти различных вариантах в пределах третьей фаланги пальца у мышей C57/Bl6. Анализ судьбы стромальных клеток при регенерации и нерегенеративном заживлении выполняли с помощью генетического трейсинга у мышей Prrx1-CreER-GFP x Rosa26-CAG-Confetti. Образцы получали на 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28 и 42-е сутки после ампутации, а анализ проводили методом флюоресцентной микроскопии плоскостного освещения.

Мы определили два наиболее близких уровня ампутации, которые ведут к противоположным исходам. Нерегенеративное заживление воспроизводимо индуцировалось только полной ампутацией ногтя и большей части дистальной фаланги, в то время как для регенерации требовалось сохранение значительной их части. При этом в обоих случаях линия отсечения начиналась с середины подушечки пальца, что обеспечивало сохранение интактного сустава. Промежуточные степени ампутации между описанными выше демонстрировали вариабельные исходы: регенерация, неполная регенерация и нерегенеративное заживление.

Сравнение судьбы Prrx1+ стромальных клеток показало, что при регенерации происходила их клональная экспансия и сохранение в регенерировавших тканях. При нерегенеративном заживлении клетки заполняли зону повреждения к 10-м суткам после ампутации, а к 28-м суткам после повреждения исчезали. Таким образом, потомки Prrx1+ стромальных клеток участвовали в обоих процессах, однако их судьба различалась и, весьма вероятно, определялась свойствами и составом микроокружения, формирующегося в ходе заживления.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 24-15-00165 и с использованием оборудования, приобретенного в рамках Программы развития МГУ.

ВЛИЯНИЕ ЛИОФИЛИЗАТА ПАНТОВ *RANGIFER TARANDUS* НА ГЛУТАТИОН-АССОЦИИРОВАННЫЙ РЕДОКС-ОТВЕТ ПЕРВИЧНЫХ ДЕРМАЛЬНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕЛОВЕКА

Цеомашко Н.Е.[1]*, Нехорошев С.В.[2], Нехорошева А.В.[2], Махкамов Ж.Н.[3], Межлумян Л.Г.[4], Рахимова Ш.Х.[4]

[1] Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр психического здоровья МЗ РУз
111218, Узбекистан, Ташкент, ул. Ором, д. 1
[2] Ханты-Мансийская государственная медицинская академия
628011, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40
[3] Институт фармацевтического образования и исследований
100114, Узбекистан, Ташкент, Юнусабадский р-н, 19-й квартал, д. 46, 48
[4] Институт химии растительных веществ АН РУз
100170, Узбекистан, Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, д. 77
*e-mail: tsne_77@list.ru

Ключевые слова: *Rangifer tarandus*, панты, фибробласты, глутатион, редокс-гомеостаз, регенеративная медицина

Редокс-гомеостаз является важным фактором, определяющим жизнеспособность, метаболическую адаптацию и репаративную активность фибробластов. Целью работы была оценка влияния лиофилизированного порошка пантов северного оленя *Rangifer tarandus* (PYhR) на цитосовместимость и глутатион-ассоциированный редокс-ответ первичных дермальных фибробластов человека.

В эксперименте использовали первичные дермальные фибробласты человека 3–5-го пассажей. Цитосовместимость и MTT-ассоциированную метаболическую активность оценивали после 24–72 ч воздействия PYhR в концентрациях 100, 250 и 500 мкг/мл. Редокс-ответ исследовали после 24-часовой экспозиции PYhR в концентрациях 150, 250 и 500 мкг/мл по флуоресценции дигидроэтидия (DHE) как скрининговому показателю окислительных процессов и монохлорбимана (MCB) как показателю внутриклеточного глутатион-ассоциированного сигнала. Сигналы нормализовали по Hoechst 33342. Положительным контролем окислительного стресса служил 200 мкМ трет-бутилгидропероксид (tBuOOH). Эксперименты выполняли в трёх независимых повторах с тремя техническими репликами; различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

PYhR не оказывал выраженного цитотоксического действия по данным MTT-теста. При 500 мкг/мл относительный MTT-индекс составлял приблизительно 1,2–1,3 через 24 ч и достигал 1,6–1,7 через 48 ч; через 72 ч повышение было менее выраженным. tBuOOH увеличивал DHE-флуоресценцию приблизительно на 11% и снижал MCB-флуоресценцию приблизительно на 6%, подтверждая чувствительность тест-системы. Воздействие PYhR не сопровождалось увеличением DHE-флуоресценции. При 150 и 250 мкг/мл MCB-флуоресценция статистически значимо возрастала приблизительно до 119% от контроля, тогда как при 500 мкг/мл значимого повышения не выявлено.

Полученные данные демонстрируют цитосовместимость PYhR и выявляют ранее не охарактеризованное немонотонное редокс-модулирующее действие на первичные дермальные фибробласты человека. Наиболее выраженное повышение глутатион-ассоциированного сигнала при 150–250 мкг/мл без усиления DHE-сигнала определяет потенциально значимый диапазон концентраций PYhR для клеточных технологий репаративной направленности и разработки биологически активных компонентов регенеративных материалов.

ИНГИБИРОВАНИЕ CAII В КОМБИНАЦИИ С AD5/3D24KISS1 ИНДУЦИРУЕТ ФЕРРОПТОЗ И ПОДАВЛЯЕТ МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ САРКОМЫ ЮИНГА

Цибульников С.В.*, Файзуллина Д.Р., Антошина К.Р., Анискин Д.А., Якушов С.И., Уласов И.В.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8

*e-mail: ser-tsibulnikov@yandex.ru

Ключевые слова: саркома Юинга, CAII, Ad5/3d24KISS1, ферроптоз, KISS1, метастазирование

Рецидивы и метастазирование саркомы Юинга связаны с выработанной устойчивостью опухолевых клеток к стандартной терапии и требуют комбинированных воздействий на механизмы выживания. Целью работы была оценка противоопухолевого действия ингибитора карбоангидразы II совместно с онколитическим аденовирусом Ad5/3d24KISS1, экспрессирующим супрессор метастазирования KISS1.

Исследование выполнено на клеточной линии A673 и первичной культуре ES36. Была проанализирована жизнеспособность, вирусная репликация, клеточный цикл, маркеры регулируемой клеточной гибели и миграция; эффективность и безопасность оценивали на под-кожной и легочной метастатической моделях у мышей nu/nu BALB/c.

Было показано, что одновременное применение ингибитора и Ad5/3d24KISS1 усиливало цитотоксичность на 15–40% по сравнению с отдельным использованием ингибитора и увеличивало долю клеток в subG1 фазе с 21 до 42%. Комбинация повышала экспрессию CTSB и PUMA, снижала уровни FTH1 и LC3B, тогда как ингибиторы каспаз и аутофагии не устраняли цитотоксический эффект. Ферростатин-1 уменьшал вызванную комбинацией цитотоксичность примерно на 38%, а индуктор ферроптоза RSL3 усиливал гибель клеток на 50–70%, что подтверждает ведущую роль ферроптоза. Совместное воздействие подавляло миграцию A673 и ES36 и снижало экспрессию MMP9/MMP14. В легочной модели комбинация задер-живала развитие метастаз у 4 из 6 животных;

число метастатических узлов составило 2,7 ± 1,9 против 5,0 ± 1,1 при воздействии только ингибитора. Морфологических признаков токсического повреждения органов и изменений массы тела не выявлено. Полученные данные обосновывают сочетание ингибирования CAII с Ad5/3d24KISS1 как перспективный способ преодоления резистентности и ограничения метастатического потенциала саркомы Юинга.

ВЛИЯНИЕ PA28αβ НА ПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ СВОЙСТВА ЭМБРИОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК МЫШИ

Цимоха А.С.*, Кригер Д.В., Максимов А.Д., Кузьмин А.А., Аксенов Н.Д., Томилин А.Н.

Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
*e-mail: atsimokha@incras.ru

Ключевые слова: PA28αβ, *Psme1*, протеасома, пролиферация, плюрипотентность, протеостаз

Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) обладают способностью к самообновлению и дифференцировке в клетки различных тканей, что определяет перспективность их применения в клеточной и регенеративной медицине. Контроль пролиферации и поддержание функционального состояния ЭСК являются важными условиями их эффективного и безопасного использования. Одним из ключевых механизмов поддержания клеточного протеостаза является протеасомная деградация белков. Регулятор протеасомы PA28αβ, состоящий из субъединиц PA28α и PA28β, кодируемых генами *Psme1* и *Psme2* соответственно, участвует в регуляции протеолиза, однако его функциональная роль в ЭСК остаётся недостаточно изученной.

В настоящей работе исследовано влияние нокаута гена *Psme1*, кодирующего субъединицу PA28α, на плюрипотентность и пролиферацию ЭСК мыши. Нокаут гена *Psme1* приводил к выраженному снижению активности протеасомных комплексов PA28-20S. При этом экспрессия ключевых маркеров плюрипотентности Oct4 и Nanog существенно не изменялась. Кроме того, клетки сохраняли способность к дифференцировке в производные всех трёх зародышевых листков. Нокаут гена *Psme1* также приводил к снижению пролиферативного потенциала ЭСК мыши без существенного изменения уровня клеточной гибели.

Таким образом, нарушение функции PA28αβ не приводит к потере плюрипотентности ЭСК мыши, но сопровождается снижением их пролиферативного потенциала. Полученные данные свидетельствуют о важной роли PA28αβ-зависимого протеолиза в регуляции пролиферации ЭСК и расширяют представления о функциях регуляторных комплексов протеасомы в стволовых клетках.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ (№ 22-14-00390-П).

МОДЕЛИРОВАНИЕ СТАРЕЮЩЕЙ НИШИ КОСТНОГО МОЗГА НА ОСНОВЕ БЛЕОМИЦИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ СЕНЕСЦЕНЦИИ ПЕРВИЧНОЙ КУЛЬТУРЫ МСК

Цыпилева А.С.[1]*, Шатрова А.Н.[1], Буненков Н.С.[2], Смирнова А.Г.[2], Моисеев И.С.[2], Малашичева А.Б.[1], Докшин П.М.[1]

[1] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8
*e-mail: alinatcypileva@mail.ru

Ключевые слова: МСК, модель старения *in vitro*, иммунофенотипирование, клеточная сенесценция

Мезенхимные стромальные клетки (МСК) костного мозга человека поддерживают гемопоэз, остеогенез и паракринную регуляцию ниши, что определяет их ценность для регенеративной медицины. Использование первичных культур МСК при ограничении числа пассажей и стандартизации условий культивирования позволяет

сохранить нативный профиль, секреторную активность и функциональную пластичность клеток, максимально приближая их к условиям *in vivo*. Ключевой задачей остается моделирование старения костномозговой ниши, при котором МСК утрачивают регенеративный потенциал. Блеомицин-индуцированное клеточное старение воспроизводит ДНК-повреждающий механизм, позволяя создать патофизиологически релевантную модель *in vitro*.

Целью работы является выделение первичной культуры МСК из костного мозга человека, иммунофенотипирование на ранних и поздних пассажах, а также подбор оптимальных условий блеомицин-индуцированного старения для создания модели клеточного старения *in vitro*.

Выделение первичной культуры МСК из аспирата костного мозга проводилось методом центрифугирования в градиенте Ficoll-Paque, после чего фракцию мононуклеарных клеток отмывали и высевали на пластик для селективной адгезии. Для подтверждения сохранения специфического профиля МСК проводили иммунофенотипирование методом проточной цитофлуориметрии (Cytoflex, USA) на 2-м и 9-м пассажах с использованием флуорохром-конъюгированными антител к позитивным (CD90, CD73, CD44, CD105) и негативным (CD34, CD45) маркерам. Сенесценцию индуцировали блеомицином в диапазоне 5–10 мкг/мл. Эффективность оценивали хромогенным окрашиванием на β-галактозидазу (SA-β-Gal, pH 6.0).

Проточная цитометрия подтвердила сохранение нативного иммунофенотипического профиля МСК при длительном культивировании вплоть до 9-го пассажа. Оптимальная концентрация блеомицина для индукции сенесценции составила 5 мкг/мл, при которой наблюдалось повышение доли SA-β-Gal-позитивных клеток без утраты адгезивных свойств.

Таким образом, была получена модель старения для исследования механизмов возрастных нарушений в работе костно-мозговой ниши и тестирования оптимальных регенеративных стратегий.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 26-15-00535 (https://rscf.ru/project/26-15-00535/).

ПЛАСТИЧНОСТЬ ПРИ СТРЕССЕ ОРГАНИЗМА: ИЗМЕНЕНИЯ В СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПОСЛЕ ИНДУЦИРОВАННОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

Черноруцкий М.В.*, Белякова М.Б., Костюк Н.В.

Тверской государственный медицинский университет Минздрава России
170100, Тверь, ул. Советская, д. 4

* e-mail: michail1911@mail.ru

Ключевые слова: гиперлипидемия, аутологичные сыворотки, метаболическая память, стромально-васкулярная фракция, адипоциты, жировая ткань

Общеизвестно, что гиперлипидемия является ведущим звеном патогенеза метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. В данной работе нами впервые продемонстрированы устойчивые изменения в клетках стромально-васкулярной фракции белой жировой ткани в условиях экспериментальной гиперлипидемии (инъекции липидсодержащей эмульсии в течении 21 дня по 1,5 мл/кг). Методом эксплант-культуры с добавлением аутологичных сывороток, собранных в различные сроки гиперлипидемии, нами были получены клетки стромально-васкулярной фракции жировой ткани. Примечательно, что при добавлении сыворотки, собранной на пике гиперлипидемии к фрагментам жировой ткани от контрольных животных, нами не было обнаружено миграции клеток из экспланта. При анализе пролиферативной активности клеток первого пассажа обнаружено, что клетки, полученные от животных с предшествующей гиперлипидемией, размножаются значительно быстрее, чем клетки, полученные от животных без опыта гиперлипидемии во всех аналогичных группах сравнения. Адипогенез в опытной ткани зависел от типа добавляемой сыворотки: подавление при культивировании с сывороткой, собранной на пике гиперлипидемии, и активация при культивировании на сыворотке, собранной через 45 дней после формирования экспериментальной гиперлипидемии, тогда как в ткани, полученной от контрольного животного, липогенез не изменялся под действием индукции на адипогенез (инсулин (5 мкг/мл), дексаметазон (1 мкмоль/л), изобутилметилксантин (500 мкмоль/л)).

На основании проведенного исследования впервые показано, что метаболические изменения, вызванные модельной гиперлипидемией, формируют долгосрочные изменения в стромально-васкулярной фракции жировой ткани. Функциональный ответ клеток жировой ткани при этом в значительной степени зависит от предшествующего метаболического опыта, а не от текущих (настоящих) метаболических условий в среде культивирования.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ВЛИЯНИЕ ФИЗИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ СИГНАЛОВ ПОВЕРХНОСТИ МАТРИЦ НА ОСНОВЕ ПОЛИ-ε-КАПРОЛАКТОНА НА ПОВЕДЕНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Чабина А.С.[1]*, Богданова Д.Н.[1], Кригер Д.В.[1], Нащекин А.В.[2], Темников О.В.[2], Просалов Н.Д.[2], Нащекина Ю.А.[2]

[1] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
[2] Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН
194021, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 26
*e-mail: chabina-alina@yandex.ru

Ключевые слова: поли-ε-капролактон, МСК, топография, химическая модификация, композиты, тканевая инженерия

Поли-ε-капролактон (ПКЛ) — полимер, активно используемый в составе тканеинженерных конструкций, однако его применимость ограничена гидрофобностью и отсутствием функциональных групп на поверхности. Недостатки ПКЛ устраняют с помощью проведения различных модификаций, которые позволяют целенаправленно изменять как химический состав поверхности (введение гидрофильных групп, повышение смачиваемости), так и ее физическую топографию (шероховатость, размер сферолитов, распределение пор), что в совокупности определяет характер взаимодействия с клетками. Таким образом, целью настоящей работы являлось комплексное изучение влияния физических и химических сигналов поверхности матриц на основе ПКЛ при варьировании условий получения и модификаций на адгезию, пролиферацию, миграцию и морфологию мезенхимальных стромальных клеток (МСК), а также установление зависимостей, позволяющих направленно регулировать клеточный ответ для создания матриц с заданными свойствами. Для этого получали матрицы из чистого ПКЛ (варьирование объёма нанесения, концентрации, температуры испарения) с модификацией аргинином и без, а также композиты ПКЛ/ПЭГ с молекулярной массой 1–15 кДа и концевыми группами $–NH_2$ и –OH. Физические параметры оценивали методами микроскопии (АСМ, СЭМ, поляризационная) и одноосного растяжения, а химические — ИК-спектроскопией, спектрофотометрией, краевым углом смачивания и флуоресцентной микроскопией. Поведение МСК на поверхностях оценивали через 2–72 часа культивирования с помощью конфокальной микроскопии, а также методом трекинга одиночных клеток в течение 24 или 48 часов. Установлено, что физические сигналы определяют раннюю адгезию и морфологию, тогда как химический состав и гидрофильность критичны для долгосрочной пролиферации и миграции. Введение аминогрупп улучшает адгезию, но при избытке ингибирует пролиферацию. Корреляционный анализ и анализ главных компонент позволили связать физико-химические сигналы с клеточным ответом. Наиболее сбалансированный комплекс сигналов, обеспечивающий эффективное взаимодействие с МСК, выявлен на матрицах ПКЛ/ПЭГ 6 кДа. Таким образом, направленное регулирование свойств поверхности ПКЛ открывает путь к созданию матриц с заданным поведением МСК.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 21-74-20120-П).

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БИОСОВМЕСТИМОСТИ ЭМБОЛИЗИРУЮЩИХ СПИРАЛЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ПОЛИМЕРНЫМИ ВОЛОКНАМИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ

Чепелева Е.В.*, Докучаева А.А., Вавер А.А., Владимиров С.В., Бородин В.П., Козырь К.В., Бадоян А.Г., Баранов А.А., Махмудов М.А., Крестьянинов О.В.

Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина
630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15
*e-mail: e_chepeleva@meshalkin.ru

Ключевые слова: эмболизирующие спирали, полимерные волокна, биосовместимость, животная модель

Эндоваскулярная эмболизация является одним из основных методов лечения широкого спектра сосудистых заболеваний, включая острые кровотечения, аневризмы, артериовенозные мальформации и онкологические процессы. Несмотря на наличие большого количества зарубежных эмболизационных материалов, на российском рынке по-прежнему отсутствуют отечественные эмболизирующие спирали, что создает значительную зависимость от импорта и ограничивает доступность эффективного лечения. В связи с этим разработка и внедрение собственной технологии производства спиралей является актуальной задачей.

В ходе работы было изготовлено 6 групп спиралей, отличающихся типом полимерных волокон, закрепленных на металлическом каркасе из нержавеющей стали. Контрольную группу составили спирали без волокон; экспериментальные группы включали образцы с волокнами из шелка, полигликолид-ко-лактида, полипропилена, полиэстера и рентгеноконтрастными волокнами на основе поливинилхлорида с добавлением сульфата бария.

Для оценки биосовместимости использовали модель подкожной имплантации у крыс линии Wistar. Срок наблюдения составил 30 суток, после чего животных выводили из эксперимента и проводили аутопсию с извлечением имплантатов и окружающих тканей для гистологического исследования с окраской гематоксилин-эозином.

Проведенный гистологический анализ позволил оценить выраженность воспалительной реакции, степень фиброзирования, васкуляризацию и деградацию волокон. По предварительным данным, спирали с волокнами из шелка и полиэстера продемонстрировали наименьшую воспалительную реакцию и лучшую интеграцию с окружающими тканями, что позволяет рассматривать эти модификации как наиболее перспективные для дальнейших исследований.

В заключение, результаты данного этапа позволят отобрать наиболее безопасные и эффективные модификации спиралей для дальнейшего изучения в сосудистом русле крупных животных. Создание отечественного эмболизационного материала имеет высокую практическую значимость, способствует решению проблемы импортозамещения и повышению доступности высокотехнологичной медицинской помощи в России.

Работа выполнена при поддержке РНФ (проект № 25-15-00480).

РАЗРАБОТКА ЛЕНТИВИРУСНОГО ВЕКТОРА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕГО ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ПРИЖИВАЕМОСТИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК БЕЗ ПРОЦЕДУРЫ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ В КОНТЕКСТЕ ГЕНОТЕРАПИИ ВИЧ

Червякова Я.В.*, Масленникова А.К.Ю.

Лаборатория генетических технологий, Институт биологии гена РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 34/5

*e-mail: chervyakovayaroslava@gmail.com

Ключевые слова: ГСК, генотерапия ВИЧ, хоуминг, кондиционирование, индуцибельная экспрессия, CXCR4

Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) являются перспективной мишенью для генотерапии ВИЧ и гематологических заболеваний. Ключевым препятствием на пути к клиническому применению является необходимость обеспечения конкурентного преимущества приживаемости модифицированных ГСК перед немодифицированными для отказа от использования кондиционирования.

Известно, что оверэкспрессия хемокинового рецептора CXCR4 усиливает миграцию ГСК в костномозговую нишу за счёт повышения чувствительности к SDF-1α, что улучшает их приживляемость. Однако постоянная оверэкспрессия CXCR4 нежелательна из-за онкогенного потенциала и способности индуцировать нейтропению, что делает актуальным создание систем с временной активацией CXCR4. В настоящем исследовании мы разработали генетические конструкции для оверэкспрессии CXCR4 под индуцибельным промотором Tet-On® 3G в комбинации с конститутивной экспрессией GPI-заякоренного C-пептида MT-C34, который блокирует слияние вирусной и клеточной мембран, защищая модифицированные клетки от инфицирования ВИЧ. Функциональное тестирование проводили на Т-лимфобластной линии CCRF-CEM/R5 со стабильной экзогенной экспрессией CCR5, что позволяет оценивать как CXCR4-зависимый хемотаксис, так и чувствительность к R5- и X4-тропным штаммам ВИЧ. Добавление доксициклина в культуральную среду значимо повышало уровень CXCR4 на поверхности клеток и усиливало их SDF-1α-опосредованную миграционную активность *in vitro*. Базальная активность трансактиватора Tet-On® 3G в отсутствие индуктора и конститутивная экспрессия MT-C34 не влияли на жизнеспособность клеток и эффективность их миграции. Инфекционные тесты подтвердили тропизмо-независимую защиту от проникновения ВИЧ.

Таким образом, предложенная стратегия позволяет временно усиливать хоуминг ГСК, одновременно обеспечивая надёжную тропизмо-независимую защиту клеток от инфицирования ВИЧ.

Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 075-15-2025-475.

МНОГОЯДЕРНЫЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ: ОСЛАБЛЕНИЕ НЕГАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ NF-κB КАК МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ФЕНОТИПА

Чередниченко В.Р.[1*], Киселева Д.Г.[1], Хованцева У.С.[1], Фотин Д.П.[2], Зиганшин Р.Х.[3], Маркин А.М.[1]

[1] Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
119435, Москва, Абрикосовский пер., д. 2
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1
[3] Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН
117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, корп. 1

*e-mail: cherednichenko_vadim@bk.ru

Ключевые слова: многоядерные эндотелиальные клетки, NF-κB, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция

Многоядерные эндотелиальные клетки (МЭК) — субпопуляция клеток, ассоциирована с возрастом, локальным воспалением и атеросклерозом. Молекулярные механизмы провоспалительной активации МЭК остаются не изученными. Целью работы стала характеристика механизмов провоспалительной активации МЭК на транскриптомном и секреторном уровнях.

МЭК получали методом ПЭГ-индуцированного слияния клеток EA.hy926 или HUVEC. Транскриптомный анализ проводили методом РНК-секвенирования с последующим анализом обогащения наборов генов (GSEA), секреторный профиль клеток методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией.

По данным GSEA, провоспалительный фенотип МЭК ассоциирован не с гиперактивацией сигнального пути NF-κB, а со снижением активности пути его негативной регуляции (снижение экспрессии NFKBIA, TNFAIP3 и CYLD). Это согласуется с изменениями секретома. Снижение секреции белков с противовоспалительными и цитопротективными свойствами: кластерина, цистатина C, фибулина-3, мультимерина-2, MFGE8 и MMP2.

Провоспалительная активация МЭК реализуется через ослабление эндогенных механизмов торможения NF-κB, сопровождающееся согласованным снижением секреции противовоспалительных и цитопротективных белков. Таким образом МЭК характеризуются снижением регенеративного потенциала эндотелия при старении и хронической патологии сосудистой стенки.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (НИОКТР № 126031018590-4).

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ НИШИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Черкашенко В.Н.[1*], Антонов К.Н.[2], Мехтиев А.Р.[1]

[1] Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8
[2] Московский государственный гниверситет имени М.В. Ломоносова, факультет вычислительной математики и кибернетики
119991, ГСП-1, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 52, 2-й учебный корпус

*e-mail: cherkashenko_vn@niiopp.ru

Ключевые слова: ниша стволовых клеток, тканевый гомеостаз, экзосомы, сигнальные пути

Ниша стволовых клеток представляет собой многоуровневую систему, в которой самообновление, дифференцировка и сохранение функционального резерва определяются взаимодействием клеток, сигнальных путей, внеклеточного матрикса и стрессовых факторов. Для анализа динамики ниши и механизмов перехода к дисфункциональным состояниям необходимо математическое моделирование.

Целью работы было создание нелинейной модели ниши стволовых клеток в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений для исследования гомеостаза, устойчивости и регуляторных переходов.

Разработана 33-мерная ОДУ-модель, объединяющая четыре взаимосвязанных компартмента: клеточный, экзосомальный, регуляторный и внеклеточно-матриксный. Клеточный компартмент включает стволовые, мезенхимальные, эндотелиальные, перицитарные, иммунные, нейрональные и остеогенные клетки; экзосомальный — внеклеточные везикулы соответствующих источников. Регуляторный уровень описывает сигнальные оси Wnt, Notch, BMP/TGF-β, Hedgehog, YAP/TAZ, Integrin/FAK, SCF/c-Kit, CXCL12/CXCR4 и VEGF, а также влияние цитокинов, гипоксии и активных форм кислорода. Матриксный компартмент учитывает массу и состав внеклеточного матрикса, его жёсткость и ремоделирование. Динамика стволовых клеток задана логистическим ростом, модулируемым Wnt, Notch, SCF/c-Kit и суммарным экзосомным воздействием. BMP/TGF-β, Hedgehog, воспалительные цитокины и ROS усиливают дифференцировку и клеточные потери. Модель включает клеточно-экзосомные, сигнальные, матриксно-механические и стрессовые обратные связи.

Созданная модель предназначена для *in silico* анализа устойчивых состояний ниши, выявления критических регуляторных звеньев и сравнения эффектов модуляции сигнальных осей, гипоксии, окислительного стресса, жёсткости матрикса и экзосом различного происхождения. После калибровки по экспериментальным данным она может использоваться для планирования доклинических регенеративных стратегий.

Данная работа была выполнена в рамках темы государственного задания № FGFU-2025-0011.

ДИНАМИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ГОМЕОСТАЗА И ФИБРОЗА КОЖИ

Черкашенко В.Н.[1]*, Антонов К.Н.[2], Смирнов С.Н.[2]

[1] Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет Вычислительной Математики и Кибернетики
119991, ГСП-1, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 52, 2-й учебный корпус

*e-mail: cherkashenko_vn@niiopp.ru

Ключевые слова: тканевый гомеостаз, мультистабильность, устойчивые состояния, фиброз, регенерация кожи

Тканевый гомеостаз кожи — динамически поддерживаемое равновесие эпителиальных, дермальных, воспалительных, регенеративных и профибротических процессов. Его нарушение ведёт к хроническим ранам, фиброзному ремоделированию и снижению регенеративного потенциала. Интеграция этих механизмов в единую многомерную динамическую модель остаётся сложной методологической задачей, требующей учёта локальной устойчивости равновесий, структуры бассейнов притяжения, переходных областей и мультистабильности.

Целью работы было построение и численное исследование агрегированной нелинейной модели тканевого гомеостаза кожи в виде системы ОДУ, воспроизводящей устойчивые режимы и переходы между ними. Задачи включают формализацию контуров эпидермального обновления, дермального фибробластно-матриксного уровня, повреждения и воспаления, регенерации, профиброза и ниши стволовых клеток; калибровку по физиологическому гомеостазу; анализ локальной и структурной устойчивости; моделирование ансамблей траекторий и кластеризацию состояний.

Была создана 13-мерная модель, которая демонстрирует три терминальных режима: гомеостатический, фиброзный и деградационный/коллапсный. Каждый соответствует устойчивой организационной форме ткани и собственному бассейну притяжения. Численные эксперименты при вариации параметров и начальных условий выявили области фазового пространства, из которых система возвращается к гомеостазу, переходит в фиброз или утрачивает регенеративный ресурс. Для визуализации многомерной динамики использованы самоорганизующиеся карты Кохонена и ориентированный граф переходов между типичными состояниями.

Нормальный гомеостаз кожи следует рассматривать как устойчивый динамический режим сложной системы, соседствующий с патологическими аттракторами. Структура бассейнов притяжения и переходных областей указывает на высокую чувствительность исхода к малым изменениям начальных состояний и параметров, что согласуется с клинической вариабельностью заживления ран и формирования фиброза. Предложенный подход применим и к другим задачам регенеративной медицины и системной биологии.

Данная работа была выполнена в рамках темы государственного задания № FGFU-2025-0011.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМЕРНЫЕ ИМПЛАНТЫ С ТРАНСГЕНАМИ КАК ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ АДГЕЗИРУЮЩИХ КЛЕТОК

Черноносова В.С.*, Скороходова Е.В., Дмитриенко Е.В., Курусь Н.Н., Лактионов П.П.

Институт химической биологии и фундаментальной медицины им. Д.Г. Кнорре СО РАН
630090, Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, д. 8

*e-mail: vera_mal@1bio.ru

Ключевые слова: электроспиннинг, синтетические полимеры, биополимеры, кинетика высвобождения, плазмидная ДНК

Повышение биосовместимости имплантируемых медизделий за счет формирования на их поверхности клеточных слоев является одним из подходов тканевой инженерии, который реализуется путем культивирования импланта в биореакторе, что является трудо- и ресурсоемкой и финансово затратной процедурой, регламентируемой ФЗ № 180 и Постановлением Правительства РФ № 384. Для получения таких слоев *in vivo*, после имплантации, мы предлагаем вводить трансгены в биосовместимые материалы, изготовленные из смесей синтетических и природных полимеров методом электроспиннинга (ЭС). Предложены два способа упаковки плазмидной ДНК (пДНК) для ее введения в раствор полимеров: в виде комплексов пДНК с поверхностью кремниевых наночастиц, или формирование комплексов пДНК с метилированным человеческим сывороточным альбумином. По данным метода светового рассеивания, атомно-силовой микроскопии и трансмиссионной электронной микроскопии обнаружено, что пДНК-содержащие комплексы, полученные вышеперечисленными способами, характеризуются размером от 56 до 120 нм и имеют положительный ζ-потенциал (до + 38,2 mV).

Методом ЭС были получены пДНК-содержащие материалы на основе смесей поликапролактона и 3-х разных полиуретанов с человеческим альбумином, исследованы их свойства. Данные о высвобождении пДНК из материалов в течение месяца показали, что выбор основного синтетического полимера и способ упаковки пДНК влияют на скорость высвобождения пДНК из материалов. При этом за 1 месяц высвобождается не более 30% пДНК из материала, т.е. материалы пригодны для длительной доставки ДНК в клетки. При помощи количественной ПЦР и флуоресцентной микроскопии показано, что фибробласты, культивируемые на пДНК-содержащихся материалах, накапливают и продуцируют упакованные в материалы трансгены. Таким образом, обработана база для *in vivo* трансфекции клеток на поверхности имплантов с целью повышения биосовместимости тканеинженерных изделий.

Исследование поддержано в рамках госзадания ИХБФМ СО РАН № 125012300656-5.

ИЗГОТОВЛЕНИЕ ИМПЛАНТОВ С ЛЕКАРСТВАМИ И ТРАНСГЕНАМИ — СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К БИОИНТЕГРАЦИИ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ МЕДИЗДЕЛИЙ

Черноносова В.С.*, Назаркина Ж.К., Степанова А.О., Скороходова Е.В., Кузнецов К.А., Попова В.К., Лактионов П.П.

Институт химической биологии и фундаментальной медицины им. Д.Г. Кнорре СО РАН
630090, Новосибирск, пр-т Академика Лаврентьева, д. 8

*e-mail: vera_mal@1bio.ru

Ключевые слова: электроспиннинг, синтетические полимеры, лекарство, кинетика высвобождения, плазмидная ДНК

Имплантация медизделия (МИ) подразумевает хирургическое вмешательство, т.е. нарушение сформированной структуры ткани(ей) и неизбежную индукцию воспаления. Острое воспаление может быть купировано лекарственными препаратами, а хроническое — заселением поверхности клетками, обеспечивающими её биосовместимость. Действительно, обычной стратегией является системный прием лекарственных препаратов,

а для формирования слоя клеток, перебирают биосовместимые полимеры/структуры, и/или заселяют МИ клетками в биореакторах. При этом практически реализуемые рациональные варианты ингибирования воспаления остаются актуальными.

Мы предлагаем использовать волокнистые материалы, изготовленные методом электроспиннинга (ЭС), в состав которых на стадии изготовления введены лекарственные препараты и/или генетические конструкции. Такой подход позволяет изготовить имплантируемые МИ, которые длительно высвобождают упакованные в них молекулы. Пролонгированное локальное высвобождение низкомолекулярных лекарств позволяет отказаться от системного приема препаратов и в десятки или сотни раз снизить расход препаратов/лекарственную нагрузку, а трансгенез адгезирующих к поверхности имплантов клеток позволяет стимулировать трансдифференцировку клеток в требуемом направлении и/или стимулировать локальную экспрессию требуемых ростовых факторов, иммуномодуляторов и т.д.

С использованием меченых тритием паклитакселя, диклофенака, сиролимуса были отработаны протоколы изготовления методом ЭС материалов, длительно высвобождающих эти препараты. Показано, что такие материалы могут быть эффективны в качестве покрытий сосудистых стентов. Разработана методология получения ДНК-содержащих материалов, продемонстрировано, что адгезирующие клетки трансфецируются при контакте с такими материалами и продуцируют трансгенные белки. Таким образом предложены новые варианты материалов, которые могут быть использованы в тканевой инженерии.

Исследование поддержано в рамках госзадания ИХБФМ СО РАН № 125012300656-5.

SCMOSES: УНИВЕРСАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ПОЛНОГО ЦИКЛА АНАЛИЗА SCRNA-SEQ ДАННЫХ

Чечехин В.И.*, Чечехина Е.С., Лалетин В.А., Гамзиков А.Я.

Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10

*e-mail: v-chech@mail.ru

Ключевые слова: scRNA-seq, scParadise, обновление жировой ткани, инсулинома, биоинформатика

Современные биомедицинские исследования все чаще опираются на секвенирование РНК одиночных клеток (scRNA-seq), что приводит к быстрому накоплению транскриптомных данных. Однако прямой совместный анализ независимых датасетов остается сложной задачей из-за выраженных батч-эффектов, вызванных различиями в технологиях scRNA-seq, вариантах секвенирования и методах обработки данных.

Сравнительный анализ множества созданных на сегодня методов интеграции (коррекции батч-эффектов) показал, что их эффективность нестабильна и сильно зависит от конкретного датасета. Для решения этой проблемы мы разработали инструмент scMoses и провели его сравнение с другими методами интеграции с помощью 15 независимых датасетов. Мы показали, что scMoses оказался единственным методом, который воспроизводимо интегрировал все датасеты.

Чтобы продемонстрировать биологическую применимость метода, мы использовали scMoses для изучения механизмов обновления жировой ткани. Поскольку адипогенная дифференцировка клеток-предшественников адипоцитов (APCs) представляет собой медленный инсулин-зависимый процесс, в качестве *in vivo* модели ускоренной дифференцировки мы использовали жировую ткань пациентов с инсулиномой — инсулин-секретирующей опухолью поджелудочной железы.

С помощью модели scMoses мы провели интеграцию и аннотацию клеточных типов в scRNA-seq данных висцеральной и подкожной жировой ткани пациентов с инсулиномой и здоровых добровольцев. Далее модель scMoses была использована для GSEA с помощью сравнительной оценки значимости генов между клетками пациентов с инсулиномой и здоровых добровольцев. Используя наш метод, мы показали активацию адипогенной программы в APCs как висцеральной, так и подкожной жировой ткани пациентов с инсулиномой. При этом стандартный GSEA на основе общепринятых дифференциально экспрессированных генов (DEGs) не выявил изменений активности адипогенной программы в APCs. Используя *in vitro* методы адипогенной дифференцировки APCs мы подтвердили наблюдаемые с помощью scMoses результаты.

scMoses также поддерживает устранение шума, деконволюцию данных пространственной транскриптомики, а также реконструкцию генных регуляторных сетей и траекторий дифференцировки, что делает его универсальным методом для полного цикла анализа данных scRNA-seq.

Работа поддержана грантом РНФ № 25-75-30005.

SENAI: ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ПРИЖИЗНЕННОЙ ДЕТЕКЦИИ СЕНЕСЦЕНТНОСТИ НА УРОВНЕ ЕДИНИЧНЫХ КЛЕТОК

Чечехина Е.С.[1]*, Андрушкин М.А.[2], Каменков С.С.[1], Солопов М.В.[3], Волошин Н.С.[1], Чечехин В.И.[1]

[1] Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119234, Москва, Ломоносовский пр-к, д. 27, корп. 10
[2] МФТИ – Московский физико-технический институт
117303, Москва, Керченская ул., д. 1а, корп. 1
[3] Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака
283045, Донецк, Ленинский пр-т, д. 47

*e-mail: voynovaes@my.msu.ru

Ключевые слова: клеточное старение, SA-β-Gal, SAHF, микроскопия, компьютерное зрение

Клеточное старение (сенесцентность) является ключевой причиной нарушения функционирования тканей и развития возраст-ассоциированных патологий. Клеточное старение традиционно детектируется по экспрессии ряда маркеров, таких как бета-галактозидаза, ассоциированная со старением (SA-β-Gal), p16/p21, γ-H2AX. Все эти методы требуют фиксации клеток, что делает невозможным дальнейшее прижизненное изучение функций клеток. В связи с этим нами был разработан инструмент SenAI для прижизненной детекции сенесцентных клеток с помощью алгоритмов машинного обучения.

Для формирования датасета обучения живые клетки сначала снимали на микроскопе с сохранением координат. Затем культуру фиксировали и окрашивали на активность SA-β-Gal и флуоресцентным красителем DAPI для визуализации ядер. После этого проводили повторную съемку в сохраненных координатах. Визуализировали окрашивание ядер и активность SA-β-Gal, что позволяло сопоставить морфологию каждой живой клетки с ее итоговым статусом (сенесцентная или нет).

Из канала DAPI сегментировали ядра, для которых ML-методом извлекали морфологические и текстурные признаки с последующей кластеризацией. Выбор именно этого канала обусловлен тем, что при сенесцентности хроматин реорганизуется с образованием сенесцентно-ассоциированных гетерохроматиновых фокусов (SAHF) — плотных участков конденсированного хроматина, различимых по интенсивности и текстуре DAPI-окрашивания. Наложение интенсивности окрашивания SA-β-Gal на кластеризацию позволило выделить кластер ядер сенесцентных клеток, решая проблему нестабильности окраски и субъективности отбора. Каждой клетке присваивали метку: дважды позитивная (SA-β-Gal и кластер), позитивная только по кластеризации, либо негативная. Полученные метки использовали для обучения сверточной нейронной сети SenAI на изображениях живых клеток.

Модель SenAI позволяет предсказывать сенесцентный статус отдельной клетки по ее морфологии на светлопольном изображении без использования красителей и фиксации клеток. Это открывает возможность мониторинга старения клеток в реальном времени. Такой подход также позволяет изучать индивидуальные свойства молодых и сенесцентных клеток внутри гетерогенной культуры.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 25-75-30005.

ЭФФЕКТЫ КОМБИНАЦИИ СЕРОТОНИНА И МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА В ЗАЖИВЛЕНИИ РАН КОЖИ И В КУЛЬТУРАХ ДЕРМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Чибирова Т.Т.[1]*, Кокаев Р.И.[1], Скупневский С.В.[2], Ислаев А.А.[1], Кокаев Г.С.[1]

[1] Институт биомедицинских исследований — филиал Федерального научного центра
«Владикавказский научный центр Российской академии наук»
363110, с. Михайловское, ул. Вильямса, д. 1
[2] Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова
362025, Владикавказ, ул. Ватутина, д. 44-46

*e-mail: Tamaramerdenova@mail.ru

Ключевые слова: серотонин, фибробласты, мононуклеарные клетки пуповинно-плацентарной крови, регенерация

Заживление кожных ран представляет собой сложный многоэтапный процесс, перспективным направлением в терапии которого является использование клеточных технологий и биологически активных веществ, способных одновременно воздействовать на ключевые звенья репаративного процесса. Мононуклеарные клетки пуповинно-плацентарной крови (МКПК) человека обладают выраженным регенеративным и иммуномодулирующим потенциалом и рассматриваются как перспективный клеточный ресурс для стимуляции восстановления повреждённых тканей. В свою очередь, серотонин является биологически активным медиатором, участвующим в регуляции воспалительного ответа, клеточной пролиферации, ангиогенеза и процессов репарации. В связи с этим нами проведено исследование комбинированного применения серотонина и МКПК для усиления процессов заживления кожных ран.

Исследование проводилось на крысах линии Wistar и на первичных культурах фибробластов кожи и мезенхимальных стромальных клетках подкожно-жировой клетчатки (МСК ПЖК), получаемых от крыс линии Wistar. Влияние комбинации серотонина и МКПК в эксперименте *in vivo* привело к полной эпителизация дефекта на 5-е сутки. Гематологические исследования выявили достоверное повышение уровня лимфоцитов ($p = 0,01$). Фагоцитарное число достоверно увеличилось с 1,6 до 1,8 у.е. ($p < 0,05$). Микробиологический анализ ран показал выраженное подавление патогенной микрофлоры. Гистологически подтверждено восстановление правильной архитектоники дермы, наличие неоангиогенеза, формирование зачатков волос и сальных желез, а также полное отсутствие эпидермального дефекта. В *in vitro* эксперименте мы получили подтверждение ряда позитивных эффектов комбинации серотонина и МКПК. Так, было отмечено повышение пролиферативной активности фибробластов и МСК кожи и ПЖК ($p < 0,001$). Изучение миграционной активности методом «царапины» показало повышение условной скорости миграции клеток в каждом типе культур клеток. Изучение активности митохондрий с помощью потенциал зависимого красителя Rhodamin 6G показало повышение относительной доли митохондрий с высоким энергетическим потенциалом в группе с добавлением комбинации серотонина и МКПК по сравнению с контрольной, что указывает на их положительное влияние как на фибробласты дермы ($p = 0,0000044$), так и на МСК ПЖК

РЕЦЕПТОРНЫЙ ПРОФИЛЬ КЛЕТОК БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО ЛАВАЖА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОМ ЛЕГОЧНОМ ФИБРОЗЕ

Чистоедов В.М.[1*], Белова Ю.И.[1,2,3], Зубарева Т.С.[2,4]

[1] Отдел трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2–4
[2] Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии
197110, Санкт-Петербург, пр-т Динамо, д. 3
[3] Санкт-Петербургский педиатрический университет
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
[4] Институт экспериментальной медицины
197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12
*e-mail: chistoedov2006@mail.ru

Ключевые слова: идиопатический лёгочный фиброз, бронхоальвеолярный лаваж, ICAM, RAGE, CD51

Идиопатический лёгочный фиброз (ИЛФ) — прогрессирующее интерстициальное заболевание лёгких, в основе которого лежит нарушение физиологических механизмов клеточной адаптации и репарации лёгочной ткани. Клетки бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) позволяют оценить локальный клеточный ответ без необходимости биопсии лёгочной ткани, что делает их удобным малоинвазивным объектом для исследования молекулярных маркеров нарушения тканевой регенерации. Целью работы явилось определение рецепторного профиля клеток БАЛ, включающий молекулы межклеточной адгезии (ICAM и CD51), участвующих в клеточной миграции, сигнальной трансдукции и ангиогенезе, рецептора конечных продуктов гликирования (RAGE), маркера альвеолоцитов 1-го типа, которые потенциально вовлечены в патогенез ИЛФ.

Клетки БАЛ окрашивали методом иммунофлуоресценции с антителами к ICAM, RAGE и CD51. Статистическую обработку (среднее, стандартное отклонение) проводили в GraphPad Prism 11.1.0.

Анализ клеточного состава БАЛ показал, что доля макрофагов составляла 61%, лимфоцитов — 22% и нейтрофильных гранулоцитов — 10%. Доля иммунопозитивных клеток к маркеру ICAM, составила 35,4 ± 10,2%, к CD51 — 49,8 ± 17,7%; экспрессия RAGE в исследуемом образце не обнаружена.

Полученный рецепторный профиль клеток БАЛ (продукция ICAM и CD51 при отсутствии определяемой продукции RAGE), согласно данным литературы, могут свидетельствовать о нарушении молекулярных механизмов клеточной адаптации при ИЛФ. Выявленная особенность молекулярного профиля требует

подтверждения на большей выборке пациентов с включением группы сравнения. С методической точки зрения проведённые исследования подтверждают возможность использования клеток БАЛ как малоинвазивного материала для оценки рецепторного профиля в диагностических целях и для мониторинга эффективности регенеративной терапии при ИЛФ.

ИЗУЧЕНИЕ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ТКАНЕЙ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ДИСПЕРГИРОВАННЫХ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ОФТАЛЬМОХИРУРГИИ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ

Шангина О.Р.*, Мусина Л.А., Хасанов Р.А., Кадыров Р.З.

Башкирский государственный медицинский университет
450075, Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 67/1

*e-mail: khrusall@mail.ru

Ключевые слова: кадаверные ткани, диспергированные аллотрансплантаты, фиброархитектоника, гликозаминогликаны

Диспергированные формы (ДФ) аллотрансплантатов (АТ) из соединительной ткани (СТ) используются в офтальмохирургии с целью стимуляции регенерации патологически измененных тканей. Забор определенных кадаверных тканей (в их числе твердая мозговая оболочка) для их изготовления строго ограничен, поэтому поиск альтернативных видов СТ актуален. Цель исследования — морфологический анализ кадаверной ткани широкой фасции бедра (ШФБ) в стадиях изготовления диспергированных АТ. Изучали нативные ткани ШФБ (Fascialata), консервированные в 70% этаноле цельные АТ и ДФ, изготовленные из консервированных АТ. Кадаверные ткани обрабатывались по технологии, разработанной во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии ФГБОУ БГМУ МЗ РФ (г. Уфа), которая заключается в многоступенчатой физико-химической обработке тканей. Материал изучали стандартными гистологическими, гистохимическими и морфометрическими методами. После технологической обработки ШФБ коллагеновый каркас сохраняется, лишь немного увеличиваются промежутки между пучками коллагеновых волокон (КВ). Клеточные элементы после обработки подвергаются полному разрушению, способствуя снижению иммуногенности АТ. Консервация в 70% этаноле позволяет максимально сохранить микроструктуру их волокнистого остова. Выявлено достоверное уменьшение толщины пучков коллагеновых волокон в сравнении с нативной тканью и достоверное увеличение межпучковых пространств из-за слабого разволокнения волокон в процессе обработки тканей, что не является отрицательным моментом для качества конечного продукта — ДФ. В нативной кадаверной ткани ШФБ и в консервированных АТ гистохимическая реакция на выявление гликозаминогликанов (ГАГ) была положительной, в межпучковых пространствах они выявлялись в значительном количестве. В измельченных ДФ тканях микроструктура волокон сохранялась, также как и сохранялись ГАГи. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что ДФ АТ ШФБ, прошедшие ряд технологических стадий производства (физико-химическая обработка, консервирование в 70% этаноле, лиофильное высушивание, измельчение, фракционирование), не подвергаются денатурации и сохраняют основные свойства, присущие нативным и цельным консервированным образцам, что свидетельствует о сохранности и их регенеративного потенциала.

СЕКРЕТОМ ПЕРВИЧНЫХ КУЛЬТУР ГЛИОБЛАСТОМЫ ИНДУЦИРУЕТ ПРООПУХОЛЕВУЮ ТРАНСФОРМАЦИЮ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Шаповалова А.А.[1, 2]*, Кригер Д.В.[1], Аксенов Н.Д.[1], Лихоманова Р.Б.[1], Шевцов М.А.[1], Михайлова Н.А.[1], Юдинцева Н.М.[1]

[1] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
[2] Санкт-Петербургский Государственный Университет
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

*e-mail: alenaspvlv@gmail.com

Ключевые слова: мультиформная глиобластома (МГБ), mHSP70, мезенхимные стволовые клетки (МСК)

Одним из направлений онкобиологии является исследование микроокружения опухолей. В настоящее время изучаются молекулы, в том числе мембранная форма белка теплового шока mHsp70, которые могут участвовать в процессе трансформации нормальных клеток микроокружения, в частности мезенхимных стволовых клеток (МСК). Целью работы было изучить влияние кондиционированной клетками первичных культур мультиформной глиобластомы (МГБ) человека среды на трансформацию МСК.

В работе использовали клетки первичных культур МГБ и клетки линии FetMSC (мезенхимные стволовые клетки костного мозга эмбриона человека) (ЦКП «Коллекция культур позвоночных» ИНЦ РАН). С помощью метода проточной цитофлуорометрии оценивали изменение уровня экспрессии mHsp70 у клеток линии FetMSC под влиянием среды, кондиционированной клетками МГБ. Изменение клеточной подвижности оценивали в экспериментах по формированию и реактивации сфероидов с помощью прижизненной и конфокальной микроскопии. В качестве контроля использовали стандартные условия культивирования клеток МГБ и FetMSC. Полученные данные анализировали с помощью программы ImageJ, статистический анализ выполнен с использованием программы GraphPad Prism.

Воздействие среды, кондиционированной клетками МГБ, приводило к существенному увеличению уровня экспрессии mHsp70 у МСК по сравнению с контролем. МСК под влиянием кондиционированной среды формировали более плотные сфероиды, при реактивации, которых скорость миграции клеток была существенно выше, по сравнению с контролем. Увеличение клеточной подвижности также подтверждено с помощью transwell-теста.

Таким образом, результаты отражают активное влияние секретома первичных культур клеток МГБ на изменение уровня экспрессии mHsp70 клетками линии FetMSC и изменение клеточной подвижности, что может свидетельствовать об изменении клеточного фенотипа на проопухолевый.

Финансирование работы поддержано Грантом в форме субсидии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2025-482).

ИССЛЕДОВАНИЕ УЛЬТРАСТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ПРИ ГЛИОБЛАСТОМЕ

Шаяхметов Р.И.[1*], Хисматуллина З.Р.[2]

[1] Башкирский государственный медицинский университет
450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3
[2] Уфимский университет науки и технологий
450076, Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32
*e-mail: sheikhakhmetov@gmail.com

Ключевые слова: глиобластома, просвечивающая электронная микроскопия, ультраструктурные изменения, гематоэнцефалический барьер

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) во многом определяет резистентность глиобластомы, поскольку препятствует проникновению большинства противоопухолевых препаратов.

Целью исследования являлось изучение ультраструктурных изменений гематоэнцефалического барьера при глиобластоме.

Материалом для исследования послужили гистологические препараты 10 пациентов с подтвержденным диагнозом «глиобластома, IDH-дикий тип». Электронно-микроскопическое исследование проводили на электронном микроскопе Jem-1011 (Япония, JEOL) при увеличениях 1500–25000. Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Statistica v. 8.0. Достоверность различий во всех экспериментах оценивали при помощи *U*-критерия Манна — Уитни ($p < 0,05$).

В периваскулярной зоне отмечалась лимфоидная инфильтрация, ассоциированная с отёком интерстициального пространства и очаговым некрозом глиоцитов и опухолевых клеток. Кровеносные сосуды, вовлечённые в кооптацию опухолевыми клетками, демонстрировали признаки тромбообразования и склерозирования сосудистой стенки, в том числе базальной мембраны. В следствии механического вытеснения опухолевыми клетками астроцитарные отростки в структуре ГЭБ зачастую отсутствовали. При инвазии опухолевых клеток в просвет сосудов выявлялась дестабилизация плотных контактов между эндотелиальными клетками с признаками некротического поражения.

Хотя эти изменения и делают ГЭБ более проницаемым, вероятно, они приводят к парадоксальной устойчивости к терапии за счет гипоксии, ацидоза, активному взаимодействию опухолевых клеток с микроокружением и неравномерному распределению препаратов, так как в некоторых областях ГЭБ сохраняется, что в конечном счете приводит к неизбежному рецидивированию.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ СПОСОБНОСТИ ГЕЛЯ, ОБОГАЩЕННОГО ВНЕКЛЕТОЧНЫМИ ВЕЗИКУЛАМИ

Шевелёва В.С.*, Кокорина А.А., Мякошина Л.А., Глушаков Р.И.

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации
Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, лит. Ж

*e-mail: shevevera@gmail.com

Ключевые слова: внеклеточные везикулы, лечение ран

Лечение ран и ожогов остается актуальной задачей в современной медицине. Показанная биосовместимость, низкая токсичность, отсутствие иммуногенности внеклеточных везикул дают возможность использовать их в качестве терапевтического агента в ранозаживляющих средствах.

Целью работы являлось экспериментальное изучение регенеративных свойств геля, обогащенного внеклеточными везикулами, на модели скарифицированной раны.

Материалы и методы. Исследование проведено на самцах белых крыс. Внеклеточные везикулы были получены из аутологичной линии мезенхимальных стволовых клеток путем последовательных этапов центрифугирования с увеличением скорости от 300 до 110000 *g* (при температуре 4 °C). С целью повышения сохранности полученных везикул их вносили в гель, приготовленный на основе альгината натрия (2 мас. %), пантенола (6 мас. %), гиалуроновой кислоты (2 мас. %). Группы сравнения составляли гель без везикул и традиционный препарат мазь «Левометил», контрольная группа — без лечения. Под общей анестезией экспериментальным животным наносили скарифицированную рану размером приблизительно 2 × 2 см, накладывали лекарственное средство и фиксирующую повязку. Перевязку и фотофиксацию площади ран выполняли сразу после нанесения раны, на 4, 8 и 12-е сутки. Вычисление площади ран проводили в приложении «RAN.PRO».

Результаты. На четвертые сутки во всех группах закрытие раны составляло 40–50%. К восьмым суткам в группах «гель с везикулами» и «Левометил» произошло полное закрытие раны, в группах «гель без везикул» и «контроль» полное закрытие происходило к 12-м суткам.

Выводы. Гель, обогащенный внеклеточными везикулами, может являться альтернативой традиционной мази «Левометил» для лечения ран.

СОЗДАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ИНСТРУМЕНТОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ГИПОИММУНОГЕННЫХ ИПСК

Шевченко В.А.[1,3]*, Шевченко А.И.[1], Воловиков Е.А.[2], Бобровский П.А.[2], Богомякова М.Е.[2], Богомазова А.Н.[2], Парфенов В.А.[1], Лазарев В.Н.[2], Лагарькова М.А.[2], Захарова И.С.[1]

[1] Научно-исследовательский институт технической физики и автоматизации (ГК «Росатом»)
115230, Москва, Варшавское ш., д. 46
[2] Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины
имени академика Ю.М. Лопухина
119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а
[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1

*e-mail: vlada.a.shevchenko@gmail.com

Ключевые слова: двойное праймированное редактирование CRISPR/Cas9, гипоиммуногенные ИПСК, *B2M*, *CIITA*

Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки человека (ИПСК) являются перспективным источником для регенеративной медицины. Работа направлена на создание молекулярно-генетических инструментов для получения гипоиммуногенных ИПСК с помощью супрессии генов главного комплекса гистосовместимости и эктопической экспрессии генов, маскирующих клетки от иммунной системы. Стратегия работы предполагает создание универсальных линий ИПСК путем двойного нокаута генов *B2M* и *CIITA*, обеспечивающего инактивацию HLA I и II классов соответственно, и эктопической экспрессии иммуносупрессорных белков HLA-E, HLA-G.

Для нокаута генов выбран метод двойного праймированного редактирования (twinPE), созданы направляющие pegRNA, нацеленные на гены *B2M* и *CIITA*. Направляющие pegRNA содержат сайт attP интегразы Bxb1, встраивание которого посредством редактора Cas-никазы приведет к нокауту генов *B2M* и *CIITA* в ИПСК. Сконструирована плазмида для доставки генов иммунной толерантности, содержащая сайт attB интегразы Bxb1 и сильный конститутивный промотор pCAGGS, обеспечивающий стабильную эктопическую экспрессию трансгенов в ИПСК и широком спектре клеточных типов, образующихся при их дифференцировке.

Для экспрессии генов иммунной толерантности созданы два вектора, экспрессирующие генно-инженерные пептиды в виде единой полипептидной цепи (SCT). Один вектор содержит HLA-E SCT, другой — HLA-G SCT. Единый полипептид включает антигенный пептид, β2-микроглобулин и внеклеточный домен тяжелой цепи HLA-E или HLA-G, соединенные гибкими глицин-сериновыми линкерами (G4S)n. Данный подход обеспечивает эффективный фолдинг и стабильную экспозицию белков HLA-E или HLA-G на поверхности клетки. Корректность сборки экспрессирующих векторов подтверждена секвенированием по Сэнгеру.

Созданные конструкции позволят проводить нокаут генов иммунного ответа *B2M* или *CIITA* и интеграцию генов иммунной толерантности *HLA-E SCT* или *HLA-G SCT* одновременно за один раунд трансфекции ИПСК. Работа выполнена в рамках центра «Генетическое репрограммирование и генная терапия» Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины им. академика Ю.М. Лопухина ФМБА России (Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2030 годы, соглашение № 075-15-2025-518).

АВТОМАТИЧЕСКОЕ РАЗДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК ПО АКТИВНОСТИ ПРОТЕИНКИНАЗЫ А НА ИЗОБРАЖЕНИЯХ БИОСЕНСОРА PKA SPARK

Шевякова П.А.[2]*, Волошин Н.С.[1], Путляева Л.А.[1], Кулебякин К.Ю.[1]

[1] Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1

[2] Факультет биологии и биотехнологии,
Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»
101000, Москва, ул. Мясницкая, д. 20

*e-mail: pasheviakova@gmail.com

Ключевые слова: PKA SPARK, протеинкиназа А, биосенсор, микроскопия, YOLO, HEK293T

Флуоресцентные биосенсоры на основе фазового разделения показывают активность протеинкиназ в живых клетках прямым изменением вида свечения. Сенсор PKA SPARK отмечает активацию протеинкиназы А сборкой флуоресцентного материала в отдельные цитоплазматические гранулы, различимые обычным флуоресцентным микроскопом. Клетку относят к отвечающей или неотвечающей по виду её свечения. Такую оценку проводят вручную на десятках клеток, поэтому она трудоёмка, а результат может значительно варьироваться у разных операторов.

Разработан алгоритм автоматического разделения клеток HEK293T по виду свечения сенсора, основанный на свёрточной сети YOLO11n. Набор данных собран из десяти изображений большого поля зрения, разрезанных на 95 фрагментов 640 × 640 пикселей; вручную размечено 982 клетки (548 отвечающих и 434 неотвечающих) из семи независимых полей зрения. Обобщающую способность оценивали перекрёстной проверкой с поочерёдным исключением полей зрения: все фрагменты одного поля целиком исключали из обучения и использовали только для проверки.

Среди найденных клеток тип ответа определяется верно в 97,4% случаев, алгоритм находит 87,5% размеченных клеток, доля ложных находок 9,2%. Пропуски сосредоточены в плотных участках: среди соприкасающихся клеток пропущено 24,5%, среди одиночных — 8,6%.

Алгоритм успешно распознал ответ клеток на норадреналин (1 мкМ): при покадровой съёмке (121 кадр на лунку, промежуток 30 с, от 3400 до 4900 клеток на кадре) доля отвечающих клеток выросла с 1,3 до 91,1% за 45 мин, половина подъёма достигнута через 4,5 мин. В лунках с серотонином (10 мкМ) и паратиреоидным гормоном (10 нМ) за то же время алгоритм отметил подъём лишь до 22,1 и 20,9%, а после внесения форсколина — до 89,6 и 86,0%, что подтверждает сохранность и сенсора, и сигнального каскада ниже уровня рецепторов.

Алгоритм обрабатывает кадр целиком, учитывая тысячи клеток, и даёт один и тот же ответ при повторном запуске. Он переносится на другие сенсоры семейства SPARK и другие клеточные линии после сбора размеченных изображений и дообучения. Исходный код и веса модели доступны по адресу https://github.com/PolinaSh-main/YOLO-classification-for-PKA-SPARK.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ № 25-75-30005.

МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ РАСТВОРИМЫХ ФАКТОРОВ СЕКРЕТОМА ГЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК — ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ЧЕЛОВЕКА

Шеденкова М.О.[1*], Гурьянова А.А.[2], Судьина А.К.[1], Карпулевич Е.А.[2], Салихова Д.И.[1]

[1] Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
[2] Институт системного программирования имени В.П. Иванникова
109004, Москва, ул. Александра Солженицына, д. 25
*e-mail: margarita.shedenkova@gmail.com

Ключевые слова: секретом, нейропротекция, эксайтотоксичность, транскриптом, глутамат, глиальные клетки-предшественники, иПСК

Глиальные клетки-предшественники (ГКП) представляют собой мультипотентную популяцию клеток ЦНС. Как сами ГКП, так и их растворимые факторы секретома (БПК) демонстрируют терапевтический эффект при черепно-мозговой травме, снижая неврологический дефицит, нейровоспаление и гибель нейронов. Однако механизмы нейропротекторного действия БПК остаются малоизученными.

БПК были получены из кондиционированной среды ГКП путем тангенциальной ультрафильтрации на кассетах Pellicon XL 100 кДа и 3 кДа. Модель глутаматной эксайтотоксичности ставилась на первичной культуре кортикальных нейронов крысы. Для транскриптомного анализа секвенирование библиотек РНК проводилось на платформе NextSeq 1000. Контроль качества прочтений производился с помощью утилиты FastQC. Для количественной оценки уровня экспрессии генов использовалась утилита Salmon и R-пакета tximport.

Анализ мРНК-секвенирования выявил 394 дифференциально экспрессированных генов (ДЭГ) с повышенной экспрессией при добавлении БПК. Обогащенные биологические процессы включали заживление ран, окислительный стресс, нейрогенез и негативную регуляцию апоптоза. KEGG-анализ подтвердил активацию сигнального пути PI3K-Akt, ассоциированного с выживанием клеток. Анализ дифференциальной экспрессии генов в условиях глутаматной эксайтотоксичности показал, что БПК повышает экспрессию 845 ДЭГ и снижает 475 ДЭГ. Обогащенные UP-процессы: организация и биогенез митохондрий, окислительное фосфорилирование и клеточная детоксикация. DOWN-процессы включали аксоногенез, развитие дендритов и транспорт кальция. KEGG-анализ подтвердил активацию окислительного фосфорилирования и антиоксидантной активности. Так как была обнаружена активация сигнального пути PI3K-Akt, был проведен ингибиторный анализ с помощью вещества AS605240 (10мкМ), который показал нивелирование нейропротекторного эффекта БПК.

Таким образом, препарат активирует митохондриальный энергетический метаболизм и антиоксидантную защиту, подавляя транскрипционные программы нейритогенеза и синаптической передачи, предположительно, через активацию сигнального пути PI3K-Akt.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации КБК: 075 0110 47 2 Ю8 70440 621. Код научной темы: FSSF-2025-0004.

РАЗРАБОТКА мРНК-ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ РАСТВОРИМОГО РЕЦЕПТОРА SIL-17RA ДЛЯ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА

Шептий В.В.[1*], Новгородская В.А.[2], Золотаренко А.Д.[1], Брускин С.А.[1]

[1] Институт общей генетики имени Н.И. Вавилова РАН
119991, Москва, ул. Губкина, д. 3
[2] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
*e-mail: brouskin@vigg.ru

Ключевые слова: псориаз, воспаление, мРНК, антицитокиновая терапия

Псориаз — хроническое иммуноопосредованное заболевание кожи, патогенез которого связан с аберрантной активацией провоспалительной оси IL-23/IL-17. На сегодняшний день наиболее эффективным классом терапевтических препаратов являются моноклональные антитела, направленные на различные звенья провоспалительных сигнальных каскадов. В данной работе представлена разработка нового терапевтического агента — мРНК, кодирующей растворимую форму рецептора sIL-17RA.

Несмотря на высокую клиническую эффективность моноклональных антител, их применение ограничено высокой стоимостью и неоднородным ответом на терапию у различных групп пациентов, а одним из побочных эффектов их применения является образование антилекарственных антител, и частота этого события может достигать 50% для некоторых препаратов. Использование мРНК для эндогенного синтеза растворимого рецептора sIL-17RA решает эти проблемы. Кроме того, мРНК не интегрирует в геном, обладает прогнозируемым периодом полужизни и масштабируемым производством.

Растворимый рецептор sIL-17RA выполняет роль внеклеточной «ловушки». Он способен одновременно связывать широкий спектр провоспалительных цитокинов: IL-17A, IL-17F, IL-17C и гетеродимеры IL-17A/F, приводя к подавлению сигнального каскада, предотвращая гиперпролиферацию эпидермиса и амплификацию сигнальных каскадов воспаления, лежащих в основе псориатической патологии.

В ходе исследования была разработана и синтезирована оптимизированная мРНК, кодирующая человеческий sIL-17RA. В экспериментах *in vitro* подтверждена высокая трансляционная активность и стабильная секреция белка. Следующим шагом станет исследование функционального эффекта мРНК sIL-17RA *in vivo* на классической мышиной модели имиквимод-индуцированного псориазоподобного воспаления.

ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ИПСК И ИХ ИММУНОГЕННОСТЬ В ОТНОШЕНИИ NK-КЛЕТОК

Шерман Д.К.[1*], Кастуева Э.А.[1,2], Копылова И.В.[1], Харитонов А.Е.[1], Богомякова М.Е.[1], Богомазова А.Н.[1]

[1] Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина
119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1, стр. 3

[2] Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 10

*e-mail: dar.sher.man0@gmail.com

Ключевые слова: производные ИПСК, иммуногенность, иммунофенотипирование, проточная цитометрия, NK-клетки

Терапия производными индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) является перспективным направлением регенеративной медицины. Однако аллогенная трансплантация предполагает пожизненную иммуносупрессивную терапию, в то время как аутологичная не имеет такого ограничения, но является менее экономически выгодной моделью.

Ранее нами было показано, что фибробластоподобные производные ИПСК (iPS-fibro) обладают повышенной чувствительностью к действию аутологичных NK-клеток *in vitro*, обусловленной смещением баланса поверхностных лигандов на клетке-мишени. Сдвиг равновесия в пользу активирующих молекул (MICA, PVR, NECTIN2) при ослаблении ингибирующих сигналов (HLA-A,B,C; HLA-E,G) был подтвержден транскриптомным анализом. Далее мы подтвердили ключевую роль NKG2D-MICA рецепторной оси в активации NK-клеток на iPS-fibro: нокаут MICA или блокировка рецептора NKG2D приводили к снижению дегрануляции NK-клеток до уровня, характерного для нативных фибробластов.

В данной работе мы провели иммунофенотипирование различных производных ИПСК (iPS-fibro, эндотелиальные клетки, кардиомиоциты, клетки пигментного эпителия сетчатки — RPE, нейропрогениторы, предшественники бета-клеток) с помощью проточной цитометрии. Нами было показано, что иммунофенотип каждого производного был уникален и не повторялся даже у клеток одного зародышевого листка, однако имел общий паттерн смещения в сторону активирующего профиля.

Все клеточные типы вызывали значимую дегрануляцию NK-клеток, превышающую таковую для исходных фибробластов. В случае эндотелиальных клеток и RPE, несмотря на повышенную экспрессию ингибирующих молекул HLA-A,B,C и CD47, подавления NK-ответа не происходило — вероятно, из-за высокого уровня активирующих лигандов и молекул адгезии иммунологического синапса (ICAM1, ICAM3, LFA-3), обеспечивающих его эффективное формирование.

Дополнительно нами была оценена роль рецепторов DNAM-1 (лиганды PVR, NECTIN2) и NKG2D (MICA) в иммунореактивности NK-клеток. Однако определить доминирующую сигнальную ось во всех клеточных типах не удалось, исключение составили кардиомиоциты, показавшие снижение иммунореактивности NK-клеток при блокировке DNAM-1 рецептора, а в 2 из 6 доноров до уровня исходных фибробластов.

Работа поддержана грантом РНФ 25-25-00945.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

РЕКОМБИНАНТНЫЙ СПИДРОИН ПОВЫШАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИБРОИНОВОГО ГЕЛЯ В МОДЕЛИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ПОЛНОСЛОЙНОГО ДЕФЕКТА КОЖИ У КРЫСЫ

Ширяев Д.О.[1,2]*, Соснина Е.К.[1,2], Подболотова Е.И.[1,3], Богуш В.Г.[4], Давыдова Л.И.[4], Сидорук К.В.[4], Агапов И.И.[1]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова
123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1
[2] МИРЭА — Российский технологический университет
119454, Москва, пр-т Вернадского, д. 78
[3] Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)
141701, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9
[4] Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»
123182, Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1

*e-mail: olredgf@gmail.com

Ключевые слова: фиброин, спидроин, биодеградируемые материалы, гидрогель, регенерация кожи

Открытые раны являются актуальной медицинской проблемой, что определяет необходимость разработки новых биодеградируемых материалов с выраженными регенераторными свойствами. Среди природных белковых биоматериалов особый интерес представляют фиброин шелка *Bombyx mori* и рекомбинантные аналоги спидроинов паука *Nephila madagascariensis*, обладающие высокой биосовместимостью и способностью поддерживать клеточное взаимодействие. Целью работы являлась разработка композитного гидрогеля на основе фиброина и рекомбинантного спидроина rS2/12 и оценка его эффективности при заживлении полнослойных ран кожи.

Фиброин шелка *Bombyx mori* и рекомбинантный спидроин rS2/12 паука *Nephila madagascariensis* получали по ранее разработанным методикам. Белковые микрочастицы формировали методом осаждения в охлажденном этаноле и вводили в гидрогелевую систему на основе карбоксиметилцеллюлозы натрия. Исследование проводили на модели полнослойной раны кожи у крыс линии Wistar, сравнивая разработанный композитный гель с необработанным контролем и гелем на основе только фиброина.

Применение фиброин-спидроинового гидрогеля ускоряло процесс заживления: полное закрытие раны в экспериментальной группе происходило на 12% раньше по сравнению с применением геля на основе чистого фиброина и на 30% раньше относительно необработанных ран. Планиметрический анализ подтвердил ускоренное сокращение площади дефекта на протяжении всего периода наблюдения. Гистологическое исследование показало восстановление структуры кожи во всех группах.

Таким образом, композитный гидрогель на основе фиброина шелка *Bombyx mori* и рекомбинантного спидроина rS2/12 паука *Nephila madagascariensis* продемонстрировал способность ускорять заживление полнослойных кожных ран и является перспективной основой для разработки биоматериалов для лечения кожных повреждений.

ГЕН ХЕМОКИНА ccl34 — УТРАЧЕННЫЙ РЕГУЛЯТОР РЕГЕНЕРАЦИИ ПОЗВОНОЧНЫХ

Шитиков А.Д.[1,], Терёшина М.Б.[1], Зарайский А.Г.[1,2]**

[1] Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН
117437, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 16/10, корп. 1
[2] Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН
119334, Москва, ул. Вавилова, д. 26

*e-mail: alexandr.sh98@gmail.com

Ключевые слова: эпиморфная регенерация, хемокины, хемокиновые рецепторы, миелоидные клетки

Способность к эпиморфной регенерации сложных органов, таких как глаз, хвост и конечности, выгодно отличает группу холоднокровных позвоночных от теплокровных. Одной из причин, объясняющих этот феномен,

является утрата в ходе эволюции ряда генов регуляторов регенерации. Поиск таких генов и идентификация регулируемых ими генных сетей является важной фундаментальной основой для прикладных технологий регенеративной медицины. В лаборатории молекулярных основ эмбриогенеза ИБХ РАН, совместно с ИППИ РАН, был проведен широкомасштабный поиск генов, утраченных теплокровными в ходе эволюции и изменяющих активность экспрессии в случае эпиморфной регенерации. Среди обнаруженных генов, удовлетворяющих двум этим условиям, нас заинтересовал ген хемокина *ccl34*. На модели регенерации хвоста головастиков шпорцевой лягушки показано, что нокдаун экспрессии *ccl34* приводит к снижению регенерационной способности. Обычно источником хемокинов служат иммунные клетки (миелоидные), которые таким образом осуществляют свою навигационную функцию. Методом гибридизации in situ был выявлен паттерн распределения ccl34$^+$ клеток схожий с таковым клеток воспалительного миелоида csf1r+ и репаративного миелоида mmp9$^+$ — накопление сигнала в дистальной области ампутированного хвоста на первые сутки после ампутации. На молекулярном уровне хемокины специфически связываются со своим рецептором, что приводит к активации сигнального каскада, действующего на определенные гены мишени. Нами был проведен поиск рецепторов шпорцевой лягушки, способных связываться с хемокином ccl34. Методом коиммунопреципитации установлено взаимодействие *ccl34* с рецепторами CCR6 и Ackr3. Для определения генов мишеней сигнального каскада были проведены эксперименты по нокдауну *ccl34* с последующим анализом ОТ-ПЦР или *in situ* гибридизации активности ряда генов. Было показано, что нокдаун гена *ccl34* приводит к снижению экспрессии гена *mmp9*, продукт которого является важным участником перестройки внеклеточного матрикса при регенерации. Таким образом, нами найден новый важный регулятор эпиморфной регенерации, хемокин ccl34, и идентифицированы его рецепторы и молекулярная мишень.

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 23-74-30005.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО БЕЛКА pTau И НЕЙРАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ, B-III-ТУБУЛИНА И MAP2 В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ ГЕННО-КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Шишкина В.С.[1*], Мухина А.И.[1], Карсунцева Е.К.[1], Воронова А.Д.[1], Покидько В.Ю.[1], Чадин А.В.[1], Фурса Г.А.[1,2], Степанова О.В.[1], Чехонин В.П.[1,2,3]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского
119991, Москва, Кропоткинский пер., д. 23
[2] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6
[3] Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова
117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11

*e-mail: shishkinavalya@mail.ru

Ключевые слова: регенеративная медицина, генно-клеточная терапия, нейральные стволовые/прогениторные клетки, обкладочные

Болезнь Альцгеймера (БА) — тяжелейшее нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся нарушением когнитивных функций. Последние десятилетия для лечения этой патологии исследуется потенциал генно-клеточной терапии, перспективного направления регенеративной медицины. Такая терапия направлена на стимуляцию регенерационных процессов в головном мозге (ГМ) за счет сочетания гиперсекреции терапевтического агента и влияния трансплантированных клеток. Крайне перспективными для аутотрансплантации при БА являются нейральные стволовые/прогениторные клетки (НСПК) обонятельного эпителия и обкладочные клетки (ОК) собственной пластинки, полученные из обонятельной выстилки (ОВ) носа.

Цель работы — изучение терапевтической эффективности препаратов на основе трансдуцированных клеток ОВ с гиперэкспрессией NGF в терапии экспериментальной БА крыс.

БА моделировали стереотаксическим введением бета-амилоида 1–42 в зону CA1 гиппокампа самкам крыс линии Wistar и валидировали в тесте водного лабиринта Морриса. НСПК и ОК, выделенные из ОВ крыс, были трансдуцированы аденовектором Ad5RGD-CAG-NGF и трансплантированы в зону CA1 гиппокампа по тем же координатам. Через 4 недели после трансплантации терапевтическая эффективность препаратов была оценена с помощью иммуноферментный анализ (ИФА) на pTau и иммуногистохимического окрашивания срезов ГМ в зоне C1 гиппокампа на pTau, b-III-тубулин и MAP2.

Результаты исследований показали, что после терапии всеми клеточными препаратами на основе ОК и НСПК окраска на pTau в зоне CA1 гиппокампа была менее интенсивная по сравнению с животными с БА без терапии. При этом снижение содержания pTau было показано (ИФА) только у животных, которым трансплантировали трансдуцированные ОК. Также было показано, что трансплантация ОК и НСПК с гиперэкспрессией NGF способствовала восстановлению типичного для здоровых животных паттерна распределения β-III-тубулина и MAP2 в зоне CA1 гиппокампа ГМ.

Полученные результаты, свидетельствуют об участии трансплантируемых клеточных и генно-клеточных препаратов в нейрорегенеративных процессах в ГМ, что может быть перспективно при лечении пациентов с БА.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (РНФ, грант № 22-15-00141-Р).

РАЗРАБОТКА ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ ЭЛЕКТРОСПИННИНГОВАННЫХ ПОЛИАМИДНЫХ МАТРИКСОВ

Шишкина Е.Е.*, Иванцова Е.А., Степанова Д.И., Захарова В.А., Каршиева С.Ш., Черемных А.И., Ковалева П.А.

Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС»
119049, Москва, Ленинский пр-т, д. 4, стр. 1.

*e-mail: eliz.schischckina2016@yandex.ru

Ключевые слова: гемостатические раневые покрытия, электроспиннинг, полиамид, каолин

Неконтролируемое кровотечение остаётся одной из ведущих причин предотвратимой смертности, что требует создания эффективных гемостатических материалов, пригодных для применения в догоспитальных условиях. Цель настоящей работы — разработка оптимального полимерного состава на основе полиамида (PA) с добавлением каолина (К) для нанесения на раневую поверхность с помощью портативного устройства *in situ*, а также изучение влияния состава на стабильность процесса, морфологию и гемостатические свойства.

Отрицательно заряженная поверхность каолина активирует фактор XII и усиливает коагуляционный каскад, что ускоряет образование фибринового сгустка. Для предотвращения агрегации каолиновых частиц и улучшения волокнообразования в рабочие растворы был добавлен Pluronic F-127 (Р). В результате была приготовлена серия образцов: PA, PA-K1 (1% К), PA-P3-K5 (3% Р и 5% К), PA-P3-K10 (3% Р, 10% К), PA-P3-K15 (3% Р, 15% К) и PA-P1.5-K10 (1,5% Р, 10% К). Методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) установлено, что увеличение концентрации каолина в растворах сопровождается ростом среднего диаметра волокон: от 0,97 ± 0,18 мкм для PA до 1,73 ± 0,46 мкм для PA-P3-K15. По данным ИК-спектроскопии, каолин и Pluronic F-127 успешно интегрировались в полиамидную матрицу преимущественно за счёт физических взаимодействий.

Все исследованные образцы характеризовались отсутствием гемолиза, что свидетельствует о высокой гемосовместимости. Каолин-содержащие матрицы (PA-K1, PA-P3-K5, PA-P3-K10 и PA-P1.5-K10) показали значительное снижение индекса свертывания крови (9%, 9%, 11% и 7%) по сравнению с PA (37%). Кроме этого, на СЭМ-изображениях образцов (PA-K1, PA-P3-K5, PA-P3-K10 и PA-P1.5-K10) была выявлена хорошо развитая фибриновая сеть. Полученные результаты подтверждают перспективность применения матриксов на основе полиамида с каолином для нанесения *in situ* гемостатических покрытий.

Исследование выполнено в рамках государственного задания вузам на тему «Разработка и испытания ручного программно-аппаратного комплекса для формирования волокнистых матриц методом электроспиннинга». Шифр FSME 2026 0025.

ВОЗМОЖНОСТИ НЕЙРОМОДУЛЯЦИИ ПРИ ТЕРАПИИ СПИНАЛЬНОЙ ТРАВМЫ

Шкап М.О.[1,2,4]*, Милицкова А.Д.[1,2], Андрианов В.В.[1,2], Иост Р.А.[1], Усатова В.С.[3], Морозова О.А.[4], Гулаев Е.В.[5], Биктимиров А.Р.[2], Баклаушев В.П.[1,2,4,6]

[1] Лаборатория нейрорегенерации, Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10

[2] Научный центр мирового уровня «Центр кибермедицины и нейропротезирования», Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10.

[3] Лаборатория нейротехнологий, Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10

[4] Центр высокоточных генетических технологий для медицины,
Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН
119991, Москва, ул. Вавилова, д. 32
[5] Лаборатория клинической нейрофизиологии, Национальный медицинский исследовательский
центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова
127299, Москва, ул. Приорова, д. 10
[6] Федеральный научно-клинический центр специализированных видов
медицинской помощи ФМБА России
115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28
*e-mail: shkap010@mail.ru

Ключевые слова: травма спинного мозга, клеточная терапия, нейрорегенерация, эпидуральная электростимуляция

Травма спинного мозга (ТСМ) остаётся одной из основных причин стойкой инвалидизации молодых людей. Низкий регенеративный потенциал центральной нервной системы человека определяет необходимость разработки новых биомедицинских подходов к терапии ТСМ.

Перспективным методом реабилитации является инвазивная нейромодуляция путём эпидуральной электростимуляции (ЭЭС). Её эффекты обусловлены активацией пластичности спинальных интернейронных цепей с вовлечением остаточных проводящих пучков, а также активацией центрального генератора паттернов шага. Помимо классических интервенционных подходов, нами разработан регенеративный матрикс (РМ) на основе фибринового гидрогеля и нейральных прогениторных клеток (НПК) человека, полученных из стволовых клеток с индуцированной плюрипотентностью.

Целью пилотного исследования была оценка эффективности ЭСС, а также комбинации ЭСС и РМ у крупных лабораторных животных с подтвержденной полной контузионной ТСМ. Исследование проведено на 12 мини-свиньях женского пола, которые были разделены на три группы: контрольную (n = 4), группа ЭСС (n = 5) и группа ЭСС + РМ (n = 3). У всех животных моделировали ТСМ с помощью прецизионного импактора на уровне Th9–Th10 под электрофизиологическим контролем. Эпидуральные электроды имплантировали выше (Th4–7) и ниже (L2–5) уровня травмы. РМ вводился интрамедуллярно, посредством нескольких микроинъекций выше, ниже и на уровне травмы через 10 минут, после моделирования ТСМ. Период наблюдения составил 90 суток. Динамику восстановления оценивали методами кинематического анализа задних конечностей и регистрации вызванных потенциалов (соматосенсорных — SSEP, моторных — MEP).

Сравнительный анализ выявил значимые различия в динамике нейрофизиологических и локомоторных показателей между группами. В отличие от контроля, где признаки двигательного восстановления полностью отсутствовали, применение ЭСС и РМ в опытных группах обеспечило статистически достоверное улучшение локомоторных показателей задних конечностей начиная с 60 суток после ТСМ при ЭЭС.

Разработанная технология показала эффективность в пилотных доклинических испытаниях, что позволяет рекомендовать её дальнейшие исследования и клиническую апробацию у пациентов с тяжелой спинальной травмой.

Работа выполнена при поддержке ФМБА России.

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА РЕГЕНЕРАЦИЮ ПЕРИОДОНТАЛЬНОЙ СВЯЗКИ ЧЕРЕЗ ИЗУЧЕНИЕ КЛЕТОК МАЛАССЕ КАК РЕГУЛЯТОРОВ МИКРООКРУЖЕНИЯ ПЕРИОДОНТА

Шкурко И.В.*, Запорожская-Абрамова Е.С., Адамчик А.А.

Кубанский государственный медицинский университет
350063, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4
*e-mail: irindali2019570@gmail.com

Ключевые слова: регенерация периодонта, клетки Малассе, ERM, регенеративная стоматология, пародонтология

Заболевания пародонта поражают более 65% взрослого населения России, ежегодно приводя к потере свыше 5 миллионов зубов, при этом эффективность существующих методов регенерации пародонта недостаточна, а полноценное восстановление периодонта после повреждения считается невозможным. Современные

исследования фокусируются на мезенхимальных прогениторах и воспалительных каскадах, однако ключевой пробел заключается в том, что эпителиальные островки Малассе (ERM) продолжают рассматриваться как пассивные остатки гертвиговского влагалища, тогда как новейшие данные демонстрируют их активную роль в регуляции остеокластогенеза и ангиогенеза через секрецию CCL2, VEGF и IL-6, влияя на микроокружение периодонта. Однако их точная роль в регуляции гомеостаза периодонта при различных функциональных и патологических состояниях остается до конца не изученной, что делает невозможным в настоящее время их целенаправленное применение.

Мы полагаем, что именно отсутствие системной характеристики функциональной активности ERM в норме и патологии является главным барьером. В России такие исследования не проводились, а зарубежные протоколы выделения (Tsunematsu, Islam и Yamanaka) не сравнивались в контролируемых условиях. Для проверки данной концепции нами предлагается перспективная двухэтапная стратегия: на первом этапе осуществить забор биоматериала из 20 зубов мудрости с апробацией трех методов выделения с оценкой выхода и жизнеспособности клеток, на втором — провести иммунофенотипирование и гистохимическую характеристику остеогенных и цементогенных свойств через детекцию щелочной фосфатазы и остеопонтина.

Впервые предлагаемый сравнительный подход позволит установить корреляцию между параметрами культуры и пролиферативной активностью, создав научную основу для будущих биоинженерных решений в области регенерации периодонта. Согласно данным последних исследований, ERM способны оказывать модулирующее влияние на множественные процессы в тканях пародонтального комплекса, включая костную ткань, цемент и сосудистое микроокружение. Данная концепция требует верификации, однако ее реализация позволит пересмотреть подходы к клеточной терапии, создав основание для последующего использования резидентных эпителиальных клеток в регенерации пародонтального комплекса.

СУБИНВОЛЮЦИЯ И РЕГЕНЕРАЦИЯ ЭНДОМЕТРИЯ В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Шорников А.И.*

Марийский государственный университет
424000, Йошкар-Ола, пл. Ленина, д. 1

*e-mail: aisorn@mail.ru

Ключевые слова: кровь, биогенные амины, тучные клетки, макрофаги, субинволюция матки

Структурно-функциональная регенерация эндометрия после родов не всегда происходит в полном объеме, что приводит к нарушению репродуктивной функции, являясь проблемой для органов здравоохранения. Цель. Изучение изменения уровня биогенных аминов (БА) в структурах периферической крови и материнской части плаценты в динамике физиологического (контрольная группа — 13 чел.) и патологического (субинволюция — 36 чел.) течения послеродового периода. Пациентки с субинволюцией матки были разделены на 3 группы в зависимости от клинических проявлений воспалительного процесса (ВП): I группа — 15 родильниц без клинических проявлений ВП; II группа — 12 родильниц с незначительными признаками ВП; III группа — 9 родильниц с эндометритом. Средний возраст пациенток — 26,3 ± 2,1 года. 1. Изучалась кровь, взятая из пальца в конце последового и послеродовом периодах, кровь, вытекающая из матки сразу после рождения последа, кровь-мазок с поверхности плаценты и кровь из пальца в динамике, до выписки. 2. Кусочки материнской части плаценты исследовались методами Фалька (серотонин и катехоламины), Кросса (гистамин), окраски по Унна (тучные клетки), ИГХ на CD68. 3. Ретроспективное наблюдение. Исследование показало, что клинические проявления прогрессирования ВП в динамике сопровождались подъемом уровней изученных БА, особенно серотонина и гистамина, и соответствовали выраженности патологического процесса в эндометрии. Изучение кусочков материнской части плаценты выявило увеличение численной плотности макрофагов и площади экспрессии CD68, одновременное снижение количества тучных клеток и их исчезновение с повышением уровня БА по сравнению с контрольной группой, являясь прогностически неблагоприятным фактором течения эндометрита. Наблюдение после родов показало, что пациентки, имевшие повышенные уровни изученных нами показателей по сравнению с нормой, имели проблемы в репродуктивной сфере, что свидетельствует о неполноценной регенерации эндометрия у данных лиц, и требует реабилитации.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ДИСФУНКЦИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КАК ФАКТОР РИСКА ПРЕЭКЛАМПСИИ

Шорников А.И.*

Марийский государственный университет
424000, Йошкар-Ола, пл. Ленина, д. 1
*e-mail: aisorn@mail.ru

Ключевые слова: кровь, плацента, биогенные амины, РНК, ДНК, лаброциты, макрофаги

Микроциркуляторное русло, регулируемое биогенными аминами (БА), определяет патогенез многих заболеваний, в том числе и преэклампсии (ПЭ), что побудило нас к этому исследованию. Цель. Изучение гистотопографии БА, функциональной активности клеточных структур в плаценте и периферической крови при нормальной беременности (43 чел.) и (ПЭ) (85 чел.). Пациентки были разделены на 3 группы, в зависимости от степени тяжести ПЭ: I группа — 45 беременных ПЭ легкой степени тяжести; II группа — 31 беременная с ПЭ тяжелой степени; III группа — 9 беременных с эклампсией. Средний возраст пациенток — 24,5 ± 2,8 года. Мазки крови и кусочки плаценты (материнской, средней и плодной частей) исследовались методами Фалька (серотонин и катехоламины), Кросса (гистамин), Унна (лаброциты), Карнаухова (α = РНК/ДНК), ИГХ на CD68, VEGF и триптазу. Исследование показало, что при осложнении беременности ПЭ наблюдается резкий рост уровня БА в крови (серотонина — в 1,8 раза, гистамина — 3,6 раза) при нарастающем дисбалансе в их содержании между стромой и клеточными элементами. Изменилась и послойная топография в концентрации БА в плаценте. При нормальном течении беременности их содержание повышено в средних слоях, по толщине плаценты, а при ПЭ повышается в материнской части. При этом содержание серотонина в плаценте в 1,5 раза, а гистамина 3,2 раза превышает нормальные показатели. Выявлено реципрокное взаимоотношение лаброцитов и макрофагов при ПЭ. В плаценте выявляется большое количество макрофагов, а у лаброцитов по Унну обнаруживаются лишь единичные гранулы. В то же время окраска на триптазу и VEGF дает интенсивное окрашивание, что свидетельствует о массивной дегрануляции лаброцитов и системном нарушении микроциркуляции при ПЭ. При этом неоднозначно изменяется функциональная активность (α) клеток крови и структурных элементов плаценты. Таким образом, полученные данные показывают наличие выраженной дисфункции в системе соединительной ткани при преэклампсии, что дает дополнительную информацию для выяснения причин осложнения беременности.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛОГЕННЫХ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Шулейко А.Ч.[1]*, Зафранская М.М.[1], Боровик Е.А.[1,2], Кулинич С.С.[1], Нижегородова Д.Б.[1], Назаренко Е.М.[1], Иванчик Г.И.[1], Чернявский А.Н.[1,2]

[1] Белорусский государственный медицинский университет
220083, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, д. 83
[2] Минская областная клиническая больница
223041, Республика Беларусь, Минская обл., аг. Лесной
*e-mail: zafranskaya@gmail.com

Ключевые слова: хронический панкреатит, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, фиброз

В связи с отсутствием единой концепции в лечении хронического панкреатита (ХП) актуальным является разработка новых терапевтических стратегий, направленных на снижение воспалительной реакции и фиброзного процесса поджелудочной железы (ПЖ).

Цель работы: оценить эффективность применения аллогенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (аллоММСК) в замедлении прогрессирования фиброзно-воспалительного процесса ПЖ у пациентов с ХП.

Основную группу составили пациенты с ХП (n = 22), получавшие оперативное лечение в сочетании с системным (внутривенным в концентрации 1,9 (1,8; 2,0) × 10^6 клеток/мл) или локальным (интраоперационно

парапанкреатически в концентрации 9,3 (7,8; 10,7) × 10^6 клеток/мл) введением аллоММСК. Для клеточной терапии использовали зарегистрированный биомедицинский клеточный продукт «Клетки мультипотентные мезенхимальные стромальные человека» (№ БМКП-7.112671).

В ранние сроки после клеточной терапии наблюдалось снижение остроты системного воспалительного ответа, что подтверждалось более низким уровнем СРБ у пациентов основной группы ($p < 0,05$). Также через 3 и 6 месяцев после терапии установлено статистически значимое увеличение уровня сывороточного альбумина. В первые 6 месяцев после терапии достигалось снижение интенсивности боли ($p = 0,058$) и установлено ускорение элиминации контрастного препарата в отсроченную фазу ($p = 0,024$). В отдаленном периоде наблюдения выявлены снижение количества случаев повторных госпитализаций в связи с обострением ХП ($p = 0,005$) и определялась тенденция к уменьшению повторных оперативных вмешательств в связи с осложнениями. При проведении анализа динамики уровня гладкомышечного актина α, фибронектина и трансформирующего фактора роста β в сыворотке пациентов с ХП после клеточной терапии показано, что аллоММСК способны подавлять продукцию профиброгенных компонентов в течение 1 года у пациентов с ХП как при локальном, так и при системном введении клеточного продукта.

Таким образом, антифиброгенный и иммуномодулирующий потенциал аллоММСК может быть успешно использован для лимитирования воспалительной и фиброзной реакции и восстановления ткани ПЖ при ХП, что будет способствовать снижению частоты осложнений и улучшения качества жизни пациентов.

РАЗРАБОТКА ШКАЛЫ ОЦЕНКИ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСТРОМ ПЕРИТОНИТЕ

Шурыгина И.А.*, Чепурных Е.Е., Шурыгин М.Г., Каня О.В.

Иркутский научный центр хирургии и травматологии
664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1

*e-mail: irinashurygina@gmail.com

Ключевые слова: энтеральная недостаточность, шкала оценки, перитонит, прогнозирование

Распространённый гнойный перитонит является грозным осложнением хирургических заболеваний и травм брюшной полости. Развитие пареза кишечника, уже на начальных стадиях развития перитонита, сопровождается в 85 до 100% случаев синдромом энтеральной недостаточности (СЭН). Кишечник становится источником эндотоксикоза и развития абдоминального сепсиса и полиорганной недостаточности.

Цель исследования: Разработать шкалу оценки тяжести энтеральной недостаточности при остром перитоните.

Для достижения поставленной цели проведен анализ результатов лечения 59 пациентов с распространенным гнойным перитонитом, оценка морфологических изменений при исследовании интраоперационного материала. В 69,4% случаев заболевание сопровождалось развитием кишечных свищей, что свидетельствует о повреждении кишечной стенки. Нами проведена оценка полиорганной недостаточности (ПОН) по общепринятым шкалам APACHE II и SOFA. Для предсказания исхода у больных перитонитом всем пациентам рассчитаны риски летальности согласно Мангеймскому индексу перитонита (МИП). Для оценки тяжести СЭН использовали шкалу выраженности признаков энтеральной недостаточности, предложенную Ю.М. Гаиным и соавт. (2001) (ЭН), шкалу Chiu C.J. (1970) и разработанную нами шкалу оценки морфологической выраженности энтеральной недостаточности.

При проведении многофакторного анализа установлено, что единственным статистически значимым предиктором исхода, имеющим высокую значимость ($p = 0,000000$), является выраженность морфологических изменений в кишечной стенке, оцененная по разработанной нами шкале.

Проведённый ROC-анализ продемонстрировал существенные различия в прогностической способности исследуемых шкал. Наивысшую прогностическую способность показала разработанная шкала, площадь ROC-кривой составила AUC = 0,984 (95% ДИ: 0,965–1,0), что свидетельствует об отличной прогностической способности шкалы.

Умеренную прогностическую способность продемонстрировали шкалы морфологической оценки кишечной стенки Chiu C.J. и APACHE II. Наименьшую прогностическую способность показали шкалы ЭН и МИП.

Таким образом, использование разработанной шкалы дает возможность своевременно диагностировать тяжесть СЭН при перитоните и определять дифференцированный подход к выбору хирургической тактики.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

РАЗРАБОТКА СКАФФОЛДА ДЛЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Шурыгина И.А.*, Шурыгин М.Г., Гольдберг О.А., Дремина Н.Н., Трухан И.С., Тимонин П.А.

Иркутский научный центр хирургии и травматологии
664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1
*e-mail: irinashurygina@gmail.com

Ключевые слова: скаффолд, мезенхимальные стволовые клетки, регенерация, костная ткань

Восстановление костной ткани при наличии крупных дефектов представляет собой серьёзную задачу. Особую сложность вызывают дефекты критического размера, которые не способны регенерировать естественным образом на протяжении жизни пациента. Несмотря на достижения современной травматологии, достижение полноценной анатомической и функциональной реконструкции кости по-прежнему остаётся нерешённой проблемой.

Цель исследования: разработать скаффолд для введения в зону перелома, способный ускорить регенерацию костной ткани.

Для достижения поставленной цели нами разработана линейка скаффолдов, выбран наиболее биосовместимый скаффолд на основе криогеля поливинилового спирта, источника кальция в его хелатной форме, хитозана и мезенхимальных стволовых клеток (МСК), полученных из жировой ткани.

Доказана остеогенная дифференцировка МСК — на 14-е сутки инкубации криогелей с МСК отмечена положительная окраска ализариновым красным.

В эксперименте использовали 40 самцов крыс линии Wistar с соблюдением этических норм обращения с лабораторными животными. Животных разделили на две группы по 20 особей: контрольную и основную. В обеих группах моделировали линейный монокортикальный дефект бедренной кости. В контрольной группе заживление происходило естественным путём, в основной группе дефект замещали криогелем с МСК. Животных выводили из эксперимента с 3 по 28-е сутки. Для морфологического исследования забирали бедренную кость, проводили декальцинацию и заливку в парафин. Результаты показали, что в основной группе формирование костной мозоли начиналось уже на 3-и сутки, тогда как в контрольной группе на этом этапе признаков формирования мозоли не выявлено. К 28-м суткам зрелость костной мозоли в основной группе превосходила показатели контрольной группы.

Таким образом, разработанный нами скаффолд продемонстрировал хорошую биосовместимость и остеогенность. Использование скаффолда позволяет сократить сроки замещения дефекта при переломе длинной кости вновь образованной костной тканью.

РАЗРАБОТКА КОМПОЗИТНОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ПЛАСТИКИ ТВЁРДОЙ МОЗГОВОЙ ОБОЛОЧКИ В НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Шустова В.Г.[1,2]*, Мокиенко О.А.[1], Степанова Д.И.[1], Черемных А.И.[1], Луговой М.Е.[1]

[1] Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС»
119049, Москва, Ленинский пр-т, д. 4, стр. 1
[2] Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко Министерства обороны России
105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3
*e-mail: Valerianapoznyak@yandex.ru

Ключевые слова: дурапластика, твердая мозговая оболочка, аддитивные технологии, электроспиннинг

Ежегодно в России выполняются тысячи нейрохирургических операций, требующих пластики твёрдой мозговой оболочки (ТМО). Для этого применяются синтетические заменители, ауто-, алло- и ксенотрансплантаты. Синтетические заменители плохо интегрируются с тканями человека, аутотрансплантаты требуют дополнительной травматизации, материалы животного происхождения способны вызывать иммунные реакции и несут риск зоонозных инфекций, а трупные ткани требуют сложной подготовки и малодоступны.

Цель работы — разработка методики изготовления имплантатов искусственной ТМО на основе аддитивных технологий, сочетающих механическую прочность, водонепроницаемость и биосовместимость. Гипотеза: искусственная ТМО на основе коллагенового матрикса, армированного полимерным каркасом, полученным методом электроспиннинга, потенциально позволит сочетать необходимые механические свойства и биосовместимость.

На первом этапе оценивались механические свойства материалов, полученных электроспиннингом из полимеров: поли-L-лактид (ПЛЛА), поли-D,L-лактид (ПДЛЛА), полилактид-ко-гликолид (ПЛГА), полиамид (ПА), термопластичный полиуретан (ТПУ) и поликапролактон (ПКЛ) с плюроником. Тест на разрыв и прошиваемость иглой и нитью прошли только ТПУ и ПКЛ с плюроником, но оба образца не выдержали тест на водонепроницаемость при физиологическом давлении 300 мм вод. ст.

По результатам первого этапа обоснована целесообразность разработки трёхслойного материала: средний слой, отвечающий за механическую прочность и водонепроницаемость, предполагается получать методом литья полимера (ключевые кандидаты — ТПУ и ПКЛ), а наружные слои — скаффолд методом электроспиннинга, пропитанный коллагеном, для обеспечения биосовместимости и клеточной адгезии.

Работа выполнена в рамках государственного задания № FSME-2026-0023.

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ КОЛЛАГЕНОВОЙ ПЛЁНКИ ИЗ ШКУРЫ СЕВЕРНОГО ОЛЕНЯ ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

Шутский Н.А.*, Кашутин С.Л., Ляпунова Н.Л., Кубасова Е.Д.

Северный государственный медицинский университет
163000, Архангельск, Троицкий пр-т, д. 51

*e-mail: nikitashutskijj@rambler.ru

Ключевые слова: технология, биоматериал, коллаген, антигенные свойства, регенерация

Регенеративная медицина активно развивается как направление по восстановлению повреждённых тканей и органов. Ключевой фактор — создание биосовместимых биоматериалов, стимулирующих регенерацию. Побочные продукты мясного производства — перспективный источник природных биополимеров с высокой биосовместимостью и биорезорбируемостью.

В работе использовали пресно-сухую шкуру, которую мездрили тупым ножом для удаления жира и мышц. Затем на бахтармяную сторону наносили смесь из 9% раствора KOH, 9% раствора Na_2S и 9% суспензии $Ca(OH)_2$ (2 ч) и промывали с удалением шерсти. Далее шкуру выдерживали в 3% растворе уксусной кислоты с добавлением NaCl (48 ч), нейтрализовали промывкой синтетическим моющим средством и проточной водой (20 мин). Затем проводили нарезку на фрагменты 5–10 $см^2$ и сушку на воздухе (72 ч). После этого образцы подвергали обработкой 20% раствором лаурилсульфата натрия (48 ч, 37 °C и перемешивание 150 об/мин), промывали и лиофильно высушивали (FreeZone, Labconco, США).

Оценку снижения антигенных свойств проводили путем анализа концентрации нуклеиновых кислот в образцах до и после обработки. Методика включала классическую фенол-хлороформную экстракцию; измерение оптической плотности при $\lambda = 230$ нм (NP80, Implen, Германия).

Концентрация нуклеиновых кислот в исходном образце шкуры — 18,1 мкг/мл; после обработки детергентом концентрация не превышала 1 мкг/мл.

Структурные изменения исследованы методом сканирующей электронной микроскопии (SEM Sigma, Carl Zeiss, Германия).

В исходном образце присутствовали клеточные компоненты, потенциально способные вызывать иммунный ответ. В обработанном биоматериале обнаружены только волокнистые структуры коллагена без клеточных элементов.

Полученный биоматериал сочетает биосовместимость, низкую антигенность и структурную стабильность, что делает его перспективным для создания каркасов, гидрогелей и имплантатов с заданными свойствами в регенеративной медицине и тканевой инженерии.

Дальнейшие исследования охватят оценку биосовместимости и биорезорбируемости *in vivo*, оптимизацию технологии для масштабирования и разработку медицинских изделий.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ВЛИЯНИЕ IP_3-ЗАВИСИМОГО КАЛЬЦИЕВОГО СИГНАЛИНГА НА ПТГ-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ОТВЕТ МСК

Щебетина М.В.*, Усачёв В.А., Кулебякин К.Ю., Воронцова М.В.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 27, корп. 1

*e-mail: shchebetinamv@gmail.com

Ключевые слова: паратиреоидный гормон, мезенхимальные стволовые клетки, остеогенная дифференцировка

Паратиреоидный гормон (ПТГ) — ключевой регулятор гомеостаза кальция и фосфатов, поддерживающий баланс между формированием и резорбцией костной ткани. Направленность его действия зависит от характера внутриклеточного кальциевого ответа, поэтому уточнение молекулярных механизмов, определяющих тип кальциевого сигнала в ответ на ПТГ, имеет важное значение для понимания downstream-действия гормона в мезенхимальных стволовых клетках (МСК). В данной работе изучался вклад PLC–IP_3-сигналинга в формирование кальциевого ответа МСК на ПТГ. Для модуляции внутриклеточного кальциевого сигналинга использовали ингибитор IP_3-рецепторов 2-APB. В исследовании были использованы методы культивирования и дифференцировки МСК, микроскопии одиночных клеток. Обработка клеток 2-APB изменяет соотношение типов кальциевых ответов в популяции МСК. Уменьшается количество клеток, отвечающих антиостеогенными кальциевыми осцилляциями. Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие ПТГ-индуцированных кальциевых осцилляций зависит от IP_3-сигналинга. Для проведения остеогенной дифференцировки была выбрана клеточная линия ASC52Telo, на которую ПТГ воздействует антиостеогенно, что позволило проверить, способен ли эффект 2-APB проявиться в клеточной модели. При проведении остеогенной дифференцировки МСК добавление 2-APB вызывает увеличение её эффективности, выраженное в увеличении отложений солей кальция на 15-й день дифференцировки. Таким образом, подавление IP_3-зависимых кальциевых осцилляций может смещать ответ МСК на ПТГ в сторону усиления остеогенной дифференцировки.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-75-30005.

ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМАЛЬНОГО СРОКА ОСТЕОГЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МСК ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ КОСТНОГО ТРАНСПЛАНТАТА НА ОСНОВЕ НАДКОСТНИЦЫ

Юдинцева Н.М.[1]*, Овчаренко Е.А.[1], Кригер Д.В.[1], Аксенов Н.Д.[1], Боголюбова И.О.[1], Блоголюбов Д.С.[1], Оборнев А.Д.[2], Михайлова Н.А.[1]

[1] Институт цитологии РАН
194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4
[2] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 2-4.

*e-mail: yudintceva@mail.ru

Ключевые слова: обширные костные дефекты, МСК, остеогенная дифференцировка, надкостница

Существующие методы недостаточно эффективны для восстановления обширных костных дефектов, разработка клеточных продуктов остается актуальной задачей. Перспективным направлением является культивирование мезенхимных стромальных клеток (МСК) на надкостнице, имплантация которой улучшает остеорепарацию. Однако вопрос о необходимости индукции остеогенеза остается дискуссионным, поскольку влияние скаффолда оказывается недостаточным для инициации процесса. В ряде исследований показано, что дифференцированные МСК эффективнее нативных, однако выбор клеточной стратегии неоднозначен и зависит от многих факторов (функциональные свойства, стадии дифференцировки, миграционная способность и др).

Цель работы: оценка функциональных свойств МСК в процессе остеогенной дифференцировки и определение оптимального этапа для создания тканеинженерного конструкта на основе надкостницы.

В работе использовали клетки линии FetMSC (ЦКП «Коллекция культур позвоночных», ИНЦ РАН). Остеогенную дифференцировку индуцировали StemPro™ Osteogenesis Differentiation Kit. Клетки, культивируемые в стандартных условиях, использовали в качестве контроля. В исследовании использовали методы прижизненной конфокальной микроскопии, проточной цитометрии, трансмиссионной электронной микроскопии, гистологическую окраску. Данные по оценке клеточной подвижности анализировали с помощью программного обеспечения, статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Excel.

Показано, что дифференцировка МСК сопровождается прогрессирующим снижением клеточной подвижности до полной утраты и одновременным ростом митохондриальной активности, что подтверждается морфологическими изменениями (увеличением числа и изменением формы митохондрий), свидетельствующими об усилении метаболизма. На ранних этапах дифференцировки МСК сохраняют подвижность, обеспечивая баланс миграции и синтеза. Планируется культивирование МСК на надкостнице человека, индукция начальной стадии дифференцировки и оценка функциональных свойств клеток.

Финансирование работы поддержано грантом в форме субсидии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2025-482).

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА К ФЕРРОПТОЗУ И ПОДХОДЫ К ЕГО ИНГИБИРОВАНИЮ

Юрканова М.Д.[1*], Ключерев Т.О.[1], Власова И.И.[1], Кошелева Н.В.[1], Тимашев П.С.[1,2]

[1] Институт регенеративной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8

[2] Кафедра биологической химии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)
105043, Москва, ул. 5-я Парковая, д. 21, стр. 1

*e-mail: yurkanova_m_d@staff.sechenov.ru

Ключевые слова: мезенхимные стромальные клетки, ферроптоз, оксид азота, сыворотка человека

Мезенхимные стромальные клетки (МСК) широко изучаются как компонент клеточных продуктов для регенеративной медицины. Однако их низкая выживаемость после трансплантации в повреждённые ткани, характеризующиеся воспалением, накоплением активных форм кислорода и нарушением обмена железа, что может ограничивать эффективность клеточной терапии. Одним из потенциальных механизмов гибели МСК в неблагоприятном микроокружении является ферроптоз — железозависимая регулируемая гибель клеток, связанная с накоплением липидных пероксидов. Цель исследования — охарактеризовать чувствительность МСК человека к ферроптозу, а также найти методы регуляции данной клеточной гибели. Мы исследовали чувствительность МСК пупочного канатика, десны, жировой и эндометриальной ткани человека к ферроптозу и возможность его подавления сывороткой крови человека и донорами оксида азота. Ферроптоз индуцировали ингибитором глутатионпероксидазы 4 — RSL3 (0,5–5 мкМ), ингибитором транспорта цистина (системы xc^-) — erastin (5–10 мкМ), а также их комбинацией. Характер гибели подтверждали с помощью Ferrostatin-1. Жизнеспособность оценивали методами AlamarBlue и Live/Dead, повреждение мембран — по выходу лактатдегидрогеназы, перекисное окисление липидов — с помощью BODIPY-C11. RSL3 дозозависимо снижал жизнеспособность МСК и вызывал накопление окисленных липидов; наиболее выраженный эффект наблюдали при 2,5–5 мкМ. Erastin оказывал менее выраженное действие, однако в сочетании с высокими концентрациями RSL3 усиливал гибель клеток. Добавление инактивированной сыворотки крови человека снижало чувствительность МСК к RSL3. Донор NO DPTA-NONOate также ингибировал ферроптоз, причем защитный эффект был более выражен при повторном добавлении, соответствующем кинетике высвобождения NO. Таким образом, МСК человека чувствительны к ферроптозу, индуцированному нарушением функционирования системы xc^--GPX4. Сыворотка крови человека и доноры NO могут рассматриваться как инструменты защиты МСК от ферроптоза при разработке клеточных продуктов и подходов к повышению их устойчивости в условиях окислительного микроокружения повреждённых тканей.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ, грант № 075-15-2024-640 (Сеченовский Университет).

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОФИЛЯ СЕКРЕЦИИ РАСТВОРИМЫХ ФАКТОРОВ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ ИЗ ПЛАЦЕНТАРНО-ПУПОВИННОГО КОМПЛЕКСА, КОСТНОГО МОЗГА И ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Юркина Е.Г.*, Примакова Е.А., Янушевская Е.А., Назарова Е.А., Романова И.А., Дедюля Н.И., Сымanович А.А., Смольникова В.В., Кривенко С.И., Ефимов Д.Ю.

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии
220087, Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, д. 8

*e-mail: ekatherina999@gmail.com

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, тканевые источники, растворимые факторы

Ключевым механизмом реализации биологических эффектов МСК в организме является секреция различных факторов роста и цитокинов. В качестве факторов роста выступают сигнальные молекулы, регулирующие рост, пролиферацию и дифференцировку клеток. МСК из различных тканевых источников показали значительные различия в уровнях секреции растворимых факторов.

Определение концентраций продуктов секреции МСК проводили на анализаторе Luminex 200 мультиплексным анализом с использованием магнитных частиц в составе наборов Milliplex MAP Kit (Merck KGaA, Германия). Статистическая обработка данных была выполнена с помощью пакета прикладных программ для медико-биологических исследований STATISTICA (Version 10, StatSoft Inc.) и Microsoft Excel.

Наиболее высокие концентрации HGF определялись в образцах супернатантов культур МСК из ворсинок хориона (68526,89 [18907,51; 1477592,01] пг/мл, n = 11) и хориальной пластинки (59229,67 [11901,48; 142144,71] пг/мл, n = 13), которые по данному показателю статистически значимо превосходили МСК из других тканевых источников (p < 0,001, Kruskal — Wallis H-test).

МСК, полученные из тканей ППК, по уровню продукции VEGF-A статистически значимо уступали МСК КМ (n = 10) и МСК ЖТ (n = 10) (p < 0,001, Kruskal-Wallis H test).

В нашем исследовании наиболее высокие уровни секреции sVCAM-1 и IL-6 демонстрировали МСК из хориальной пластинки (29491 [16543; 119806] и 3779,75 [2118,53; 10000,00] пг/мл соответственно) и ворсинок хориона (26761 [14748; 108798] и 3833,05 [878,82; 10143,00] пг/мл соответственно).

МСК, полученные из пупочного канатика (998,42 [11,60; 1899,72] пг/мл, n = 11) и хориальной пластинки (373,99 [24,16; 3514,53] пг/мл, n = 12) статистически значимо превосходили по уровню секреции MCP-3 МСК из КМ и ЖТ (47,50 [3,80; 585,77] и 90,58 [12,88; 232,35] пг/мл соответственно, n = 13, p < 0,001, Kruskal — Wallis H-test).

Немаловажными факторами, участвующими в биологических процессах, являются E-selectin и TGF-β. В нашем исследовании уровни секреции данных растворимых молекул были сопоставимы для культур МСК, полученных из различных тканевых источников.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ КОЖИ МЫШЕЙ НА ТРАНСПЛАНТАЦИЮ АУТОЛОГИЧНЫХ, АЛЛОГЕННЫХ И КСЕНОГЕННЫХ ФИБРОБЛАСТОВ

Юрченко К.А.*, Саенко Ю.С., Юрченко А.А., Фомочкина И.И., Макалиш Т.П., Кубышкин А.В.

Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского
295051, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

*e-mail: yurchenkokseniya28@gmail.com

Ключевые слова: фибробласты, кожа, клеточная трансплантация, CD163, каспаза 3

Фибробласты участвуют в поддержании тканевого гомеостаза и регуляции воспаления. Интенсивность иммунной реакции зависит от происхождения трансплантируемых клеток (аутологичные, аллогенные, ксеногенные).

Исследование выполнено на 30 белых мышах BALB/c (3 и 9 месяцев), разделённых на 3 группы.

Результаты показали, что на 7-е сутки после подкожных инъекций при окраске по Маллори у мышей с аутологичной и аллогенной трансплантацией выявлено нормальное строение коллагена, что указывает на сохранную синтетическую активность донорских фибробластов.

Иммуногистохимический анализ показала умеренную экспрессию CD163 в эпидермисе и дерме интактных мышей. При аллогенной трансплантации иммунологическая реакция усилилась: число макрофагов в дерме выросло в 6 раз (p = 0,0073) и на 76% больше, чем в группе с аутологичными клетками. Трансплантация ксеногенных фибробластов вызвала наиболее выраженный ответ с отторжением и аутолизом импланта: макрофагов стало в 7 раз больше контроля (p = 0,005), в 1,5 раза — относительно аутологичных и на 107% — относительно аллогенных.

Апоптоз оценивали по каспазе-3. При аллогенной трансплантации единичные позитивные клетки выявлены в импланте; экспрессия каспазы-3 в дерме увеличилась втрое относительно интактного контроля и на 75% относительно аутологичной группы. В самом импланте число каспаза-позитивных клеток выросло в три раза по сравнению с аутологичной группой. Наиболее сильный апоптоз зафиксирован при ксеногенной трансплантации: уровень каспазы-3 в дерме возрос в 5 раз относительно контроля (p = 0,00036), в 2 раза — относительно аутологичных и в 1,5 раза — относительно аллогенных имплантов. Экспрессия каспазы-3 в имплантируемых клетках этой группы также была максимальной.

Результаты расширяют понимание механизмов взаимодействия трансплантируемых фибробластов с тканями реципиента и могут служить экспериментальной основой для разработки технологий клеточной терапии и тканевой инженерии кожи.

АНТИСМЫСЛОВАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ ФИБРОБЛАСТОВ ЧЕРЕЗ ТАРГЕТИНГ PTGER2

Юрченко К.А.*, Юрченко А.А., Волкова Н.А., Дегирменджи Э.Т., Кубышкин А.В.

Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского
295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

*e-mail: yurchenkokseniya28@gmail.com

Ключевые слова: фибробласты, антисмысловые олигонуклеотиды, пролиферация

Фибробласты являются ключевыми клетками соединительной ткани, ответственными за синтез внеклеточного матрикса (коллагена, эластина, протеогликанов), ремоделирование тканей и заживление ран. Особый интерес представляет использование антисмысловых олигонуклеотидов не для угнетения, а, напротив, для стимуляции пролиферации и функциональной активности фибробластов.

Эксперимент проводился на первичной культуре фибробластов человека, взятых из биоптата кожи пациента.

Для исследования были подобраны тиофосфатные антисмысловые олигонуклеотиды генов: гепацитарного фактора роста (HGF), простагландина E2 (PGE2), интерферон-гамма (IFN-γ) и фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α).

Наши эксперименты продемонстрировали эффективность тиофосфатного антисмыслового олигонуклеотида фрагмента ДНК гена *PTGER2* простагландина E2 фибробластов, с последовательностью: 5’-AGCAGAGC-CGG-3’ в концентрации 275 нг/мкл.

PGE2-11 привел к значительному увеличению пролиферации в первичной культуре фибробластов человека. Наиболее выраженный эффект наблюдался через 12 часов после начала эксперимента, когда индекс пролиферации культуры, обработанной PGE2-11, составлял 0,25 ± 0,03; в течение 4 часов это значение увеличилось до 0,31 ± 0,02. Среднее увеличение клеточной пролиферации через 24 часа в группе, обработанной PGE2-11, составило 16% по сравнению с контрольной группой. Олигонуклеотиды к генам *HGF, IFN-γ, TNF-α* не показали достоверного увеличения пролиферации фибробластов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что таргетное ингибирование экспрессии гена *PTGER2* с помощью короткого антисмыслового олигонуклеотида является эффективной стратегией для стимуляции размножения первичных фибробластов человека.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

РАЗРАБОТКА КОМБИНИРОВАННОЙ СХЕМЫ ТЕРАПИИ ГЛИОБЛАСТОМЫ

Юсубалиева Г.М.[1,2]*, Кирсова Д.П.[2], Мызина М.С.[2], Янышева Э.П.[2], Широких П.[2], Калинкин А.А.[1], Семихин А.С.[3], Баклаушев В.П.[1,2]

[1] Федеральный научно-клинический центр специализированной медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России
115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28
[2] Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 10/1
[3] Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи
123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18

*e-mail: yusubalieva.gm@fccps.ru

Ключевые слова: глиома, 3D-сфероиды, ксенографтная модель, иммунотерапия, ксенографтная модель

Глиобластома (ГБМ) — агрессивная опухоль головного мозга с крайне неблагоприятным прогнозом. Иммунотерапия, включая персонализированные подходы с использованием опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL), аллогенных или генно-модифицированных натуральных киллеров (NK, NK с химерным антигенным рецептором, NK-CAR), а также онколитических вирусов (OV), демонстрирует определенный потенциал при ГБМ.

Важной задачей является создание релевантных доклинических моделей глиобластомы для успешного клинического внедрения разработанных иммунотерапевтических препаратов, а также создание эффективной схемы их комбинированного применения.

Методы и алгоритмы: разработка моделей *in vitro*, имитирующих микроокружение опухоли глиобластомы выполнена на клетках пациентской глиобластомы, образующих опухолевые сфероиды в условиях гипоксии.

В ксенографтной мышиной модели ГБМ NOD-Prkdcs scid Il2rgem1/Smoc (NSG), основанной на ортотопической трансплантации культур ГБМ, полученных от пациентов и сохраняющих гетерогенность опухоли, были проведены внутривенные и внутриопухолевые иммунотерапевтические вмешательства с использованием TIL и OV-терапии. Приживление ксенотрансплантата оценивали с помощью прижизненной МРТ; исследование селективной доставки OV и TIL в опухоль, а также изменения в опухоли и перитуморальном пространстве проводили с помощью прижизненной конфокальной микроскопии; метаболические и структурные изменения в опухоли и перитуморальной среде оценивались с помощью микроскопии с измерением времени жизни флуоресценции (FLIM) и оптической когерентной томографии (ОКТ). Данные прижизненной визуализации сравнивались с результатами предварительных и окончательных гистологических и иммуноцитохимических данных.

Показана высокая эффективность комбинации иммунотерапевтических препаратов TIL и OV в доклинических испытаниях на валидированных моделях глиобластомы. На ксенотрансплантатной мышиной модели ГБМ NOD-Prkdcs scid Il2rgem1/Smoc (NSG), успешно протестирован мультипараметрический подход для прижизненной детекции сигналов от клеток опухоли и таргетных препаратов. Разрабатываемые иммунотерапевтические препараты продемонстрировали специфическое для опухоли нацеливание и доставку через дефектный ГЭБ.

РАЗРАБОТКА СТРАТЕГИИ СОЗДАНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО РЕГЛАМЕНТА ПРОИЗВОДСТВА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ мРНК-ВАКЦИН НА ОСНОВЕ НЕОАНТИГЕНОВ: ОТ БИОИНФОРМАТИЧЕСКОГО ПАЙПЛАЙНА К ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ ПРОЦЕССА

Юсубалиева Г.М.[1]*, Сорокина М.А.1 М.А.[1], Кирсова Д.П.[1], Мызина М.С.[1], Янышева Э.П.[1], Кудряшова О.А.[1], Иванов О.А.[1], Гусев О.А.[1], Абдулкина Л.Р.[1], Газизова Г.Р.[1], Шевченко Е.К.[1], Баклаушев В.П.[1], Белоусов В.В.[1]

[1] Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 10/1
[2] Федеральный научно-клинический центр специализированной медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России
115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

*e-mail: yusubalieva.gm@fccps.ru

Ключевые слова: глиобластома, мРНК-вакцина, неоантигены, персонализированная терапия, биоинформатика, иммунотерапия, комбинированное

Глиобластома (ГБМ) характеризуется агрессивным течением, внутриопухолевой гетерогенностью и иммуносупрессивным микроокружением. Низкий опухолевый мутационный груз ГБМ создает дополнительные сложности для идентификации неоантигенов. Персонализированные мРНК-вакцины представляют собой перспективный инструмент для индукции специфического Т-клеточного ответа. Успех терапии зависит от точности выбора мишеней и интеграции вакцинации в общую схему лечения.

Цель работы — разработка комплексного биоинформатического и технологического пайплайна создания неоантигенной мРНК-вакцины для ГБМ, включая стратегию преодоления иммунной резистентности.

Переход от идентификации мишеней к промышленному производству требует создания строго стандартизированных технологических регламентов (ТР), обеспечивающих соответствие принципам GMP. В данном исследовании разрабатывается комплексная стратегия мРНК вакцины, охватывающая весь цикл до этапа валидации производства.

Разработка пайплайна включает несколько этапов: (1) забор и секвенирование биоматериала, (2) биоинформатический отбор неоантигенов, (3) дизайн мРНК-конструкта и схемы терапии.

Для анализа берут образцы опухолевой ткани, полученные при максимальной резекции. Проводится полногеномное (WGS) или полноэкзомное (WES) секвенирование и транскриптомика (RNA-seq).

Технологический процесс получения мРНК включает ферментативную транскрипцию *in vitro*, кэпирование и очистку методом аффинной хроматографии. Оптимизирован метод формулирования готовой лекарственной формы.

Разработан стандартизированный протокол отбора кандидатов, включающий критерии фильтрации: экспрессия гена в опухоли, с расчетом на предотвращение аутоиммунитета, но высокую иммуногенность. В регламент внедрены спецификации на промежуточные продукты (ПП). Совместно с ЦСП ФМБА разработан контроль качества ПП и готовой лекарственной формы. На модели мышей с сингенными опухолями продемонстрировано, что вакцина, полученная по разработанному протоколу, индуцирует специфический ответ $CD8^+$ Т-лимфоцитов.

Разработанный подход позволяет унифицировать производство персонализированных вакцин, несмотря на уникальность последовательности мРНК для каждого пациента.

Исследование поддержано ГЗ ФМБА.

РОЛЬ МИКРООКРУЖЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В МЕХАНИЗМАХ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА К ДЕЙСТВИЮ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ И В ПАТОЛОГИИ (ЭВОЛЮЦИЯ КОНЦЕПЦИИ «НИШИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК»)

Юшков Б.Г.*

Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН
620049, Екатеринбург, ул. Первомайская, стр. 106

*e-mail: b.yushkov@iip.uran.ru

Ключевые слова: стволовая клетка, микроокружение, экстремальные факторы, ниша

Фундамент концепции, что судьба клетки определяется не только её внутренней генетической программой, но и микроокружением, заложили исследования Ханса Шпемана и Хильды Мангольд, доказавших, что локальные сигнальные молекулы могут перенаправлять дифференцировку эмбриональных клеток и выделивших организатор Шпемана — Мангольд — группы клеток, которые отвечают за индукцию нервных тканей во время развития эмбрионов амфибий (Нобелевская премия 1935 года). Идея получила развитие в работах Г. Селье на сердце и А.Я. Фриденштейна на кроветворной ткани, а в 1978 году появлению концепции «ниши» стволовой гемопоэтической клетки, сформулированной в двух работах — Schofield R. и Юшкова Б.Г. с соавт. При сходстве в своих основных положениях взгляды авторов имели ряд существенных отличий. Так согласно Schofield R. «ниша» представляет собой морфологическую структуру, в которой стволовая клетка находится в состоянии покоя — Go, став же свободной вступает в дифференцировку. По нашим данным «ниша» — это временное функциональное образование, определяющее пролиферативную активность и направление дифференцировки стволовой клетки. В последние годы эти различия вылились в концепцию двух типов ниш. «ограничивающей» («restricted niche»), т.е. содержащей только стволовые клетки и «разрешающей» («permissive niche»), содержащей помимо стволовых клеток и их потомков Изучение действия на организм экспериментальных животны — крыс экстремальных факторов — гипоксии,

массивной кровопотери, воспаления, облучения, иммобилизационного стресса, постоянного электрического показало, что в механизмах адаптации существенную роль играет изменение состояния микроокружения стволовых гемопоэтических клеток. Эти механизмы включают в себя клетки (макрофаги, тучные клетки, фибробласты и др.), факторы экстрацеллюлярного матрикса (гликозаминогликаны, аминокислоты, витамины), его физико-химические характеристики и отличаются в разных нишах. Нарушение ремоделирования ниши может привести к патологии, что требует разработки методов, целенаправленной их коррекции путем модулирования микроокружения.

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПРИГОДНОСТИ ГИДРОГЕЛЕЙ НА ОСНОВЕ ЖЕЛАТИН-МЕТАКРИЛОИЛА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ТРЁХМЕРНЫХ НЕЙРАЛЬНЫХ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ

Яговкина С.П.[1*], Усатова В.С.[2], Леонович М.А.[3], Коржиков-Влах В.А.[3], Шевченко Е.К.[2], Белоусов В.В.[1,2]

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова (Пироговский Университет)
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6
[2] Федеральный центр мозга и нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации
117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 10
[3] Санкт-Петербургский государственный университет, Институт химии
198504, Санкт-Петербург, Петергоф, Университетский пр-т, д. 26
*e-mail: kudan956@yandex.ru

Ключевые слова: тканевая инженерия нервной ткани, биопечать, желатин-метакрилоил

Биопечать тканеинженерных конструкций на основе индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) пациента является перспективным подходом к восстановлению повреждённых или утраченных участков мозговой ткани. Гидрогель в конструкциях выполняет роль трёхмерного каркаса и должен обладать биосовместимостью и оптимальными механическими свойствами. Желатин-метакрилоил (gelatin methacryloyl, GelMA) привлекателен благодаря сочетанию RGD-опосредованной адгезии и фотоуправляемой модуляции жёсткости, но фотосшивка требует тщательного подбора условий из-за риска цитотоксичности. Критическое значение имеет концентрация макромономера, влияющая на жёсткость, пористость, диффузию, выживаемость клеток и целостность конструкции при печати.

В работе исследовали композиции GelMA со степенью функционализации 71% с концентрацией макромономера 7,5–12,5 мас.% и фотоинициаторами Irgacure 2959 и фенил-2,4,6-триметилбензоилфосфинат лития (LAP) при облучении источником света с длиной волны 365 нм. Цитосовместимость оценивали на цилиндрических образцах с инкапсулированными нейральными прогениторными клетками, полученными из ИПСК (5–10 млн кл/мл) и при культивировании клеток на поверхности сшитого гидрогеля.

Максимальная жизнеспособность достигнута на поверхности сшитого гидрогеля с концентрацией макромономера 12,5 мас.%, однако внутри сшитых конструктов жизнеспособность была низкой. По результатам многофакторного анализа влияния времени УФ-облучения (0–20 мин) и концентрации фотоинициаторов (0–1,0 мас.%) в качестве фотоинициатора выбран LAP (0,05 мас.%) при времени экспозиции 45 секунд. После оптимизации состава гидрогеля были достигнуты жизнеспособность >60% в цилиндрических конструктах в течение двух недель и активная пролиферация клеток на поверхности.

Оценка пригодности для экструзионной биопечати (тесты линии и слияния филамента) показала слабую зависимость оптимальных параметров печати и разрешения от исследованных концентраций макромономера. При печати многослойных конструкций начальная жизнеспособность составляла 50–60%, к концу второй недели снижалась до 40%. Для её повышения в дальнейшем планируется модификация пористости гидрогеля и введение компонентов, улучшающих цитосовместимость.

Работа выполнена при поддержке ФМБА России.

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

ОПТИМИЗАЦИЯ УСЛОВИЙ ПОЛУЧЕНИЯ КОНДИЦИОНИРОВАННОЙ СРЕДЫ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ВАРТОНОВА СТУДНЯ

Якимова Д.С.*, Кузьминых М.А., Кошелева Н.В., Тимашев П.С.

Институт регенеративной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8

*e-mail: yakimova.dasha2017@yandex.ru

Ключевые слова: мезенхимные стволовые клетки, вартонов студень, кондиционированная среда, секретом

Мезенхимные стволовые клетки (МСК) вартонова студня являются перспективным источником обогащенной прорегенеративными факторами кондиционированной среды. Состав секретома МСК зависит от условий культивирования.

Цель данной работы — сравнительный анализ культур МСК вартонова студня, выращенных в полной и бедной средах, с последующим выбором оптимальных условий для получения кондиционированной среды.

В работе использовали МСК вартонова студня, предоставленные Биобанком Сеченовского Университета. Клетки культивировали в полной и бедной средах 72 часа. Полная среда включала DMEM/F12 с L-глутамином и феноловым красным, 10% FBS, гентамицин (120 мкг/мл), FGF (20 нг/мл), ИТС (100X) и гепарин (5000 МЕ/мл); бедная — DMEM/F12 с L-глутамином и феноловым красным, 10% FBS и гентамицин. Количество клеток оценивали на третьи сутки с использованием камеры Ньюбауэра, морфологию клеток контролировали ежедневно методом световой микроскопии.

Среднее количество клеток в полной среде составило 635 000 ± 37 749 клеток, в бедной среде — 420 000 ± 18 028 клеток. При визуальной оценке в обеих группах клетки сохраняли типичную веретенообразную морфологию. Выраженных различий в характере роста клеток между исследуемыми условиями не выявлено.

Для получения кондиционированной среды была выбрана бедная среда. МСК вартонова студня в количестве 1×10^7 клеток культивировали в биореакторе ESCO с носителем типа «лапша» в течение 7 суток. По окончании культивирования было получено 500 мл среды с образца.

Результаты показали возможность культивирования МСК вартонова студня и получения кондиционированной среды в биореакторе на бедной базовой среде.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России, тема № NZAF-2024-0016.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОНА НА БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МЕТИЛУРАЦИЛА *IN VITRO*

Якшин В.В.[1]*, Рогачёва А.А.[1]

[1] Ставропольский государственный медицинский университет
355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

*e-mail: vsevolodyakshin@gmail.com

Ключевые слова: фибробласты, метилурацил, поливинилпирролидон, регенерация, коллаген

Метилурацил является классическим стимулятором репаративной регенерации, однако его клиническое применение ограничено низкой растворимостью в водных средах и быстрой элиминацией из зоны повреждения. Поливинилпирролидон (PVP) часто используется в составе мазевых композиций, однако его влияние на клеточные эффекты метилурацила системно не исследовалось. Цель работы — оценить влияние PVP на растворимость, пролиферативную активность, миграционную способность и коллагенсинтезирующую функцию метилурацила в культуре дермальных фибробластов человека.

Исследование выполнено на клетках пассажа 3–5. Группы: контроль, метилурацил 0,1 и 1%, PVP 2% (холостой контроль), комбинации (метилурацил + PVP), контроль вязкости (ПЭГ-400). Оценку проводили с использованием МТТ-теста, скретч-анализа и количественной ПЦР маркеров COL1A1 и MMP-1. Для верификации депо-эффекта выполнен тест с отмыванием через 4 ч инкубации.

Установлено, что в присутствии PVP 2% кристаллизация метилурацила отсутствовала в течение всего эксперимента (снижение мутности в 4,2 раза; $p < 0,01$), тогда как в чистом виде при 1% осадок фиксировался через 6 ч. В МТТ-тесте на 72 ч комбинация метилурацила 1% с PVP 2% показала максимальный прирост

пролиферации — 185% относительно контроля, что на 23% превышает сумму эффектов отдельных компонентов. В скретч-тесте через 24 ч выявлено замедление миграции в группе комбинации: закрытие дефекта составило 61% против 78% для чистого метилурацила ($p < 0,01$). Эффект воспроизводился на ПЭГ-контроле, что подтверждает его физическую природу. На 5-е сутки при использовании комбинации экспрессия COL1A1 возрастала в 4,3 раза при незначительном росте MMP-1 (в 1,3 раза), тогда как для чистого метилурацила эти показатели составили 2,1 и 1,6 соответственно. В тесте с отмыванием через 48 ч пролиферация в группе комбинации сохранялась на уровне 158% против 115% для чистого метилурацила ($p < 0,01$), что подтверждает формирование пролонгирующего депо.

Таким образом, PVP оказывает разнонаправленное действие: улучшает растворимость, усиливает пролиферацию и коллагеногенез, создает депо-эффект, но транзиторно замедляет миграцию фибробластов из-за повышенной вязкости. Это диктует дифференцированный подход к применению PVP-содержащих композиций в регенеративной медицине.

ИНИЦИИРОВАННОЕ СОСТОЯНИЕ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК: КЛЮЧЕВОЙ ЭТАП ОПРЕДЕЛЕНИЯ НАПРАВЛЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Ярошенко М.А.*, Бутвин И.И., Чечехин В.И., Тюрин-Кузьмин П.А.

Факультет фундаментальной медицины,
Медицинский научно-образовательный институт,
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1

*e-mail: ms301.racp@gmail.com

Ключевые слова: мезенхимные стволовые клетки, дифференцировка, 3’-scRNAseq

Нарушения обновления жировой ткани вносят вклад в развитие многих метаболических заболеваний. В основе обновления лежит дифференцировка мезенхимных стволовых клеток (МСК). Эта работа посвящена анализу транскриптома МСК на разных направлениях и стадиях дифференцировки, в частности анализу активности транскрипционных факторов (ТФ).

МСК были выделены из жировой ткани доноров. Анализ транскриптома производился при помощи 3’-scRNAseq. Были получены три набора данных, соответствующих индуцированным направлениям дифференцировки: контрактильному, адипогенному и фиброзному. Траектории развития были построены с использованием метода Paga-tree пакета Dynverse. Первичный анализ, кластеризация и интеграция выполнялись в Seurat. Для анализа активности ТФ использовали регулоны, полученные при помощи SCENIC. Относительное изменение активности ТФ определялось путём сравнения средних значений активностей соответствующего регулона в кластерах.

Во всех трёх наборах данных мы обнаружили состояние, в которое МСК входят на ранних стадиях дифференцировки и в котором приобретают возможность выбора направления под действием внешних факторов (инициированное состояние, ИС). Свойства МСК в этом состоянии соответствовали описанным в литературе характеристикам стволовых клеток, покидающих нишу. В ИС происходило разветвление траекторий развития, то есть принятие решения о выборе конкретного направления дифференцировки. Переход в ИС наблюдался при воздействии катехоламинов на β3-адренорецепторы. В ИС повышалась чувствительность МСК к норадреналину за счёт увеличения экспрессии α1A-адренорецепторов. Сравнение активности ТФ в ИС и в базальном состоянии стволовых клеток показало, что в ИС изменялась активность компонентов ряда сигнальных путей, а также ТФ, регулирующих циркадные ритмы.

Таким образом, мы обнаружили общее для всех путей дифференцировки МСК инициированное состояние, в котором происходит выбор между различными направлениями дифференцировки, возвратом в нишу и пролиферацией.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 25-75-30005 (https://rscf.ru/project/25-75-30005/).

https://doi.org/10.60043/2949-5938-2026-3pril

МАЛЫЕ РЕГУЛЯТОРНЫЕ СУБПОПУЛЯЦИИ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК УЧАСТВУЮТ В РЕГУЛЯЦИИ ГОРМОНАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ДРУГИХ КЛЕТОК

Ярская М.С.*, Тюрин-Кузьмин П.А.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Медицинский научно-образовательный институт,
Факультет фундаментальной медицины
119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1

*e-mail: yarskaya.mariya@mail.ru

Ключевые слова: МСК, жировая ткань, адренергическая регуляция, регуляторная субпопуляция

Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК) жировой ткани представляют собой гетерогенную популяцию постнатальных стволовых клеток, отдельные субпопуляции которой могут различаться по своим функциональным свойствам. Исследования адренергической регуляции МСК показали, что стимуляция β3-адренорецепторов повышает чувствительность клеток к норадреналину. β3+ МСК соэкспрессируют серотониновый рецептор HTR6, который также вовлечен в формирование этого ответа. β3+/HTR6+ МСК преимущественно обнаруживаются в периваскулярной области жировой ткани, что позволяет предположить их возможную связь с регуляцией сосудистого микроокружения. В данной работе мы проверили гипотезу, что β3+/HTR6+ МСК могут обладать регуляторными свойствами. Для этого мы использовали методы: клеточный сортинг, измерение внутриклеточной сигнализации на уровне одиночных клеток при помощи флуоресцентного микроскопа, бесконтактное сокультивирование β3+ и β3- МСК. Мы показали, что удаление β3+ МСК из общей популяции сопровождалось утратой способности к гетерологической сенситизации β3- МСК. При бесконтактном сокультивировании β3+ и β3- клеток способность к гетерологической сенситизации восстанавливалась.

Таким образом, полученные данные позволяют предположить наличие регуляторного взаимодействия β3+/HTR6+ клеток с другими МСК и возможное участие в этом процессе секретируемых факторов.

ИЗУЧЕНИЕ ТКАНЕСПЕЦИФИЧНОСТИ БИОХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ЧЕЛОВЕКА

Яшин Н.П.[1]*, Астрелина Т.А.[1], Брунчуков В.А.[1], Сучкова Ю.Б.[1], Михадаркина О.Г.[1], Лабушкина А.А.[1], Серова О.Ф.[2]

[1] Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна
123098, Москва, ул. Живописная, д. 46
[2] Московский областной перинатальный центр
143903, Московская обл., г. Балашиха, ш. Энтузиастов, д. 12

*e-mail: niknik.yashin@mail.ru

Ключевые слова: внеклеточный матрикс, ВКМ-гидрогели, амниотическая мембрана, хорион, пупочный канатик, тканеспецифичность

Тканеспецифичный биохимический профиль внеклеточного матрикса определяет механические свойства и регенеративный потенциал гидрогелей на основе ВКМ постнатальных тканей человека, однако количественные данные по этим тканям остаются ограниченными. В настоящем исследовании охарактеризованы ВКМ-гидрогели, полученные из амниотической мембраны, безворсинчатого хориона и пупочного канатика человека, с оценкой содержания общего белка, гидроксипролина и сульфатированных гликозаминогликанов методами BCA, колориметрического анализа гидроксипролина и Farndale, нормированными на сухую массу. Показано, что амнион формирует профиль с высоким содержанием общего белка и ГАГ (порядка 0,47 мг/мг белка и 0,023 мкг/мг ГАГ), тогда как хорион характеризуется сопоставимым уровнем белка (≈0,42 мг/мг) при повышенном содержании гидроксипролина (~0,025 мг/мг) и сниженных ГАГ (~0,008 мкг/мг), что отражает более коллаген-доминированную структуру матрикса. ВКМ-гидрогели из пупочного канатика содержат

максимальный гидроксипролин (до 0,033 мг/мг) при умеренных уровнях белка и ГАГ, указывая на преобладание коллагенового каркаса по сравнению с амнионом и хорионом. Высокое содержание ГАГ в амнионе связывают с формированием высокогидратированной среды и поддержкой ангиогенеза, тогда как коллаген-богатые профили хориона и пупочного канатика ассоциированы с большей механической устойчивостью и потенциалом для создания барьерных мембран и конструкций, воспринимающих нагрузку. Полученные данные демонстрируют, что децеллюляризованные ВКМ-гидрогели сохраняют выраженную тканеспецифичность биохимического состава, а сопоставительный количественный анализ трёх постнатальных источников формирует основу для рационального выбора матрикса и биочернил под различные задачи регенеративной медицины, включая раневые покрытия, васкуляризированные имплантаты и механически нагруженные каркасы. В отличие от большинства работ, рассматривающих плацентарные ткани суммарно, данное исследование подчёркивает значимость учёта тканевого происхождения ВКМ при стандартизации биочернил и разработке критериев качества для клинически ориентированных ВКМ-гидрогелей.

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ КАК РЕГУЛЯТОРЫ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В МИКРООКРУЖЕНИИ ПОСТКОВИДНОГО АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Яшина Н.Б.*

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)
119991, Москва, ГСП-1, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

*e-mail: yashina_n_b@staff.sechenov.ru

Ключевые слова: тучные клетки, постковидный синдром, остеонекроз, патоморфология, иммуногистохимия, патогенез

Постковидный асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК) — это деструктивно-ишемическое поражение, развивающееся в рамках постковидного синдрома независимо от стероидной терапии и классических факторов риска. Самостоятельным вирус-индуцированным триггером патогенеза может выступать синдром активации тучных клеток (ТК), ведущий к избыточному высвобождению медиаторов воспаления и цитокинов. Будучи регуляторами ангиогенеза и тканевого гомеостаза, ТК способны координировать повреждение костной ниши, однако механизмы, связывающие их сверхактивацию с гибелью остеоцитов, микроангиопатией и фиброзом костного мозга при АНГБК, не изучены.

Методами комплексного гистохимического, иммуногистохимического, морфометрического и статистического анализа исследован операционный материал головок бедренных костей после тотального эндопротезирования сустава у пациентов с верифицированным аваскулярным некрозом: с постковидной формой и без COVID-19 в анамнезе.

Специфической патоморфологической особенностью постковидного АНГКБ признаны массивные скопления активированных ТК с гетерогенной пространственной архитектоникой в очагах повреждения. В зонах некроза триптаза-позитивные ТК демонстрировали автономный остеорезорбтивный потенциал (деградация костного матрикса) и выступали интеграторами локальной ниши через паракринные и юкстакринные взаимодействия с иммунокомпетентными, стромальными и эндотелиальными элементами. Морфофункциональная пластичность ТК выражалась в поддержании жизнеспособности $CD38^+$ плазмоцитов и $CD20^+$ В-клеток в третичных лимфоидных структурах, селективном привлечении $CD8^+$ Т-киллеров к вирусным депо SARS-CoV-2, индукции М2-поляризации макрофагов, а также в регуляции тонуса синусоидов и индукции интуссусцептивного ангиогенеза. Паракринное взаимодействие ТК с фибробластами запускало избыточный фибиллогенез, приводя к массивному фиброзу стромы костного мозга.

Выявленная пространственно-функциональная пластичность ТК позволяет впервые позиционировать их как мультифункциональные регуляторы патогенеза постковидного АНГБК. Индуцированная SARS-CoV-2 сверхактивация этих клеток выступает ключевым координатором деструктивно-воспалительных процессов и последующей репарации.

ВЛИЯНИЕ МЕТОДИК ОБРАБОТКИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ КЛЕТОК

Яшина Н.И.[1]*, Еремин И.И.[1], Петрикина А.П.[1], Турчин А.С.[1], Деев Р.В.[1], Феоктистова Ю.С.[1], Васильев В.С.[2]

[1] Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского
125993, Москва, ул. Тверская, д. 11
[2] ООО «МЭЙДЖОР БЬЮТИ»
117335, Москва, Нахимовский пр-т, д. 56
*e-mail: Renelve@mail.ru

Ключевые слова: жировая ткань, микрожир, наножир, стромально-васкулярная фракция, СВФ

Существует 4 основных вида минимально манипулированных клеточных продуктов жировой ткани. Цель работы — дать описание и провести анализ данных о жизнеспособности клеточных элементов в каждом из них.

Миллижир (millifat) — липоаспират, полученный при липосакции, содержит крупные разнокалиберные конгломераты адипоцитов, проходит через иглу 18G. Жизнеспособность адипоцитов зависит от параметров липоаспирации и индивидуальной структуры подкожной клетчатки. По нашим данным, она варьировала от 38 (26–49) до 97 (80–99)%. Жизнеспособность клеток стромально-васкулярной фракции (СВФ) в структуре миллижира находилась на уровне 93–99%.

Микрожир (microfat) — продукт с меньшим диаметром частиц, его получают с помощью липоаспирации канюлей с отверстиями 1 мм и меньше, либо измельчают с помощью коннектора диаметром 1 мм и менее. Доступен для введения иглой 21G. Жизнеспособность адипоцитов варьировала от 50 до 99% в зависимости от методики измельчения. Жизнеспособность клеток СВФ в микрожире — от 46 до 80%.

Наножир (nanofat) — эмульгированный жир, получаемый с помощью многократного перемещения липоаспирата через межшприцевые коннекторы различной формы и диаметра, характеризуется отсутствием жизнеспособных адипоцитов, но в то же время должен содержать клетки стромально-васкулярной фракции и факторы роста. Наножир может вводиться через иглу диаметром 24G. Жизнеспособность клеток СВФ в микрожире зависит от способа его получения и составляет от 33 до 99%.

Стромально-васкулярная фракция (СВФ) — продукт, получаемый с помощью механической или ферментативной обработки жировой ткани с последующим ее центрифугированием и удалением жирового компонента. Жизнеспособность клеток при ферментативном способе получения обычно находится на уровне 95–99%, при механическом способе этот показатель значительно ниже — от 18 до 99%.

Таким образом, методики обработки жировой ткани определяют характеристики получаемого продукта. Показатели клеточного состава и жизнеспособности должны быть стандартизированы и входить в критерии качества операционной процедуры.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского» (проект № FURG-2025-0028).

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АМНИОТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ: ВЗГЛЯД НЕЙРОХИРУРГА. ОПЫТ ФМБЦ ИМ. А.И. БУРНАЗЯНА

Семенов М.С.*, Лепсверидзе Л.Т., Астрелина Т.А., Брунчуков В.А., Сучкова Ю.Б., Кобзева И.В., Удалов Ю.Д.

Государственный научный центр – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна
123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23
*e-mail: semenowfmbc@yandex.ru

Ключевые слова: амнион, амниотическая мембрана, функциональная нейрохирургия, невролиз, микродискэктомия, спондилодез

Формирование вокруг нервов рубцово-спаечного процесса является ведущей причиной неудовлетворительных исходов и рецидивов симптоматики после нейрохирургических вмешательств. Амниотическая мембрана,

благодаря своим противовоспалительным, антифиброзным и иммуномодулирующим свойствам, а также содержанию факторов роста, обоснованно создает биологический барьер, предотвращающий избыточное рубцевание и адгезию нервных структур с окружающими тканями. Методика применения укутывания (wrapping) амниотической мембраной является эффективной и безопасной стратегией, направленной на снижение послеоперационного рубцово-спаечного процесса и улучшение функциональных исходов постоперационных пациентов.

В представленной серии наблюдений проведен первичный анализ полученных результатов и безопасности применения мембраны у нейрохирургических пациентов (общее количество — 97 человек). 21 пациенту с туннельным синдромом в дополнение к хирургической декомпрессии использовалась мембрана, что сопровождалось достоверным уменьшением болевого синдрома, улучшением функционального статуса верхней конечности, а также положительной динамикой электронейромиографических показателей. Невролиз у 19 пациентов после перенесенных операций, травм и МВР продемонстрировало значительное снижение боли (улучшение по ВАШ на 3,5 балла, $p < 0,0001$), увеличение силы захвата ($p < 0,0001$) и улучшение функционального статуса по шкале QuickDASH (-30 баллов, $p < 0,0001$) при среднем сроке наблюдения 30 месяцев. 33 пациентам с целью предотвращение образования рубцовой ткани, облитерации эпидурального пространства и сдавления нервных корешков, выполнены вмешательства в перспективе которые должно снизить частоту формирования «неудачно оперированного позвоночника» (FBSS). 8 пациентам амниотическая мембрана, применена для ускоренного закрытия кожных дефектов. В группе укрытие культи нерва амниотической мембраной (6 пациентов) достигнут регресс и профилактика механизмов развития фантомно-болевого синдрома.

Представленный клинический опыт свидетельствует, что метод укрывания (wrapping) аллогенной амниотической мембраной является безопасной адъювантной хирургической техникой, способной значимо улучшить результаты лечения.