

рубцов и в лимфатические пространства между рубцами и костной тканью на подбородке. Уже после 1 процедуры рубцы стали более мягкими, чувство стягивания кожи уменьшилось. Для достижения хорошего результата потребовалось 10 процедур, после которых рубцы не только уменьшились в размерах, но и уплостились до уровня нормальной кожи. Остаточными явлениями были полосы, лишённые пигмента. Для восстановления формы подбородка дополнительно провели 5 имплантаций 15% геля коллост, после которых дефект не только кожи, но и формы подбородка резко уменьшился.

ВЫВОДЫ. Репарация соединительнотканых структур кожи при имплантации коллостом в виде 15% геля сопровождалась уменьшением косметического дефекта и восстановлением функции кожи без хирургического вмешательства.

Сатаева Т.П., Заднипрный И.В.

*Крымский федеральный университет
им. В.И. Вернадского
tanzcool@online.ua*

**РЕГЕНЕРАТОРНЫЙ ЭФФЕКТ МАКРОФАГОВ
ФЕНОТИПА M2 НА ПРИМЕРЕ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ
НЕФРОПАТИИ**

Известно, что макрофаги, в зависимости от клеточных сигналов, могут приобретать классический фенотип M1 или альтернативный M2. Факторы, влияющие на этот процесс, представляют интерес для современной иммунологии. Макрофаги, которые обладают противовоспалительными и регенераторными свойствами, принято определять фенотипом M2. В настоящее время идет поиск безопасных путей *in vivo* репрограммирования провоспалительного фенотипа M1 в M2. Одним из таких способов может явиться применение иммуномодуляторов, содержащих биологически активные пептиды. В качестве активаторов пула прорегенераторных макрофагов M2 в эксперименте была использована комбинация иммуномодуляторов класса Эрбисол по определенной схеме, что позволяет последовательно провести иммунокоррекцию и иммуномодуляцию. Выбранные препараты представляют собой концентраты, полученные из куриной эмбриональной ткани и содержащие комплекс природных белковых и небелковых низкомолекулярных органических соединений негормонального происхождения, включающие специфические мембранные гликопротеины — маркеры физиологического состояния клеток, определяющие иммуногенные свойства тканей. В рамках исследования были изучены структурные преобразования паренхимы и стромы почки в условиях алкогольной интоксикации с последующей иммуномодуляцией. В эксперименте были использованы 62 беспородные трехмесячные крысы обоего пола, массой 220–310 г, которых после односторонней нефрэктомии подвергали двухмесячной алкоголизации 40% этанолом с последующей его отменой. Животные были разделены на следующие группы: I группа (n = 30) — коррекция после отмены этанола не проводилась; II группа (n = 32) — коррекцию после отмены этанола проводилась препаратами Эрбисол и Экстра Эрбисол по схеме из расчета 0,02 мл на 10 г массы тела в течении 22 сут. После введения 40% этанола в I группе наблюдалось резкое, практически необратимое замедление компенсаторной гипертрофии

почки, которая сопровождалась дистрофией канальцевых эпителиоцитов и выраженным интерстициальным фиброгенезом в местах лимфоцитарно-M1 макрофагальной инфильтрации (CD 80). В эти же сроки степень компенсаторной гипертрофии сосудистых клубочков нефрона при введении препаратов класса Эрбисол во II группе по данным морфометрии превышала таковую в первой группе в 1,5–2,3 раза. Во II группе также отмечались более выраженные явления регенерации, что проявлялось в увеличении синтеза белка клетками стромы и паренхимы, возрастании морфометрических показателей площади элементов коркового вещества, увеличении количества макрофагов фенотипа M2 (CD 163) в перитубулярных зонах на фоне уменьшения числа дистрофически поврежденных эпителиоцитов и коллагеновых волокон. Очевидно, что в основе механизма действия иммуномодуляторов лежит повышение цитокинпродуцирующей способности макрофагов и T-лимфоцитов хелперов 2 типа, активирующих M2 макрофаги. Таким образом, низкомолекулярные органические иммуномодуляторы способствуют выраженной компенсаторной гипертрофии поврежденной почки за счет регенераторных эффектов цитокинов макрофагов M2.

**Селезнева И.И.¹, Ермаков А.М.¹,
Зайцев В.В.², Сурменев Р.А.³**

¹ *Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН*

² *Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*

³ *Национальный исследовательский Томский политехнический университет
selezneva_i@mail.ru*

**ПОРИСТЫЕ МАТРИКСЫ НА ОСНОВЕ
ПОЛИКАПРОЛАКТОНА И НАНОЧАСТИЦ
МОДИФИЦИРОВАННОГО ГИДРОКСИАПАТИТА
ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДЕФЕКТОВ
КОСТНЫХ ТКАНЕЙ**

Поликапролактон (ПКЛ) обладает высокой биосовместимостью и способностью к биодеградации без образования токсичных продуктов распада, что открывает перспективы его применения в регенеративной медицине в качестве матрикса для тканевой инженерии. Однако из-за гидрофобной природы и отсутствия биоактивных функциональных групп ПКЛ недостаточно благоприятен для роста клеточных культур, что затрудняет применение этого материала в тканевой инженерии. Одним из подходов, связанных с улучшением биоактивных свойств матриксов ПКЛ является их импрегнирование кальций-фосфатными наночастицами (КФ), способствующими адгезии, пролиферации и остеогенной дифференцировке стволовых клеток. Наиболее перспективными в этом отношении являются наночастицы замещенного гидроксиапатита, увеличивающие скорость остеointеграции и остеогенеза в сравнении с чистым аналогом. В данной работе были исследованы образцы микропористых матриксов, сформированных методом электроформования из поликапролактона (ПКЛ) с добавлением наночастиц гидроксиапатита (ГА), кремний-замещенного гидроксиапатита (Si-ГА) и гидроксиапатита со стронцием (Sr-ГА). Установлено, что использование наночастиц в процессе электроформования полимерных ПКЛ скаффолдов

позволяет значительно увеличить их пористость и создать бикомпонентную структуру. Результаты исследования жизнеспособности, адгезионной и пролиферативной активности мезенхимальных стволовых клеток человека при культивировании на поверхности гибридных скаффолдов, свидетельствуют о высокой биосовместимости всех матриц. Введение наночастиц GA, Si-GA и Sr-GA модифицирует поверхность полимерных материалов, обеспечивая лучшие условия для адгезии и распластывания клеток и снижая пролиферативную активность клеток на поверхности материалов по сравнению с контролем. При этом снижение пролиферативной активности более полно выражено на поверхности материалов с перекрестной структурой, модифицированных включением Si-GA и Sr-GA. При гистологическом исследовании было выявлено, что в случае чистого ПКЛ матрикса наблюдалось слабое врастание собственной соединительной ткани по краю без проникновения в толщу образца. Импрегнация в матрикс ПКЛ наночастиц фосфатов кальция способствует врастанию собственной соединительной ткани в толщу образца, что свидетельствует о выраженном процессе биоинтеграции матрикса. Кроме того, в отличие от матриц из чистого ПКЛ, где единичные новообразованные кровеносные сосуды встречаются только по краю контакта с образцом, в композитном матриксе они присутствуют и на некотором удалении от края контакта, что говорит о повышении биоинтегративных свойств данных материалов. Проведено исследование изменения профиля экспрессии 22 генов-маркеров дифференцировки с использованием клеток МСК при культивировании на поверхности исследуемых материалов. Установлено, что, несмотря на схожесть общей картины экспрессии генов, указывающей на направленность дифференцировки клеток по типу остеогенеза, различия в химическом составе и микроструктуре поверхности материалов определяют разницу в степени активации экспрессии генов-маркеров дифференцировки. Таким образом, биосовместимые, биодеградируемые композитные микропористые матриксы на основе поликапролактона и наночастиц замещенного гидроксипата могут быть использованы в изготовлении конструкций для восстановления дефектов костных тканей в организме пациента.

Финансирование исследования: *Работа выполнена при финансовой поддержке Федеральной целевой программы (номер соглашения 14.610.21.0015).*

Селенина А.В.¹, Синенко С.А.¹, Зайферт У.², Томилин А.Н.¹, Цимоха А.С.¹

¹ ФГБУН «Институт цитологии РАН»

² Грайфсвальдский университет
a.selenina@incras.ru

РОЛЬ КОМПОНЕНТОВ УБИКВИТИН-ПРОТЕАСОМНОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССЕ КЛЕТОЧНОГО РЕПРОГРАММИРОВАНИЯ КЛЕТОК МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Эмбриональные стволовые клетки и индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (иПСК) представляют собой не только интересные объекты фундаментальных исследований, но также крайне перспективны для различных прикладных областей медицины, регенеративной медицины. Хотя существует большой интерес к плюрипотентным клеткам, механизмы поддержания в них белкового гомеоста-

за с помощью убиквитин-протеасомной системы изучены крайне слабо. Считается, что посредством пост-трансляционных модификаций белков и их деградации в протеазных комплексах — протеасомах — убиквитин-протеасомная система контролирует практически все основные клеточные процессы. Протеасома состоит из коровой 20S и одной или двух регуляторных 19S частиц. При определенных условиях конститутивные каталитические субъединицы 20S коровой частицы $\beta 1$, $\beta 2$ и $\beta 5$ могут замещаться на особые субъединицы — $\beta 1i/LMP2$, $\beta 2i/MECL-1$ и $\beta 5i/LMP7$. Существует также дополнительный регулятор конститутивной и иммунопротеасомы — PA28, который увеличивает эффективность деградации белков. Роль иммунопротеасом в процессе получения иПСК исследована крайне мало. Чтобы приблизиться к решению данной проблемы, в данной работе мы индуцировали репрограммирование мышинных эмбриональных фибробластов в иПСК с помощью лентивирусов, кодирующих полицистронную последовательность факторов Oct4, Sox2, Klf4 и c-Myc. Мы показали, что в течение всего процесса репрограммирования под действием селективного ингибитора иммуносубъединицы LMP7 протеасом PR-957 и ингибитором широкого действия — MG-132 наблюдается заметное снижение образования клонов иПСК, что говорит об участии не только протеасом, но и иммунопротеасом в процессе репрограммирования. Анализ репрограммирования мышинных эмбриональных фибробластов, полученных из нокаутных эмбрионов по MECL-1 и PA28 α/β , также показал сильное снижение в образовании клонов иПСК, что свидетельствует об участии протеасом, иммунопротеасом и регуляторной частицы PA28 в процессе репрограммирования и образовании иПСК. Наше исследование роли и механизмов работы убиквитин-протеасомной системы в плюрипотентных клетках позволит не только лучше понять их биологию, но также ляжет в основу разработки новых подходов в регенеративной медицине.

Финансирование исследования: *Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ (16-14-10343).*

Семенова Д.С.^{1,2}, Малашичева А.Б.²

¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России
daria.semenova1994@gmail.com

ДОЗАЗВИСИМАЯ РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ КОМПОНЕНТОВ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ NOTCH В ОСТЕОГЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Сигнальный путь Notch участвует в обеспечении межклеточных коммуникаций, играя значительную роль в ходе развития многих систем органов и тканей. В частности, регуляция остеогенной дифференцировки клеток во многом находится под контролем Notch. По данным разных исследований, активация этого сигнального пути может приводить как к усилению, так и к подавлению остеогенной дифференцировки, и, таким образом, роль Notch в запуске дифференцировки мезенхимных стволовых клеток (МСК) остается неясной. Целью данной работы было изучить влияние нескольких различных компонентов