с металлическими имплантатами или в местах не несущих нагрузку. Трикальцийфосфат (α-ТКФ, α-$Ca_3(PO_4)_2$) является одним из основных компонентов для приготовления КФЦ среди многочисленных составов. Реакция гидратации α-TCP осуществляется путем его быстрого растворения и последовательного осаждения менее растворимой фазы. Продуктами гидратации α-ТКФ являются дикальцийфосфат дигидрат (ДКФД, брушит, $CaHPO_4 \cdot 2H_2O$), октакальцийфосфат (ОКФ, $Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5H_2O$) или кальцийдефицитный гидроксиапатит в зависимости от различных условий реакции.

Цель исследования — изучение фазового состава и морфологии кальцийфосфатных цементов на основе брушита с введенными в них карбоновых кислот таких как: молочная и янтарная кислота.

В ходе выполнения исследования были разработаны КФЦ модифицированные карбоновыми кислотами таких как: молочная и янтарная кислота. Изучена кинетика схватывания и твердения, формирования микроструктуры и фазообразования. Проведена оптимизация материалов по составу, микроструктуре, свойствам и полимерной составляющей. Установлено, что оптимальный состав по микроструктуре и свойствам содержит до 10 масс. % молочной кислоты с прочностью при сжатии до 20 МПа, а для янтарной кислоты 25 МПа при выдержке их в растворе SBF (simulated body fluid) в течение 28 суток.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант РФФИ 18-33-20258 мол_а_вед). Доступ к электронной базе данных научных публикаций получен в рамках государственного задания № 075–00746–19–00.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕКРОПТОЗА, АУТОФАГИИ И АПОПТОЗА ПРИ МИТОТИЧЕСКОЙ КАТАСТРОФЕ

Александра Юрьевна Егоршина[1], Алексей Владимирович Замараев[1], Борис Давидович Животовский[1, 2], Гелина Сергеевна Копеина[1]

[1] *Факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;*
[2] *Институт медицины окружающей среды, Каролинский институт, Стокгольм, Швеция*

egorshina.aleksandra.2012@post.bio.msu.ru

Митотическая катастрофа — это состояние клетки, которое вызывается нарушениями в митозе, такими как грубые хромосомные аберрации или дефекты митотического веретена деления. Митотическая катастрофа представляет собой один из механизмов подавления формирования и роста опухолей, а также успешно используется в клинической практике, как стратегия лечения онкологических заболеваний. События, следующие за митотической катастрофой, напрямую зависят от баланса между белками, регулирующими пути гибели клеток. Таким образом, митотическая катастрофа может привести к апоптотической, некротической и аутофагической гибели клеток. В настоящее время механизм некротической гибели клеток, вызываемой митотической катастрофой, остается неизвестным.

В данной работе митотическая катастрофа была индуцирована в клеточных линиях карциномы яичника (Caov-4) и колоректального рака (HCT116 wt и HCT116 p53-/-) с использованием химиотерапевтических препаратов в низких концентрациях, таких как доксорубицин (600 нМ), повреждающий ДНК, и колцемид (10 мкг/мл), деполимеризующий микротрубочки. Вестерн-блот анализ продемонстрировал увеличение фосфорилирования некроптотических эффекторов MLKL и RIP-1 после обработки клеток доксорубицином или колцемидом в течение 48 часов. В этих условиях в клеточных линиях Caov-4 и HCT116 детектировалось формирование комплекса RIPoptosome, обеспечивающего активацию RIP-1. Необходимо отметить, что клетки HCT116 p53-/- были более склонны к фосфорилированию RIP-1 и, соответственно, последующему некроптозу. Ингибирование некроптоза с использованием некростатина-1s повышало уровень апоптотической гибели клеток в HCT116 wt, а блокировка некроптоза в отсутствие p53 (HCT116 p53-/-) приводила к повышению уровня аутофагии. Однако, ингибирование аутофагии с использованием бафиломицина A1 не стимулировало RIP-1-зависимый некроптоз, а усиливало апоптоз.

Согласно полученным данным, митотическая катастрофа, помимо апоптоза и аутофагии, приводит к RIP-1-зависимому некроптозу при обработке колцемидом или доксорубицином клеток Caov-4 и HCT116. При этом взаимосвязь между апоптозом, RIP-1-зависимым-некроптозом и аутофагией регулируется p53.

Исследование проведено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-015-00211).

ДИНАМИКА ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТЕОКОММИТИРОВАНИЯ ПРОЛИФЕРАТИВНО-НЕАКТИВНЫХ МСК В УСЛОВИЯХ ТКАНЕВОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ КИСЛОРОДА

Мария Игоревна Ездакова, Екатерина Андреевна Голикова, Ирина Вячеславовна Адриановна, Елена Ромуальдовна Андреева, Людмила Борисовна Буравкова

ГНЦ РФ — Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

ezdakova.mi@gmail.com

В настоящие время перспективным инструментом в регенеративной клеточной терапии выступают мультипотентные мезенхимальные стромальные клекти (МСК). В первую очередь это обусловлено высокой функциональной активностью. МСК принимают участие в формировании гемопоэтической тканевой ниши, что используется для строма-зависимой экспансии гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) *in vitro*. Предварительная модификация МСК с учетом свойств ниши может улучшить их стромальные свойства. Ранее мы показали, что при тканевом уровне O_2 («физиологическая» гипоксия) улучшается экспансия ГСК. Особый интерес вызывают немногочисленные работы показавшие, что ранние остеопрогениторы, сохранившие бипотентный остеоадипо-дифференцировочный потенциал, обладают более высокой гемопоэз-поддерживающей активностью. В настоящей работе проведен анализ временной динамики изменения экспрессии генов, характерных для остео- и адиподифференцировки при остеоиндукции с целью определения оптимального времени, когда остеокоммитированные МСК сохраняют бипотентный потенциал в условиях «физиологической» гипоксии.

В экспериментах использовали МСК из жировой ткани человека постоянно культивируемые при 5% O_2. Для определения временной динамики индуцированного остеокоммитирования МСК, был проведен

количественный ПЦР анализ активности генов, продукты которых участвуют в регуляции остеогенной и адипогенной дифференцировки на 3,7 и 14 день индукции. Результаты дифференцировки клеток в остеогенном направлении оценивали по активности щелочной фосфатазы и минерализации внеклеточного матрикса.

Оценка изменения экспрессии остео-генов выявила повышение *ALPL,* что было подтверждено и увеличением самого продукта (3–7 сутки), указывая на начало остеодифференцировки. Экспрессии генов-регуляторов раннего остеогенеза (*RUNX2, SP7*) не изменялась. В МСК в ходе культивирования увеличивалась экспрессия генов, ответственных за позднюю остеодифференцировку (*SPARC, SPP1).* Анализ данных по динамике экспрессии адипо-генов показал повышение транскрипционной активности (*PPARG* и *FOS*) при увеличении длительности культивирования (7–14 сутки).

Результаты экспериментов показали, что наиболее оптимальная временная экспозиция для дальнейших экспериментов составляет с 3 по 7 сутки, поскольку именно в этот промежуток времени клетки характеризуются бипотентным остео-адипо-дифференцировочным потенциалом.

Работа выполнена при поддержке Программы Президиума РАН № 18.

ОРГАНЫ НА ЧИПЕ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ТРАДИЦИОННЫМ МОДЕЛЯМ КЛЕТОЧНЫХ КУЛЬТУР И ЖИВОТНЫХ

Юлия Игоревна Елисеева

ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

julia.eliseeva@mail.ru

Для изучения механизмов возникновения различных заболеваний, а также для разработки и тестирования лекарственных препаратов необходима удобная и современная модельная система. Существующие стандартные модели клеточных культур слишком примитивны и не позволяют рассмотреть все особенности человеческого организма и появление возможных побочных реакций, а модели животных не являются достаточно достоверными при экстраполяции полученных результатов на человека. Потенциально такой платформой для экспериментов могут стать «органы на чипе», представляющие собой микрофлюидные устройства, способные физиологически релевантно имитировать различные органы и ткани человека.

В данных устройствах используются непосредственно человеческие клетки, которые способны воспроизвести метаболизм человека. При правильном эксперименте могут быть сделаны точные предсказания эффективных и токсических концентраций. Такие устройства более экономичны и позволяют проводить тестирование комбинаций соединений в различных концентрациях, благодаря их параллельной работе.

Несмотря на все преимущества моделей органов-на-чипе они еще имеют ряд недостатков, которые необходимо преодолеть перед их широкомасштабным применением и заменой стандартных методов исследований. Но есть все основания полагать, что после дальнейшей оптимизации и стандартизации, модели «органов на чипе» смогут быть включены в процесс разработки лекарств.

В будущем технологии «органов на чипе» могут использоваться для улучшения промышленного развития и персонализированной медицины, а также найти свое применение в биотехнологических, фармацевтических, косметических и химических компаниях.

В данной работе рассмотрены некоторые уже созданные «органы на чипе» — почки, сердца, кожи, мозга, легких, печени, кишечника, глаза, плаценты и костного мозга. А также — микрофлюидные устройства «опухолей на чипе», позволяющие лучше изучить механизмы возникновения онкологических заболеваний, а также применять персонализированное лечение пациентов, используя их собственные клетки и ткани в моделировании болезней.

Кроме того, уделено внимание разработке «организма на чипе», позволяющего проводить более точные исследования нормального и патологического состояния органов, взаимодействий между ними, а кроме того предсказывать возможные побочные эффекты от терапии на соседние органы и ткани. Данная система имеет высокий потенциал, чтобы заменить традиционные модели клеточных культур и животных и стать удобной альтернативой для использования учеными повсеместно.

МАКРОФАГИ — ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РЕПАРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ

Андрей Владимирович Ельчанинов[1], Тимур Хайсамудинович Фатхудинов[2]

[1] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», Москва, Россия;*

[2] *ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия*

tfat@yandex.ru

Одним из наиболее активно развивающихся направлений регенеративной медицины являются клеточные технологии. С точки зрения участия в репарации макрофаги рассматриваются как перспективный клеточный продукт и как терапевтическая мишень для стимуляции регенерации.

С точки зрения функциональных свойств различают M1-макрофаги, обладающие провоспалительными свойствами, и M2, способствующие разрешению воспаления (Martinez, Gordon, 2014). Локальное смещение баланса M1/M2 типов макрофагов в сторону M2 улучшает динамику и эффективность репаративных процессов, что продемонстрировано на моделях кожной раны (Okizaki, 2015), повреждения спинного мозга (Nakajima, 2012), инфаркта миокарда (Singla, 2015) и др.

Несмотря на полученные данные, остается непонятным, макрофаги из каких источников более активны в отношении стимуляции регенерации. Различают популяцию самоподдерживающихся резидентных макрофагов (микроглия, клетки Купффера и др.), развивающиеся из гемопоэтических клеток желточного мешка, а также макрофаги, которые являются производными моноцитов, развивающихся в красном костном мозге (Hoeffel and Ginhoux, 2018). Предполагается, что резидентные макрофаги имеют фенотип близкий к M2-типу, а макрофаги, развивающиеся из моноцитов — к M1-фенотипу (Beattie et al., 2016).

Нами установлено, что в моноцитарных макрофагах при стимуляции активируется экспрессия как про-, так и противовоспалительных цитокинов (Lokhonina et al., 2019). При этом моноцитарные макрофаги в целом