

к афатинибу, нератинибу и лапатинибу. На основании полученных данных мы предполагаем, что Pirh2 является важным прогностическим биомаркером чувствительности опухолевых клеток HER2-позитивного РМЖ к афатинибу, нератинибу и лапатинибу.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ18-75-1007 би РФФИ 18-315-20013 мол_а_вед.

М.М. Гузенко¹, М.Ю. Сироткина¹,
В.В. Васильева², Д.М. Дарвиш^{1,2}

ИНЪЕКЦИОННЫЕ ФОРМЫ КОЛЛАГЕНОВЫХ ГЕЛЕЙ И ИХ МОДИФИКАЦИЯ С ЦЕЛЬЮ УВЕЛИЧЕНИЯ ВЛАГОУДЕРЖИВАЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ

¹ Институт Цитологии РАН

² Санкт-Петербургский государственный университет технологии и промышленного дизайна

M.M. Guzenko¹, M.Y. Sirotkina¹,
V.V. Vasilyeva², D.M. Darvish^{1,2}

INJECTABLE FORMS OF COLLAGEN GELS AND ITS MODIFICATION IN ORDER TO PREVENT FLUID LOSS

¹ Institute of Cytology Russian Academy of Science

² Saint Petersburg State University of Industrial Technologies and Design

maria51m@mail.ru

Коллагеновые гели успешно нашли своё применение в регенеративной медицине. С помощью таких гелей получают биосовместимые имплантируемые материалы способные стимулировать регенеративные процессы в соединительных, хрящевых, костных и нервных тканях.

Однако существенным недостатком использования коллагеновых гелей для заполнения поврежденных тканей является его низкая влагоудерживающая способность. Вода не встраивается в структуру фибрилл и очень легко покидает гель при механическом сжатии. Это приводит к тому, что коллагеновый гель перестает заполнять поврежденную область и, таким образом, утрачивает часть своих регенеративных функций. Именно поэтому модификация коллагеновых гелей химическими агентами, позволяющими сохранить влагу в структуре геля, является весьма перспективным направлением.

Целью данной работы являлась разработка инъекционной формы коллагенового геля и его модификация влагоудерживающими агентами.

Для приготовления образцов был использован коллаген I типа, полученный из сухожилий крысиных хвостов методом кислой экстракции. Для модификации гелей с целью увеличения влагоудерживающей способности были выбраны следующие агенты: гиалуроновая кислота, альгинат натрия и полиэтиленгликоль (ПЭГ).

На основании литературных данных [1] была подобрана методика, позволяющая получать инъекционные формы коллагеновых гелей. Полученные таким образом гели модифицировали влагоудерживающими агентами.

В ходе исследований была проведена оценка влагоудерживающей способности коллагеновых гелей под действием постоянной нагрузки, проанализированы механические свойства гелей в режиме пластического сжатия и исследована биодеградация гелей *in vivo*.

Результаты экспериментов показали, что модификация коллагенового геля гиалуроновой кислотой,

альгинатом и низкомолекулярным ПЭГ позволяет снизить потерю влаги. Наилучший результат наблюдался при модификации гелей растворами альгината натрия.

Полученные в ходе исследования данные могут быть использованы при разработке биомедицинских изделий, а также для решения задач тканевой инженерии и регенеративной медицины.

Работа поддержана грантом РФФИ 20-03-00400\20

Литература:

1. Williams B.R., Gelman R.A., Poppe D.C., Piez K.A. Collagen fibril formation. Optimal in vitro conditions and preliminary kinetic results. *J Biol Chem.* 1978; PMID: 28330

М.А. Даниэль^{1,2}, Д.А. Романова², Е.В. Писарева²,
Е.В. Тимченко², М.Ю. Власов³

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ СТЕРОИД-ИНДУЦИРОВАННОЙ РЕЗОРБЦИИ И ВВЕДЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОГО КОСТНОГО КОМПОНЕНТА

¹ Государственный научный центр РФ — Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

² Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, Самара, Россия

³ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

M.A. Daniel^{1,2}, D.A. Romanova², E.V. Pisareva²,
E.V. Timchenko², M.Yu. Vlasov³

PHYSICAL AND CHEMICAL CHANGES IN BONE TISSUE UNDER THE CONDITIONS OF MODELING STEROID-INDUCED RESORPTION AND INTRODUCTION OF A MINERAL BONE COMPONENT

¹ State scientific center of the Russian Federation — Institute of medical and biological problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

² Samara national research University named after academician S.P. Korolev, Samara, Russia

³ Samara State Medical University, Samara, Russia

milena.daniel@yandex.ru

Развитие глюкокортикоидного остеопороза нередко является побочным эффектом длительной терапии стероидными гормонами [1]. В целях перспективного использования в качестве средства профилактики остеопороза активно исследуются свойства минерального костного компонента. Так, целью данного исследования послужило изучение физико-химических свойств костной ткани в условиях моделированной глюкокортикоидной остеорезорбции и введения минерального костного компонента (МКК).

Согласно данным рамановской спектроскопии, пики, соответствующие аморфному фосфату и Амидам I, II, III, имеют наибольшую высоту на спектрах для бедренных костей крыс контрольной группы. Наименьшей высоты данные пики достигают в группах животных с экзотической нагрузкой глюкокортикоидами (ГК), что служит свидетельством нарушения процессов остеосинтеза.

Определение значений коэффициента «Р» продемонстрировало частичную нормализацию соотношения процессов ремоделирования костной ткани при применении МКК.

Значения поверхностной микротвердости определяли по методу Виккерса. Анализ полученных данных показал, что моделирование стероид-индуцированной остеорезорбции приводит к снижению устойчивости костной ткани к микрповреждениям. Инъекции МКК ослабляют данный эффект, что наиболее ярко выражено на фоне действия высоких доз ГК. Было проведено определение механической прочности бедренных костей крыс на трехточечный изгиб. Показатели механической прочности значительно снижаются в условиях моделированной остеорезорбции. Инъекции МКК сопровождаются гораздо менее выраженными изменениями данных показателей.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-315-20017

Литература:

1. Kwok L.K., Tam L.S. Recent advances in the management of steroid induced osteoporosis // *Rheum. Dis.* 2008. V. 8. P. 12–18.

**Ю.Д. Диордиенко, Н.М. Мельникова,
М.И. Сулацкий, А.И. Сулацкая**

ИНДУЦИРОВАНИЕ ФИБРИЛЛОГЕНЕЗА ЛИЗОЦИМА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕМПЕРАТУРНОЙ И ХИМИЧЕСКОЙ ДЕНАТУРАЦИИ

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия

**Yu.D. Diordienko, N.M. Melnikova,
M.I. Sulatsky, A.I. Sulatskaya**

INDUCTION OF LYSOZYME FIBRILLOGENESIS USING TEMPERATURE AND CHEMICAL DENATURATION

*Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences,
Saint-Petersburg, Russia*

diordienko.yuliya@yandex.ru

Амилоидные фибриллы представляют собой структурированные и высокоупорядоченные волокна, которые могут формироваться на основе широкого спектра различных белков и пептидов. В поисках специфических участков, необходимых для формирования амилоидных фибрилл, были проанализированы десятки тысяч белков и показано, что почти все они содержат по крайней мере несколько амилоидогенных сегментов. При этом оказалось, что 95% предсказанных амилоидогенных участков в нативных условиях находятся внутри белковой глобулы. Однако в случае неправильного фолдинга белков или нарушения их нативной конформации амилоидогенные участки оказываются на поверхности молекулы, что может привести к формированию амилоидных фибрилл в организме. В связи с этим актуальной задачей является выявление внешних факторов, способных приводить к образованию патологических или функционально активных амилоидных фибрилл. Целью данной работы стало исследование денатурирующих воздействий, способных индуцировать образование амилоидных фибрилл на основе высокостабильного глобулярного белка лизоцима.

В первую очередь, для получения амилоидных фибрилл на основе лизоцима, была применена тепловая денатурация. Визуализация полученных образцов, регистрация их фотофизических характеристик и анализ взаимодействия с амилоид-специфическим флуоресцентным зондом тиофлавином Т позволили сделать заключение о том, что повышение температуры до 60 °С приводит лишь к образованию неупорядоченных агрегатов лизоцима, но не индуцирует его фибрилlogenез.

В связи с неэффективностью тепловой денатурации для решения поставленной задачи мы попытались использовать химическую денатурацию. Анализ литературных данных позволил сделать заключение о слабом воздействии денатурирующего агента мочевины на структуру и активность мономерного лизоцима. В присутствии мочевины в концентрации до 6 М структура белка слегка стабилизируется, а затем происходит переход белка в состояние расплавленной глобулы без разворачивания α -спиральных структур. При этом оказалось, что присутствие гуанидин гидрохлорида (GdnHCl) может индуцировать конформационные изменения в белке, приводящие к существенной утрате его активности. Мы показали, что при нагревании белка до 60 °С в присутствии даже небольшой концентрации GdnHCl (0.05 М) наряду с образованием неупорядоченных агрегатов лизоцима происходит формирование амилоидных фибрилл на основе этого белка. При этом повышение концентрации GdnHCl в пробе до 3 М приводит к преимущественному формированию фибриллярных агрегатов лизоцима.

Анализ полученных результатов позволил сделать заключение о том, что тепловая денатурация и присутствие денатурирующего агента гуанидин гидрохлорида по отдельности не приводят к индуцированию фибрилlogenеза лизоцима, однако, совокупное действие этих факторов приводит к образованию амилоидных фибрилл на основе этого белка.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 18-74-10100).

**Е.Е. Дьяконов¹, Т.О. Артамонова²,
М.А. Ходорковский², А.С. Цимиха¹.**

ПОИСК СПЕЦИФИЧЕСКИХ ДЛЯ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ПРОТЕАСОМ ПОСТ- ТРАНЛЯЦИОННЫХ МОДИФИКАЦИЙ

¹ *Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, Россия*

² *Санкт-Петербургский политехнический университет
Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия*

**Е.Е. Diakonov¹, T.O. Artamonova²,
M.A. Khodorkovskii², A.S. Tsimokha¹.**

SEARCH FOR EXTRACELLULAR PROTEASOME- SPECIFIC POST-TRANSLATIONAL MODIFICATIONS

¹ *Institute of Cytology RAS, Saint Petersburg, Russia*

² *Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic
University, Saint Petersburg, Russia*

e.diakonov@incras.ru

Деградация белков в клетке является необходимым процессом для поддержания клеточного гомеостаза и его нарушения могут приводить ко многим заболеваниям. Большую часть клеточных белков специфически расщепляет протеасома в составе убиквитин-протеасомной системы. Протеасомы также обнаруживаются