

Мы наблюдали широкий диапазон уровней экспрессии генов, связанных с Notch, между различными типами мезенхимных клеток, несущих *LMNA R527C* и *LMNA R471C*, при базовом уровне активности сигнального пути Notch (без введения NICD). Далее, мы показали, что при активации Notch *LMNA R527C* оказывает строго противоположный эффект в двух типах мезенхимных клетках (НСМС и НАВИС) на остеогенную дифференцировку и активность Notch.

Таким образом, на основе полученных результатов можно сделать вывод о том, что действие *LMNA R527C* и *LMNA R471C* мутаций на сигнальный путь Notch носит строго тканеспецифичный характер. Наиболее яркий эффект данные мутации оказывают на НСМС и НАВИС. Изменчивость экспрессии Notch-зависимых генов и остеогенных маркеров способствует пространственной регуляции взаимодействия ламина А с хроматином, что может являться значимым фактором в определении судьбы клеток.

*Работа поддержана грантом РФФИ 19-015-00313.*

### РЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПОДХОД К МАКСИЛЛЯРНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ЧЕЛЮСТНОГО ГРЕБНЯ В СВЕТЕ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТОЛОГИИ

**Марина Дмитриевна Перова<sup>1</sup>, Владимир Борисович Карпюк<sup>2</sup>, Ирина Валериевна Гилевич<sup>2</sup>, Владимир Алексеевич Порханов<sup>1,2</sup>, Игорь Александрович Севостьянов<sup>1</sup>, Илья Игоревич Федоров<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

<sup>2</sup> Лаборатория разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

mpereva2013@yandex.ru

**Цель.** Оценить активность формирования и морфофункциональную ценность опорных структур для дентальных имплантатов после стимулированной трехмерной реконструкции максиллярного челюстного гребня.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 20 пациентов (12 муж., 8 жен.) в возрасте от 57 до 78 лет; из них, тестовая группа (ТГ) — 11 человек, с применением стромально-васкулярной фракции жировой ткани (СВФ-ЖТ), контрольная группа (КГ) — 9. Выполнено 36 операций трехмерной реконструкции верхней челюсти (19 в ТГ; 17 в КГ), включающих латеральный синус-лифтинг, вертикальную и горизонтальную аугментацию гребня с фиксированными кортикальными каркасами и установкой через 4–6 месяцев 114 дентальных имплантатов (64 в ТГ; 50 в КГ). СВФ-ЖТ выделяли из липоаспирата ферментативным методом по протоколу выделения клеток в лаборатории клеточных технологий.

**Результаты.** Подтвержден прямой антибактериальный эффект СВФ-ЖТ (иммуномодулирование, ранняя реперфузия трансплантата): вероятность утраты трансплантата при инфицировании (расхождение швов) в 7 раз ниже (ОР 0,143; 95%ДИ 0,022–0,922;  $p < 0,05$ ). Документировано превышение в ТГ объема новой опорной кости на 40% ( $p < 0,001$ ) на счет

более активного и продуктивного остеогистогенеза. Относительная площадь витальной минерализованной ткани в 1,7 раза больше в ТГ ( $p < 0,01$ ), невитальной минерализованной ткани — в 1,9 раза меньше в ТГ ( $p < 0,01$ ), имеется тенденция к снижению количества зон фиброзного костного мозга со статистически незначимой разницей с КГ в 7,3% ( $p > 0,05$ ). В сроки до 5 лет риск потери дентального имплантата из-за проблем с опорной костью в 11 раз меньше в ТГ (ОР 0,099; 95%ДИ 0,013–0,761;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Применение СВФ-ЖТ повышает эффективность реконструкции кости, значимо увеличивая размеры альвеолярного гребня с оптимальными морфологическими характеристиками, минимумом осложнений, обеспечивает долговременное функционирование протетических реставраций с опорой на дентальные имплантаты.

### ВЛИЯНИЕ ЛИМФОИДНОЙ ОПУХОЛИ, НЕ ЗАТРАГИВАЮЩЕЙ КОСТНЫЙ МОЗГ, НА МУЛЬТИПОТЕНТНЫЕ МЕЗЕНХИМНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ

**Наталья Арнольдовна Петинати, Наталья Владимировна Сац, Нина Иосифовна Дризе, Николай Михайлович Капранов, Юлия Олеговна Давыдова, Екатерина Александровна Фастова, Аминат Умаросхабовна Магомедова, Сергей Кириллович Кравченко, Валерий Григорьевич Савченко**

ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва, Россия

loel@mail.ru

Наличие опухоли в организме вызывает воспалительный процесс. Воспаление связано с релизом множества факторов, которые могут активировать клетки стромального микроокружения костного мозга (КМ) в частности мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (МСК), участвующие в регуляции кроветворения. У больных диффузной В клеточной крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) без вовлечения КМ изменены основные свойства МСК. Показано, суммарная клеточная продукция МСК за 4 пассажа выше у пациентов, чем у доноров соответствующего возраста. В МСК больных повышена экспрессия FGF2, FGFR2, IL6, IL8 и других генов. Было предположено, что в плазме больных содержатся растворимые факторы влияющие на свойства МСК и их активацию у пациентов. Проверка этой гипотезы стала целью данного исследования.

МСК 5 здоровых доноров (2 муж. /14 и 25 лет/ и 3 жен. /19, 34 и 40 лет/ культивировали 10 дней в бессывороточной среде в присутствии 5% плазмы 5 здоровых доноров (1 муж. 34 года, 4 жен. /34, 40, 59 и 66 лет/) и плазмы 11 больных ДВККЛ до и через месяц после окончания лечения. Анализировали экспрессию поверхностных маркеров (СУФ) и относительный уровень экспрессии (ОУЭ) некоторых генов.

Показано, что добавление образцов плазмы влияет на экспрессию поверхностных маркеров МСК (СУФ CD105 — снизился в 3 раза, CD146 — в 2 раза и СУФ CD54 (ICAM1), и доля МСК, экспрессирующих эту молекулу адгезии для лимфоцитов, повысились в 2 раза) в МСК культивированных с плазмой больных по сравнению с добавлением плазмы доноров. ОУЭ гена ICAM1 повысился, а генов *PDGFRa* и *PDGFRb* снизился. Изменения экспрессии РНК и поверхностных белков

при культивировании МСК здоровых доноров с плазмой больных аналогичны изменениям в МСК самих пациентов. Не выявлено разницы между эффектами плазмы первичных больных и через месяц после окончания лечения, за исключением повышения ОУЭ *SDF1*, отвечающего за хоминг кроветворных клеток в КМ, после лечения. МСК здоровых доноров-мужчин гораздо менее чувствительны к плазме больных, чем МСК женщин. Возможно, это связано с возрастом доноров. Чем старше донор МСК, тем эти клетки более чувствительны к факторам секретируемым опухолью. Это подтверждается и тем, что ДБККЛ наиболее часто болеют люди пожилого возраста (медиана 53 года).

Таким образом, опухоль не взаимодействуя непосредственно с МСК в КМ оказывает системное действие на клетки поддерживающие и регулирующие кроветворение через растворимые факторы. Природа этих факторов должна стать предметом дальнейшего изучения.

### **РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ БИСФОСФОНАТ-ОКТАКАЛЬЦИЕВЫЙ ФОСФАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОСТНОЙ ТКАНИ**

**Наталья Валерьевна Петракова<sup>1</sup>, Екатерина Алексеевна Кувшинова<sup>2</sup>, Ирина Константиновна Свиридова<sup>2</sup>, Ярослав Дмитриевич Шанский<sup>2</sup>, Наталья Сергеевна Сергеева<sup>2</sup>, Владимир Сергеевич Комлев<sup>1</sup>, Сергей Миронович Баринов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Институт металлургии и материаловедения РАН им. А.А. Байкова, Москва, Россия;

<sup>2</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, Москва, Россия

petrakova.nv@mail.ru

Адресная доставка химиопрепаратов в зону опухолевого поражения совместно с имплантацией остеопластического материала служит одновременно для облегчения регенерации костной ткани и подавления опухолевого роста в зоне дефекта. Настоящая работа направлена на создание функционально-ориентированных материалов на основе октакальциевого фосфата (ОКФ), биоматериала нового поколения, обладающего высокой скоростью резорбции и остеокондуктивными свойствами. Высокоразвитая поверхность кристаллов ОКФ пластинчатой морфологии и их ориентация относительно друг друга, определяет высокие адсорбционные свойства составленных из него пористых керамических скэффолдов, предназначенных для остеопластики.

В настоящей работе в качестве лекарственного компонента использовали препарат из группы бисфосфонатов, золендроновую кислоту. Бисфосфонаты относят к препаратам комплексного действия: антирезорптивного, ингибирующего гиперактивность остеокластов при остеолитических процессах в костной ткани, а также — прямого противоопухолевого, индуцирующего апоптоз опухолевых клеток. Эффективность лечения патологий костной ткани бисфосфонатами с химической точки зрения обусловлена высокой степенью их связывания с кристаллами фосфатов кальция. Наличие двух фосфоновых групп в их структуре обеспечивает химическое взаимодействие с гидроксильными группами гидроксипатита кости с образованием хелатных комплексов. Кроме этого, допирование бисфосфонатами костных имплантатов улучшает интеграцию материала с костной тканью реципиента на границе дефекта.

В результате проведенной работы получена функционализированная ОКФ-керамика препаратом из группы бисфосфонатов, золендроновой кислотой, в зависимости от условий насыщения: концентрации растворов, кислотности среды, времени инкубации; исследована кинетика выхода препарата в модельную среду. Показано, что после выдержки ОКФ-керамики в растворе золендроновой кислоты, на ее поверхности образуется новая фаза, отличающаяся по морфологии от исходной. Установлено, что высвобождение золендроновой кислоты из ОКФ происходило в незначительных количествах и связано лишь с процессами гидролиза/растворения поверхностных слоев ОКФ при выдержке в модельном КФ буферном растворе.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-29-11052.*

### **РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МСК В НЕРВНОМ СТОЛЕ КРЫСЫ-РЕЦИПИЕНТА В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ СУБПЕРИНЕВРАЛЬНОЙ АЛЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ В ПОВРЕЖДЕННЫЙ СЕДАЛИЩНЫЙ НЕРВ**

**Елена Сергеевна Петрова<sup>1</sup>, Елена Николаевна Исаева<sup>2</sup>, Елена Андреевна Колос<sup>1</sup>, Дмитрий Эдуардович Коржевский<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

iemmorphol@yandex.ru

Мезенхимные стволовые клетки костного мозга (МСК) широко используются в экспериментальных исследованиях в области регенеративной медицины. Показано, что применение МСК может способствовать осуществлению репаративных процессов в поврежденных органах и тканях. Целью данного исследования явилось выяснение судьбы МСК костного мозга крысы после их аллотрансплантации в поврежденный седалищный нерв. МСК костного мозга крыс Вистар-Киото были получены в ООО «Транстехнологии» (руководитель к. б. н. Д.Г. Польшинцев). Перед трансплантацией МСК культивировали и метили бромдезоксигуанидином (BrdU). Седалищные нервы взрослых крыс Вистар-Киото (n=18) были повреждены в области верхней трети бедра путем наложения лигатуры в течение 40 с. Суспензию меченных BrdU МСК вводили субпериневрально в нерв крысы-реципиента ( $5 \times 10^4$  клеток в 5 мкл на животное). Показано, что через 5–7 сут. после операции отдельные BrdU-содержащие МСК обнаруживаются в толще нерва, а также в его эпиневральной и периневральной оболочках. Вероятно, пересаженные в эндоневрий клетки мигрируют во внешние оболочки по сосудам поврежденного нерва. В соединительнотканной эпиневральной оболочке МСК локализуются вблизи кровеносных сосудов и в области жировой клетчатки. В жировой клетчатке эпиневрия можно видеть отдельные меченые BrdU адипоциты. Кроме того, оказалось, что часть пересаженных BrdU<sup>+</sup> МСК трансдифференцируются в клетки периневрия. Вероятно, этому способствует наличие в составе периневрия таких белков внеклеточного матрикса, как ламинин, фибронектин, коллаген и др. Выявление пересаженных клеток в эпи- и периневррии послужило поводом