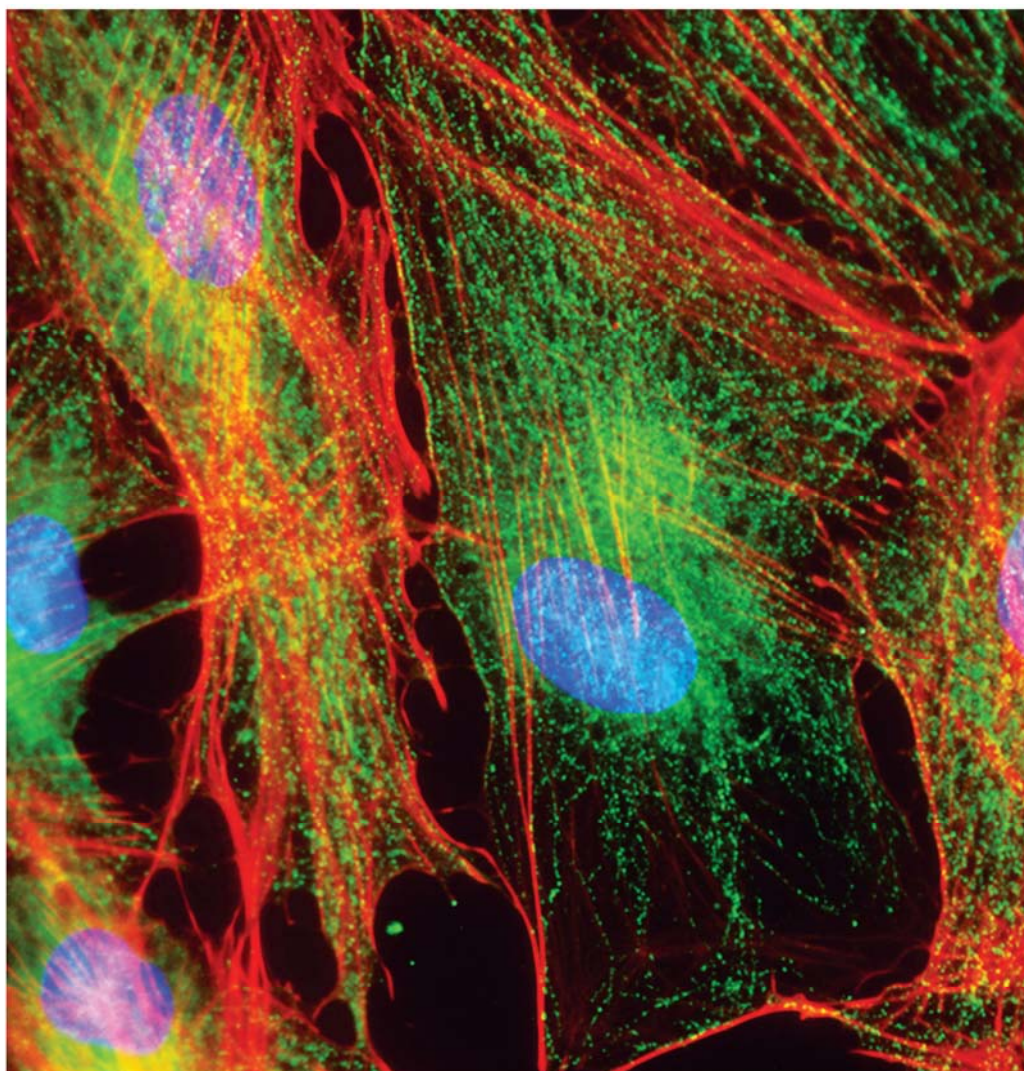


ISSN 2313-1829

Том XII, № 3, 2017

Гены & Клетки

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



**МАТЕРИАЛЫ III НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА
ПО РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ
Москва, 15–18 ноября 2017 года**

www.genescells.ru

ИНСТИТУТ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

ISSN 2313-1829

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

Genes & Cells

Vol. XII, № 3, 2017

© Human stem cells institute, 2017

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА

**МАТЕРИАЛЫ
III НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА
ПО РЕГЕНЕРАТИВНОЙ
МЕДИЦИНЕ**

Москва
15–18 ноября 2017 года



Фото на обложке:

«Экспрессия тяжелых цепей миозина при кардиогенной дифференцировке стволовых клеток сердца крысы»

Автор: к.м.н. К.В. Дергилёв,

ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ» Минздрава России

Техническая подготовка материалов и тезисов:

Александровская Н.А., Еремичев Р.Ю., Кузнецова Е.С., к.м.н. Макаревич П.И., Слободкина Е.А.,
к.э.н. Тарасова Е.В., Шаталова Н.Н.

Корректурa Квашниной Н.В.

Компьютерная верстка и макет: Гавриловой С.В.

При публикации Издатель и Оргкомитет Конгресса сохраняли авторскую орфографию и пунктуацию в тексте тезиса. Издатель и Оргкомитет Конгресса не несут ответственности за предоставленные авторами формулировки в разделе «Финансирование исследования» при их несоответствии требованиям финансирующих организаций. Названия организаций и научных институтов могли быть изменены в соответствии с официальной контактной информацией организаций на момент публикации тезисов.

для стимуляции эндогенной регенерации нервов, а также в качестве потенциальных мишеней при лечении неврологических расстройств.

Финансирование исследования: *Работа выполнена за счёт средств Гранта Российского научного фонда (проект № 14-24-00086).*

Сеничкин В.В.¹, Копейна Г.С.¹, Лаврик И.Н.², Животовский Б.Д.³

¹ Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

² Institute of Experimental Internal Medicine, Otto von Guericke University, Magdeburg

³ Institute of Environmental Medicine, Division of Toxicology, Karolinska Institutet, Stockholm
slsenichkin@gmail.com

КУЛЬТИВИРОВАНИЕ В БЕССЫВОРОТОЧНОЙ СРЕДЕ УСИЛИВАЕТ ЦИСПЛАТИН-ИНДУЦИРОВАННУЮ ПРОГРАММИРУЕМУЮ ГИБЕЛЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК НЕЗАВИСИМО ОТ АУТОФАГИИ

Апоптоз и аутофагия — процессы программируемой клеточной гибели, необходимые для эмбриогенеза, обновления тканей взрослого организма и созревании клеток иммунной системы. Удаляя поврежденные клетки, оба процесса принимают участие в контроле канцерогенеза и терапии опухолей. Действие большого числа противоопухолевых препаратов основано на их способности запускать различные типы гибели раковых клеток. В настоящее время активно изучают комбинированные подходы для увеличения эффективности противоопухолевой терапии. Одним из перспективных подходов является комбинирование химиотерапевтических препаратов с контролируемым ограничением питательных веществ. Культивирование клеток *in vitro* в среде без сыворотки позволяет имитировать умеренное ограничение питательных веществ *in vivo*, так как снижает доступность белков (как источника аминокислот) и ростовых факторов в культуральной среде. В рамках данного исследования изучалось влияние культивирования опухолевых клеток в бессывороточной среде на процесс гибели, индуцированный химиотерапевтическим препаратом цисплатином. Результаты работы показали, что инкубация клеток линий карциномы яичника Caov-4 и рака эпителия шейки матки HeLa в бессывороточной среде усиливала цитотоксическое действие цисплатина. Так как уменьшение доступности белков и ростовых факторов может вести к запуску аутофагии, в качестве одного из возможных механизмов наблюдаемого феномена был изучен вклад этого процесса. Нами показано, что удаление сыворотки из среды индуцировало процессы аутофагии в раковых клетках, однако их стимуляция происходила позже, нежели запуск механизмов, ответственных за усиление цисплатин-индуцируемого апоптоза в бессывороточной среде. Необходимо отметить, что ингибирование аутофагии не влияло на уровень программируемой гибели раковых клеток и не приводило к снижению чувствительности раковых клеток к цисплатину в бессывороточной среде. Таким образом, результаты исследований продемонстрировали, что удаление сыворотки из среды как источника белков и ростовых факторов приводило к увеличению чувствительности раковых клеток к химиотерапевтическому препарату по независимому от аутофагии механизму.

Финансирование исследования: *Работа выполнена за счет гранта Российского научного фонда № 14-25-00056П.*

Сергеев В.Г., Чучков В.М., Заколюкина Е.С.

Удмуртский государственный университет
cellbio@ya.ru

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОВосПАЛЕНИЯ РАЗЛИЧНОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ НА ИНДУЦИРОВАНИЕ НЕЙРАЛЬНЫХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК В СОСУДИСТОМ СПЛЕТЕНИИ МОЗГА

У взрослых млекопитающих, в физиологических условиях, процессы генерации новых функциональных нейронов из клеток -предшественниц, наблюдаются главным образом в двух областях мозга: субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа и субвентрикулярной зоне, примыкающей к стенкам боковых желудочков мозга. Однако, в патологических условиях, например, при инсульте, нейральные предшественники могут образовываться в сосудистом сплетении — сосудисто-эпителиальном производном мягкой мозговой оболочки, расположенной в желудочках головного мозга. Относительная автономность этой структуры от паренхимы мозга позволяет рассматривать ее в качестве удобного источника новообразующихся нервных клеток при разработке заместительной терапии функциональных или дегенеративных повреждений нервной ткани. Актуально моделирование условий *in vivo*, стимулирующих образование нейральных предшественников в сосудистом сплетении без действия на нервную ткань повреждающих факторов, что наблюдается при инсульте. Известно, что инсульт индуцирует нейровоспаление. Однако известно, что провоспалительные факторы (цитокины, свободнорадикальные производные кислорода и азота и др.) в значительной мере ингибируют нейрогенез. Этот эффект противоречит описанному выше феномену индукции образования нейрогенных предшественников при инсульте. Для разрешения этого противоречия мы выполнили работу по моделированию нейровоспаления различной интенсивности, положив в основу гипотезу о двух фазах нейровоспалительного процесса, условно назвав их «репаративная» и «деструктивная». Каждая из них характеризуется соответствующим спектром синтезируемых глиальными клетками факторов (противо- и провоспалительных, соответственно). При помощи иммуногистохимического метода исследовали локализацию и количество нестин-экспрессирующих клеток в сосудистом сплетении (нейральные предшественники) и интенсивность экспрессии BDNF и индуцибельной нитроксидсинтазы (iNOS) в микро- и астроглии через 8 недель после стереотаксического введения малой и большой доз эндотоксина (ЛПС) в паренхиму мозга (область черной субстанции) и желудочки мозга. Введение малой дозы интенсифицировало производство BDNF в астроцитах (GFAP-иммунопозитивные клетки), тогда как большая доза ЛПС индуцировала в CD11b позитивных клетках (микроглиоцитах) значительную экспрессию iNOS. Введение ЛПС индуцировало появление в сосудистом сплетении нестин-экспрессирующих клеток. Описание гистотопографии этих клеток может свидетельствовать об интенсификации в условиях эндотоксиновой стимуляции миграционной активности нейральных предшественников из сосудистого русла в подependимальный слой субвентрикулярной зоны.

Описанная нами двуфазность реакции при моделировании локального нейровоспаления в паренхиме мозга позволяет предположить, что появление в сосудистом сплетении нейральных предшественников может индуцироваться под действием астроглиальных ростовых факторов «репаративной» фазы воспаления.

**Сергеева Н.С., Свиридова И.К.,
Каралкин П.А.**

Московский научно исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России
prognoz.01@mail.ru

ОТ АЛЛОГЕННЫХ КОСТНЫХ ИМПЛАНТАТОВ К 3D ПРИНТИНГУ: МОДЕЛИРОВАНИЕ IN VITRO, РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ IN VIVO

В сообщении будут представлены как результаты собственных исследований, так и обзор современных трендов в реконструкции костно-хрящевых дефектов. Использование кальций-фосфатных материалов разного химического и фазового состава для заполнения костных дефектов исторически лежит в основе этого направления медицинского материаловедения и обосновано близостью состава кальций-фосфатной керамики к минеральному компоненту костной ткани. Основной биологической проблемой этого класса биоматериалов является низкая скорость их биорезорбции. Это потребовало разработки технологий создания пористых материалов. Одним из наиболее распространенных подходов является выжигание органических компонентов из неорганических скаффолдов. Однако эта техника не позволяет создать материалы со взаимосвязанными порами нужных размеров и геометрии. Способы протравливания поверхности кальций-фосфатных материалов, получаемых из нанопорошков как по керамической, так и по цементной технологиям, привели к получению имплантатов с развитой шероховатой поверхностью и, как следствие, с высокой адгезивностью для клеток и сорбционной емкостью для белков и биологически активных веществ. Таким образом, была сформирована платформа для создания функционально-ориентированных биоинженерных конструкций, содержащих, кроме неорганической составляющей, клетки, лекарства, факторы роста и другие биологически активные вещества. Применение 3D принтинга для изготовления костных имплантатов с учетом знаний о составе костной ткани как полимер-неорганическом композите, закономерно привело к использованию, наряду с кальций-фосфатным компонентом, и резорбируемой органической составляющей. В этом аспекте был апробирован целый спектр белковых и углеводных полимеров (природного или синтетического происхождения): гидрогели на основе коллагена, желатина, производные гиалуроновой кислоты, полилактоиды, полилактогликолиды, хитозаны и др. Технология 3D принтинга действительно позволила получать скаффолды и тканеинженерные конструкции заданной геометрии, с развитой поверхностью, взаимосвязанной пористостью. В то же время, используемые сегодня в 3D принтинге органические компоненты хотя и подвергаются резорбции, однако при биоутилизации не способствуют остеогенезу, что зачастую приводит

к формированию на их месте не костной, а собственно соединительной ткани. Поиск новых составов органических компонентов, обеспечивающих адекватный сценарий ремоделирования 3D-композиционных имплантатов в зоне костного дефекта, остается актуальной задачей.

Финансирование исследования: *Соглашение № 14.604.21.0132 с Минобрнауки России (RFMEFI60414X0132).*

**Сергеева О.В.¹, Курочкин И.И.¹,
Малякко А.Н.², Зацепин Т.С.¹**

¹ Сколковский институт науки и технологии

² МГУ им. М.В. Ломоносова

o.sergeeva@skoltech.ru

ДЛИННАЯ НЕКОДИРУЮЩАЯ РНК LL35 ЯВЛЯЕТСЯ НОВЫМ РЕГУЛЯТОРОМ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В ПЕЧЕНИ МЫШИ

Открытие и изучение новых некодирующих РНК является одним из динамично развивающихся направлений молекулярной биологии. Накопленные научные знания свидетельствуют об участии днРНК в различных биологических процессах, включая иммунный ответ, клеточное деление и дифференцировку. Известно, что днРНК человека DEANR1 участвует в регулировании дифференцировки энтодермы в эмбриональных стволовых клетках человека. DEANR1 способствует связыванию SMAD2/3 белков с промоторной областью Foxa2, что приводит к активации транскрипции Foxa2 (W. Jianget al., 2015). Транскрипционный фактор Foxa2 необходим для развития печени из энтодермы (C. Leeetal, 2005). Кроме того, Foxa2 является транскрипционным активатором печень-специфических генов альбумина и трансферрина и играет важную роль в гомеостазе глюкозы в печени (K. Kaestner et al., 1994). При анализе геномного окружения фактора Foxa2 в геноме мыши, нами был обнаружен потенциальный гомолог днРНК DEANR1 – РНК LL35. Можно предположить, что днРНК LL35 участвует в регуляции транскрипции фактора Foxa2 в печени, и, как следствие, может оказать влияние на метаболические процессы и различные заболевания печени. Таким образом, целью данного проекта является изучение роли днРНК LL35 in vitro и in vivo, а результаты данной работы позволят оценить потенциальную терапевтическую и диагностическую значимость ее гомолога в человеке DEANR1 in vivo. Первым этапом данной работы был биоинформатический анализ представленности транскриптов днРНК в печени мыши. После чего был проведен дизайн и синтез синтетических модифицированных миРНК для получения нокдауна РНК LL35 методом РНК-интерференции в клетках гепатомы мыши Нера1-6. В результате был отобран набор миРНК, ингибирующий все экзоны днРНК LL35, представленные в печени мыши, определена их ингибирующая концентрация и начато изучение фенотипа клеток со сниженной экспрессией днРНК LL35.

Финансирование исследования: *РНФ 17-74-10140.*