

Сибирский государственный
медицинский университет

Международная научно-
практическая конференция
посвященная 55-летию
Центральной научно-
исследовательской лаборатории



МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ



«Молекулы и системы для диагностики и адресной терапии» МСДТ2017

1-3 ноября 2017 | Томск, Россия

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

МОЛЕКУЛЫ И СИСТЕМЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И АДРЕСНОЙ ТЕРАПИИ

МАТЕРИАЛЫ
МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ,
ПОСВЯЩЕННОЙ 55-ЛЕТИЮ ЦНИЛ СибГМУ

г. Томск, 1-3 ноября 2017

Томск
Издательство СибГМУ
2017

УДК 577.2.08(045)

ББК 53.44я43

М 750

М 750 **Молекулы и системы для диагностики и адресной терапии:** материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 55-летию ЦНИЛ СибГМУ (1-3 ноября 2017 г., Томск, Россия) / под ред. А.Г. Першиной – Томск: Изд-во СибГМУ, 2017. – 74 с.

В сборнике представлены материалы международной научно-практической конференции «Молекулы и системы для диагностики и адресной терапии МСДТ2017».

Конференция проведена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований проект №17-04-20574

Особое внимание на конференции было уделено обсуждению методов получения и характеристики биологически-активных субстанций, поиску диагностических и терапевтических молекулярных мишеней, разработке новых диагностических устройств и подходов к визуализации патологических очагов, созданию систем адресной доставки для таргетной терапии. В сборнике материалов представлены передовые результаты и достижения науки по таким «горячим» тематикам как: адресная доставка, биосенсоры, визуализация *in vivo*, ядерная медицина, клеточная терапия, синтез новых лекарств, исследования микробиома, поиск новых биомаркеров заболеваний и новых терапевтических мишеней.

Для врачей и ученых, специализирующихся в области химии, биологии, медицины.

Под общей редакцией

А.Г. Першиной

УДК 577.2.08(045)

ББК 53.44я43

Тексты представлены в авторской редакции. Авторы опубликованных материалов несут ответственность за точность приведенных цитат, соответствия ссылок оригиналу и прочих сведений. Позиция оргкомитета конференции и авторов материалов не всегда совпадают.

© Сибирский государственный медицинский университет, 2017

© Издательство СибГМУ, 2017

С 1 по 3 ноября 2017 года в г. Томске проходила работа Международной научно-практической конференции «Молекулы и системы для диагностики и адресной терапии», в которой приняли участие делегаты из 6 различных субъектов Российской Федерации: Кемеровской, Красноярской, Московской, Новосибирской, Свердловской, Томской областей и республики Башкортостан. В работе Конференции также приняли участие ведущие зарубежные учёные из Белоруссии, Бельгии, Великобритании, Соединенных Штатов Америки, Нидерландов, Чехии, Швейцарии. В общей сложности Конференцию посетило более 500 человек: 28 иногородних участников, из них 11 иностранные ученые. В работе Конференции приняли участие 46 молодых ученых, 338 студентов. Аудиторию делегатов и участников Конференции представили ученые, специализирующиеся в области химии, биологии, медицины, врачи. Рабочие языки конференции: русский, английский.

В дни Конференции были проведены пленарная и стендовая сессии, 7 научных симпозиумов, на которых было сделано 18 пленарных, 46 устных и 16 стендовых докладов. В рамках Конференции прошли сателлитные мероприятия: круглый стол «Персонализированная медицина», семинар «Хроническая обструктивная болезнь легких: патология, иммунопатология, иммунопатогенез» и Совещание заведующих ЦНИЛ.

В дни проведения Конференции было организовано проведение 2 школ: «Школы специалиста лабораторной медицины», аккредитованной в рамках непрерывного медицинского образования, и «Школы эпидемиологии и смешанных методов исследования для молодых ученых на английском языке» с привлечением ведущих зарубежных специалистов в области исследования паразитарных инвазий. В результате 176 специалистов прошли обучение.

С целью поощрения научно-исследовательской активности молодежи, привлечения и закрепления научных кадров на Конференции были проведены Конкурс работ молодых ученых, по итогам которого было выбрано трое победителей, представивших лучшие стендовые доклады, и Полуфинал Конкурса «УМНИК».

В рамках конференции прошли встречи ведущих зарубежных ученых с сотрудниками кафедр СибГМУ; профессор Университета Вандербилта Василий Полосухин прочел открытую лекцию: «Особенности иммуннопатогенеза хронической обструктивной болезни легких» для студентов медико-биологического факультета СибГМУ.

Международная научно-практическая конференция «Молекулы и системы для диагностики и адресной терапии» на научной площадке Сибирского государственного медицинского университета объединила ведущих отечественных и зарубежных ученых и специалистов из различных областей знаний – химиков, биологов, фармацевтов и врачей-клиницистов, работающих в направлении повышения эффективности диагностики и терапии социально-значимых болезней. Повышение эффективности диагностики и терапии болезней на пути перехода к персонализированной медицине неразрывно связано с выявлением высокоспецифичных маркеров, синтезом и исследованием новых лекарственных молекул, поиском подходов к реализации адресного терапевтического воздействия, т.е. с решением именно тех научных проблем, которые и обсуждались на Конференции.

Проведение Конференции было приурочено к 55-летию центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ. В связи с чем, в программе Конференции были представлены доклады по основным направлениям исследований, проводимых на базе ЦНИЛ, в том числе совместно с кафедрами Сибирского государственного медицинского университета и другими научно-исследовательскими учреждениями.

Задачей Конференции было как обсуждение уже полученных в результате межрегионального и международного сотрудничества результатов исследований, так и стимулирование новых рабочих контактов, поиск точек пересечения научных интересов с целью формирования перспективных тематик исследования. Особое внимание Конференции было уделено обсуждению методов получения и характеристики биологически-активных субстанций, поиску диагностических и терапевтических молекулярных мишеней, разработке новых диагностических устройств и подходов к визуализации патологических очагов,

созданию систем адресной доставки для таргетной терапии. Активно обсуждались передовые результаты и достижения науки по таким «горячим» тематикам как: адресная доставка, биосенсоры, визуализация *in vivo*, ядерная медицина, клеточная терапия, синтез новых лекарств, исследования микробиома, поиск новых биомаркеров заболеваний и новых терапевтических мишеней.

Большим преимуществом стал междисциплинарный характер мероприятия – Конференция собрала ученых и специалистов в области химии, молекулярной биологии, биохимии, фармации и медицины, обеспечила возможность прямого диалога между практикующим врачом и разработчиком - химиком, физиком, биологом. С этой точки зрения расширение кооперации и всестороннего сотрудничества между передовыми научными группами представляется реальным шагом на пути повышения уровня научных разработок для медицины и их скорейшего внедрения в практическое здравоохранение. Конференция позволила не только повысить научную квалификацию ученых в области молекулярной биологии, персонализированной медицины, фармацевтической химии, ознакомила Сибирских ученых с передовыми достижениями теории и практики перечисленных направлений, обеспечила обмен опытом и установление профессиональных контактов.

На Конференции также прошла выставка компаний, производителей и поставщиков реактивов для медико-биологических исследований, медицинского оборудования и фармакотерапевтических средств.

В Материалах Конференции представлена информация о заслушанных на Конференции пленарных лекциях ведущих ученых, тезисы докладов, приведен список стендовых докладов и авторский указатель докладчиков.

Конференция проведена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований проект №17-04-20574

Организационный комитет конференции:

Председатель оргкомитета:

Гусакова С.В.

Заместители председателя оргкомитета:

Зима А.П., Першина А.Г.

Члены оргкомитета:

Воробьева О.О., Дорофеева Ю.Б., Ефимова Л.В., Заболоцкая Т.М., Зыкова М.В., Иванов В.В., Кривошеков С.В., Лежава С.П., Петров В.А., Ровкина К.И., Татарина Л.Е., Федорова О.С., Шевцова Н.М., Шевченко М.А.

Международный программный комитет

Председатель программного комитета:

Профессор Байков А.Н. (Томск, Россия)

Заместители председателя программного комитета:

д-р мед. наук Зима А.П. (Томск, Россия)

канд. биол. наук Першина А.Г. (Томск, Россия)

Члены программного комитета:

Профессор, PhD Сухоруков Г.Б. (Лондон, Великобритания), профессор, д-р хим. наук, Краснов В.П. (Екатеринбург, Россия), профессор, д-р хим. наук Горин Д.А. (Москва, Россия), профессор, д-р мед. наук Шабалова И.П. (Москва, Россия), MD, PhD Аточин Д.Н. (Бостон, США), PhD Наумова А.В. (Сиэтл, США), д-р мед. наук Литвинова Л.С. (Калининград, Россия), профессор, д-р мед. наук Хлусов И.А. (Томск, Россия), д-р мед. наук Сазонов А.Э. (Томск, Россия), д-р фарм. наук Белоусов М.В. (Томск, Россия), д-р мед. наук Вторушин С.В. (Томск, Россия), д-р мед. наук Гусакова С.В. (Томск, Россия), профессор, д-р мед. наук Степовая Е.А. (Томск, Россия), д-р мед. наук Федорова О.С. (Томск, Россия), доцент, канд. биол. наук Иванов В.В. (Томск, Россия)

ПЛЕНАРНЫЕ ЛЕКЦИИ

MD, PhD Аточин Дмитрий Николаевич

Targeting stroke – basic studies

Массачусетский госпиталь на базе Гарвардского университета, Бостон, США

Профессор, PhD Ванде Велде Грити

The versatile use of micro-computed tomography for preclinical research applications

Лёвенский католический университет, Лёвен, Бельгия

Д.х.н., профессор Горин Дмитрий Александрович

Применение фотоники и плазмоники в тераностике

Сколковский институт науки и технологий, Москва, Россия

Д.м.н. Гусакова Светлана Валерьевна

Объем-зависимые механизмы регуляции сократительной активности гладкомышечных клеток сосудов малого круга кровообращения

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Д.х.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ Краснов Виктор Павлович

Энантимерно чистые лекарственные препараты

Институт органического синтеза имени И.Я. Пастера УрО РАН, Екатеринбург, Россия

Д.б.н. Кичкайло Анна Сергеевна

Цифровые управляемые лекарства: диагностика и терапия с использованием аптамеров

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

Д.х.н., профессор Мажуга Александр Георгиевич

Конъюгаты терапевтических агентов с тканеспецифическими лигандами: препараты для терапии онкологических заболеваний

Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева,

Москва, Россия

Д.б.н., профессор Мошкин Михаил Павлович

Нейрофизиологические эффекты наноразмерных аэрозолей

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

PhD Наумова Анна Владимировна

Genetically encoded iron-associated proteins as MRI reporters for molecular and cellular imaging

Вашингтонский университет, Сиэтл, США

MD, PhD, ScD Полосухин Василий Владимирович

Airway bacteria drive progressive small airways pathology in constrictive bronchiolitis

Университет Вандербильта, Нашвилл, США

К.х.н. Постников Павел Сергеевич

Surface modification of periodical structures as approach to design of ultrasensitive SERS-sensors

НИ Томский политехнический университет, Томск, Россия

Профессор, PhD Сухоруков Глеб Борисович

Remote controlling of micro- and nanosized delivery systems

Лондонский университет королевы Марии, Лондон, Великобритания

К.б.н. Тяхт Александр Викторович

Персонализированный подход к микробиоте кишечника с помощью анализа «Больших данных»

ООО «Кномикс», Москва, Россия

Д.м.н., профессор Хлусов Игорь Альбертович

Морфофункциональная реакция клеток эу- и прокариот на кальцийфосфатные покрытия с антимикробными свойствами

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Д.м.н., профессор Чернов Владимир Иванович

Ядерная медицина в диагностике и адресной терапии злокачественных новообразований

НИИ онкологии Томского НИМЦ, Томск, Россия

Д.м.н., профессор Шабалова Ирина Петровна

Клиническая цитология и молекулярные мишени: реальность и перспективы

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАПО), Москва, Россия

PhD Щепеткин Игорь Александрович

Basic approaches for screening of bioactive small molecules with potential pharmacological activities

Университет штата Монтана, Бозмен, США

PhD Ярных Василий Леонидович

Эндогенный тканевой контраст в МРТ: основные принципы и новые возможности

Вашингтонский университет, Сиэтл, США

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

МАГНИТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

М.А. Абакумов

*Национальный исследовательский технологический университет МИСиС, Москва, Россия
Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.*

Пирогова, Москва, Россия

e-mail: abakumov1988@gmail.com

В настоящее время все больший интерес в качестве систем доставки вызывают магнитные наночастицы (МНЧ). Наличие магнитного ядра позволяет использовать подобные МНЧ в качестве МРТ контрастных агентов, терапевтических агентов при магнитной гипертермии, средств магнитоуправленной доставки лекарств. Среди подобных МНЧ наиболее перспективными являются МНЧ железа и его оксидов, так как среди всех магнитных материалов железа является наиболее биосовместимым. К сожалению, магнитные наночастицы на основе оксида железа нестабильны в водных растворах и требуют наличия оболочки из биосовместимого полимера для придания агрегативной устойчивости в физиологических условиях. Кроме того, большое разнообразие биосовместимых покрытий позволяет расширить спектр функций МНЧ, в частности обеспечить иммобилизацию лекарственных препаратов для их доставки в опухолевый очаг.

Для создания multifunctionальных наночастиц, обладающих как диагностической, так и терапевтической компонентами, нами было решено использовать магнитные наночастицы оксида железа, полученные термическим разложением ацетилацетоната железа в бензиловом спирте. Для придания коллоидной стабильности нами было разработано покрытие на основе сывороточного альбумина с последующей стабилизацией путём сшивания глутаровым альдегидом. Полученные наночастицы обладают диаметром менее 100 нм и проявляют высокую коллоидную стабильность при хранении. Магнитные свойства, обеспеченные наличием нанокристаллов оксида железа, позволяют использовать подобный материал в качестве МРТ контрастного агента, а покрытие из ЧСА способно иммобилизовать ряд противоопухолевых препаратов, таких как доксорубицин, цисплатин, или фотосенсибилизаторы бактериохлоринового ряда.

В экспериментах на модельных опухолевых линиях нами было показано, что загрузка противоопухолевых препаратов не влияет на их эффективность в качестве цитостатиков, а включение данных препаратов в состав МНЧ позволяет существенно увеличить их эффективную концентрацию в растворе.

Кроме того, за счёт использования карбодиимидной химии нам удалось конъюгировать МНЧ с моноклональными антителами к фактору роста эндотелия сосудов, что позволило существенно увеличить их сродство к опухолевой ткани. Введение подобных наночастиц, загруженных доксорубицином, мышам с предварительно имплантированной опухолью аденокарциномы молочной железы 4Т1 привело к увеличению продолжительности жизни на 50% по сравнению с контрольной группой.

СОЗДАНИЕ И ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫСОКОСПЕЦИФИЧНОГО РАДИОХИМИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ Her-2/neu: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

О.Д. Брагина^{1*}, М.С. Ларькина³, Е.С. Стасюк², В.И. Чернов^{1,2}, М.С. Юсубов^{2,3}, В.С. Скуридин², С.М. Деев^{2,5}, Р.В. Зельчан^{1,2}, М.А. Булдаков^{1,2,4},
Е.А. Ильина², А.А. Медведева^{1,2}, И.Г. Синилкин^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр, Томск, Россия

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия
³ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

⁴ Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

⁵ Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемакина и Ю.А. Овчинникова РАН,
Москва, Россия

e-mail: bragina_od@mail.ru

На протяжении двух последних десятилетий особый интерес вызывает изучение поверхностного рецептора Her-2/neu, гиперэкспрессия которого отмечается на поверхности многих злокачественных образований. Несмотря на высокую эффективность, существующие методики выявления статуса Her-2/neu имеют ряд существенных недостатков, что обуславливает необходимость поиска новых диагностических методов, позволяющих с высокой информативностью и достоверностью выявлять злокачественные образования с гиперэкспрессией Her-2/neu. В последние годы активно развиваются радиоизотопные методы для выявления специфических опухолевых мишеней, при этом в качестве «нацеливающего» модуля выступают антитела.

Цель исследования - создание химически стабильного радиохимического соединения для визуализации клеток с гиперэкспрессией Her-2/neu.

В качестве «нацеливающего» модуля использовались рекомбинантные адресные молекулы DARPin9_29, в качестве «визуализирующего» - технеций-99м. В качестве хелатирующего агента применялся сукцинимид-1-ил 6-(бис(пиридин-2-илметил)амино)гексаноат (DPAH-NHS ester). Исследование проводилось с использованием 2 клеточных линий: аденокарциномы человека с экспрессией (BT-474) и без экспрессии (MCF-7) Her-2/neu. Характеристика специфичности связывания исследуемого комплекса с рецептором Her-2/neu определялась с помощью прямой радиометрии и планарной сцинтиграфии.

Выход меченного комплекса составил более 91%, при радиохимической частоте более 94%. При проведении визуальной сцинтиграфической оценки значительно большая интенсивность накопления изучаемого РФП отмечалась в культуре клеток с гиперэкспрессией поверхностного рецептора Her-2/neu. Результаты прямой радиометрии так же продемонстрировали более высокое накопление РФП в клеточной линии аденокарциномы молочной железы человека BT-474 с гиперэкспрессией Her-2/neu по сравнению с контрольной группой.

Результаты исследований *in vitro* продемонстрировали высокую стабильность изучаемого соединения и его высокую специфичность.

МАТРИКСЫ ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

С.И. Горенинский*, К.С. Станкевич, Р.О. Гуляев, В.В. Лисина, Е.Н. Бальбасов,
С.И. Твердохлебов

Томский политехнический университет, Томск, Россия

e-mail: semgor93@gmail.com

Волокнистые структуры на основе биоразлагаемых полимеров на данный момент широко используются в регенеративной медицине в качестве субстрата для пролиферации клеток замещающей ткани, а также как системы доставки лекарственных средств. Одним из наиболее популярных материалов для таких изделий является биоразлагаемый и биосовместимый полимер, полимолочная кислота (ПМК), обладающий и рядом недостатков, в частности – гидрофобностью и отсутствием биологической активности [1]. Целью данной работы было получение новых гибридных материалов на основе скаффолдов из ПМК.

Модельные скаффолды, изготовленные методом электроспиннинга, размером 10×30 см помещали на 10 мин в смесь толуол/этанол = 1/9 (об.) для образования активного слоя, способного поглощать вещества из внешней среды. После этого скаффолд переносили в среду, содержащую модифицирующий агент: пары иода, 0,1 % раствор полиакриловой кислоты, или раствор желатина концентрацией 0,005 мг/мл. Морфологию модифицированных скаффолдов изучали методом СЭМ (Quanta DualBeam, FEI Corporation, США). Антибактериальную активность скаффолдов, модифицированных иодом, в отношении *E. coli* оценивали методом серийных разведений. Краевой угол смачивания скаффолдов с нанесенным желатином изучали на установке EasyDrop (Kruss, Германия). Ковалентное нанесение флуоресцентного 2-фенил-1,3-бензоксазол-5 амина на скаффолды, модифицированные полиакриловой кислотой, проводили согласно методу, описанному в [2].

Результаты СЭМ демонстрируют, что проведенное модифицирование не влияет на морфологию скаффолдов. Скаффолды, модифицированные иодом, проявляли бактериостатическую активность по отношению к *E. coli*. Скаффолды с желатином, нанесенным на поверхность волокон, обладали повышенной гидрофильностью. Методом флуориметрии подтверждено ковалентное нанесение 2-фенил-1,3-бензоксазол-5 амина на поверхность скаффолдов, модифицированных полиакриловой кислотой.

Таким образом, представленный метод поверхностного модифицирования волокон скаффолдов из полимолочной кислоты дает возможность изготавливать медицинские материалы, обладающие различными свойствами, в зависимости от будущего применения.

Литература

1. Khorshidi S., Solouk A., Mirzadeh H., Mazinani S., Lagaron J.M., Sharifi S., Ramakrishna S. // Tissue engineering and regenerative medicine, 2015. – 10. – 715-738.
2. Stankevich K.S., Danilenko N.V., Gadirov R.M., Goreninskii S.I., Tverdokhlebov S.I., Filimonov V.D. // Material Science Engineering C. 2017. –71. – 862–869.

ОБЪЕМ-ЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК ЛЕГОЧНЫХ СОСУДОВ

С.В. Гусакова*, В.С. Рыдченко, Л.В. Смаглий, Ю.Г. Бирулина, А.В. Носарев,
М.А. Медведев

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

e-mail: gusacova@yandex.ru

В связи с недостаточностью знаний о роли объема клеток и объем-чувствительного Na^+ , K^+ , 2Cl^- котранспорта (НКСС) в регуляции сократительной активности гладкомышечных клеток (ГМК) легочной артерии (ЛА) было изучено влияние изменения объема ГМК на их сократительную активность и роль НКСС.

Сократительную активность деэндотелизированных кольцевых сегментов ЛА крыс-самцов линии Wistar оценивали методом механографии с использованием четырехканальной механографической установки Myobath II (WPI, Германия). Амплитуду ответов рассчитывали в процентах от контрольного сокращения на действие гиперкалиевого раствора Кребса (30 мМ KCl), которую принимали за 100%. Изменения объема клеток добивались помещением сегментов ЛА в растворы с различной осмолярностью.

Повышение осмолярности раствора путем добавления сахарозы (100-300 мМ) приводило к развитию сокращений, амплитуда которых зависела от концентрации сахарозы. Близкое к полумаксимальному сокращение наблюдалось в ответ на 120 мМ сахарозы. Снижение концентрации NaCl в растворе Кребса от 70 до 40 мМ вызывало развитие транзиторного сокращения. Максимальное действие оказывал раствор 40 мМ NaCl (амплитуда сокращения 38,21 (35,93;46,97)%, длительность 32,5 (30,0;39,0) минуты (n=8, p<0,05)). Восстановлением ионного состава инкубационной среды после длительного воздействия гипосмотического раствора вызывало развитие транзиторной изоосмотической стрикции амплитудой 31,34 (26,48;34,46)% и длительностью 42,5 (35,75;55,0) минуты (n=11, p<0,05). Предобработка гладкомышечных сегментов ингибитором НКСС буметанидом (10-100 мкМ) в течение 5, 15, 30, 60 минут приводила к разнонаправленным эффектам. Так, 10 мкМ буметанида (предобработка 30 минут) увеличивал амплитуду сокращения на 120 мМ сахарозы, а 50 мкМ буметанида (предобработка 30 минут) - снижал.

Сократительная активность ГМК ЛА модулируется изменением объема клеток и зависит от активности НКСС.

МАРКЕРЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БЕРЕМЕННЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

А.П. Зима*, Н.С. Шахманова, Т.С. Прохоренко, Т.В. Саприна
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия
e-mail: zima2302@gmail.com

Диагностика и терапевтическое сопровождение беременных с анемическим синдромом является важной задачей акушерской практики. Принято считать, что в структуре анемического синдрома у беременных преобладает железодефицитная анемия, вызванная возрастающими потребностями в железе развивающегося фетоплацентарного комплекса. В настоящее время врачам клинической практики доступен широкий спектр лабораторных маркеров, характеризующих метаболизм железа, однако основное их внимание концентрируется на параметрах содержания гемоглобина, концентрации железа и морфологии эритроцитов, что не дает возможности дифференцировать железодефицитную анемию с другими видами гипохромных анемий.

В исследование были включены, 44 беременных женщины в возрасте от 25-38 лет, находящиеся на обследовании по поводу нарушений углеводного обмена: из них группу контроля составили 12 беременных женщин без ГСД и АС, в группу беременных с ГСД и АХЗ вошли 18 женщин, группу с ГСД и ЖДА составили 14 беременных женщин. На момент обследования беременные находились на первом и втором триместрах беременности, средний срок гестации у пациенток был 17 недель. Концентрации цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, TNF-а (пг/мл), растворимого рецептора трансферрина (нмоль/л) и гепсидина (нг/мл), определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Концентрацию трансферрина определяли турбидиметрическим методом, а концентрацию С-реактивного белка (мг/л) определяли турбидиметрическим методом с латексным усилением. Данные анализировали с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.

Анализируя полученные результаты о концентрации ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF-а в сыворотке крови беременных, можно отметить, что у пациенток с ГСД независимо от вида АС присутствует скрытое воспаление, о чём свидетельствует повышение концентрации ИЛ-6 в сравнении со здоровыми беременными. Концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови беременных с АХЗ в 3 раза превышала концентрацию аналогичного показателя у беременных с ЖДА и в 6,5 раз была выше, чем у беременных группы контроля. Концентрация растворимого рецептора трансферрина не имела отличий в зависимости от вида анемического синдрома, что подтверждает наблюдения врачей-клиницистов об отсутствии информативности его определения у беременных. При этом концентрация гепсидина была значительно выше у беременных с АХЗ, чем у беременных с ЖДА.

Таким образом, в настоящее время ведущим маркером-кандидатом для внедрения в клиническую практику является гепсидин. В перспективе создание обновленного алгоритма дифференциальной диагностики различных видов анемического синдрома у беременных с экстрагенитальной патологией (в том числе с диабетом) неминуемо повлечет за собой качественное улучшение тактики терапевтического сопровождения данных пациентов, а именно назначение патогенетически обоснованной терапии анемического синдрома.

КОМПЛЕКСНОЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГУМИНОВОЙ ПРИРОДЫ

М.В. Зыкова^{1*}, М.В. Белоусов¹, М.Г. Данилец²

¹ *Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия*

² *НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга», Томск, Россия*

e-mail: gmv2@rambler.ru

В последние годы наблюдается повышение интереса к использованию природных гуминовых веществ. Целью исследования является изучение параметров структуры и иммунофармакологических свойств гуминовых кислот (ГК) торфа разного генеза и способов получения.

Исследованы ГК девяти видов торфа Томской области, полученные щелочной и пирофосфатной экстракцией. Структуру оценивали спектроскопическими и хроматографическими методами, методами элементного анализа и титриметрии. Биологическую активность оценивали в культуре перитонеальных макрофагов интактных мышей, продукцию оксида азота (NO) - по содержанию нитритов в супернатантах клеток.

Проведено исследование влияния ГК на NO-стимулирующую способность макрофагов мышей в концентрациях 0,1, 1, 10, 50 и 100 мкг/мл. В эксперименте наблюдалась зависимость степени NO-стимулирующего действия от концентрации ГК и этиологии.

Различные ГК отличаются параметрами структуры и способны изменять функциональное состояние макрофагов в сторону усиления ими провоспалительных свойств. Более высокая активность отмечена для пирофосфатных ГК, что позволяет рассматривать их в качестве перспективных источников получения лекарственных средств: фармакологических корректоров иммунного ответа.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

В.В. Иванов

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

e-mail: ivanovvv1953@gmail.com

Инсулинорезистентность при СД 1 типа играет гораздо более важную роль, чем принято считать. S.J. Cleland с коллегами (2013) выдвинули концепцию «двойного диабета», который представляет комбинацию сахарного диабета 1 типа с особенностями резистентности к инсулину, как это наблюдается при СД 2 типа.

Цель исследования – изучение механизмов развития инсулинорезистентности у крыс при индуцированном аллоксаном сахарном диабете 1 типа.

Исследования проводили на 16 аутобредных крысах-самцах Wistar. У 8 крыс экспериментальный диабет индуцировали четырехкратной инъекцией аллоксана (90 мг/кг, внутривенно). Чувствительность к инсулину оценивали через 2 недели после введения диabetогена при инсулинтолерантном тесте (ИТТ) по параметру $K_{итт}$ (константа скорости утилизации глюкозы). Наклон кривой снижения концентрации глюкозы рассчитывали с помощью уравнения линейной регрессии с использованием программы GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, США). В сыворотке крови контрольных крыс и животных с экспериментальным диабетом определяли содержание инсулина иммунорадиометрическим методом при помощи наборов Insulin (e) IRMA KIT (Immunotech, Чехия), глюкозы (Вектор-Бест, Россия), триацилглицеролов (ТАГ) (Chronolab, Испания), свободных жирных кислот (СЖК) (RANDOX, Великобритания). Содержание ТАГ в печени и скелетных мышцах оценивали после экстракции из навесок печени и скелетных мышц липидной фракции смесью хлороформ-метанол (2:1).

Экспериментальный сахарный диабет 1 типа у крыс приводил к развитию инсулинорезистентности, о чём свидетельствует снижение константы скорости утилизации глюкозы при ИТТ с 2,31 (2,07-2,63)% глюкозы/мин до 0,94(0,62-1,19)% глюкозы/мин ($p<0,05$). Повышение уровня СЖК и ТАГ в сыворотке крови животных с аллоксановым диабетом приводило к увеличению содержания ТАГ в 3,5 раза ($p<0,01$) в скелетных мышцах, в печени содержание ТАГ снижалось. Обнаружена сильная отрицательная линейная связь ($r=-0,7665$) между коэффициентом поглощения глюкозы периферическими тканями при ИТТ и содержанием ТАГ в скелетных мышцах.

Развитие инсулинорезистентности при экспериментальном сахарном диабете 1 типа ассоциировано с накоплением ТАГ в скелетных мышцах экспериментальных животных, в отличие от сахарного диабета 2 типа, при котором накопление ТАГ происходит в печени и скелетных мышцах.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ

Г.В. Какурина^{1*}, Е.С.Колегова^{1,2}, О.В. Черемисина¹, Е.Л. Чойнзонов^{1,2}

¹ Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск, Россия

² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

e-mail: kakurinagy@oncology.tomsk.ru

Для выявления новых маркеров ранней диагностики и прогноза течения плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) необходимо изучение молекулярных особенностей этого заболевания

Протеомный анализ сыворотки крови первичных больных ПРГШ с лимфогенными метастазами, без метастазов и здоровых лиц проводили на масс-спектрометре UltraFlexIII TOF/TOF (Bruker, США). Валидация результатов проводилась методом ИФА в сыворотке крови 52 первичных больных ПРГШ (T1-4N0-3M0), 10 пациентов с хроническим гиперпластическим ларингитом с дисплазией эпителия II-III степени и 15 здоровых лиц. Статистическую обработку проводили с помощью программ Statistica 6.0.

Протеом сыворотки крови больных ПРГШ с метастазами, без метастазов и здоровых лиц различен и содержит белки разных классов. Для валидации полученных результатов выбраны САР1 и РРМ1В. Показано, что сывороточный уровень САР1 и РРМ1В различался в группах контроль-дисплазия, дисплазия-рак ($p \leq 0,05$). У больных ПРГШ (T1N0M0) уровень сывороточного САР1 был выше, чем у пациентов с ХГЛ и здоровых лиц почти в 2 раза ($p \leq 0,05$). Уровень сывороточного РРМ1В у больных ХГЛ и ПРГШ T1N0M0 ($p \leq 0,05$) также был выше контрольного и сохранял тенденцию к росту с увеличением стадии. Отмечена положительная связь уровня САР1 в сыворотке крови от наличия метастазов и от уровня РРМ1В.

Выявлено несколько кандидатных сывороточных маркеров. Показано различие сывороточных уровней САР1 и РРМ1В в зависимости от размера первичного опухолевого очага, уровня САР1 от наличия регионарных метастазов. Определение САР1 в сыворотке крови может быть полезным для ранней диагностики в группе пациентов с ХГЛ с дисплазией эпителия и для прогноза течения ПРГШ.

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ КОЛИЧЕСТВЕННЫМИ ПАРАМЕТРАМИ МРТ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЛОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС

А.А. Кисель^{1*}, Д.Н. Аточин^{1,2}, А.Е. Акулов^{1,3}, Л.Р. Мустафина⁴, М.Ю. Ходанович¹, В.Л. Ярных^{1,5}

¹ НИИ ББ Томский государственный университет, Томск, Россия

² Harvard Medical School, Charlestown, United States

³ НИИ Цитологии и Генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

⁴ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

⁵ University of Washington, Seattle, United States

e-mail: kisell.alena@gmail.com

Цель исследования – оценка возможных корреляций между различными количественными параметрами МРТ и их взаимосвязь с демиелинизацией в модели ишемического инсульта у крыс.

Исследование проводилось на 15 крысах-самцах Sprague Dawley. Локальная ишемия моделировалась путём окклюзии средней мозговой артерии на 1 час с последующей реперфузией. Сканирование проводили на 11,7-Т томографе, протоколы: PD, T₁, T₂, ADC и картирование макромолекулярной протонной фракции (MPF). Для гистологической оценки содержания миелина использовался метод окрашивания люксолем быстрым синим (LFB).

Проведя корреляционный анализ между изменениями различных МРТ-параметров и изменением интенсивности LFB окрашивания, мы обнаружили, что корреляция с LFB наблюдается только для MPF. Между самими МРТ-параметрами значима только корреляция между PD и T₁.

Также были оценены корреляции между нативными МРТ-параметрами в очаге. Получена значимая корреляция между T₁ и MPF, что говорит о слабой чувствительности T₁ к демиелинизации.

В модели ишемического инсульта в очаге происходит демиелинизация, чётко определяемая гистологически и с помощью картирования MPF, при этом данные изменения хорошо коррелируют друг с другом. Было показано, что T₁ обладает некоторой чувствительностью к MPF.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект №14-45-00040.

СПРЕЙ ДЛЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО КОНТРАСТИРОВАНИЯ ГЛИОБЛАСТОМЫ НА ОСНОВЕ АПТАМЕРОВ

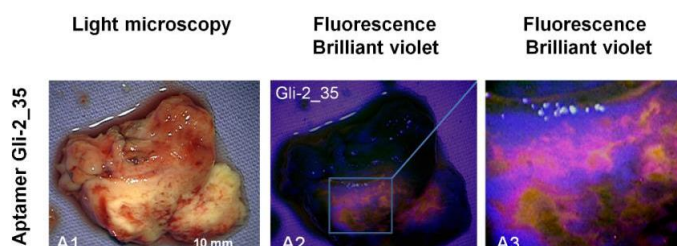
А.С. Кичкайло

*Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия
e-mail: annazamay@yandex.ru*

Заболеваемость первичными опухолями головного мозга составляет 12-14 случаев на 100 тыс. населения в год. Таким образом, почти миллион человек во всем мире ежегодно заболевают этой страшной болезнью. Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) занимают четвертое место в структуре причин смертности от онкопатологии.

Глиобластомы, самые злокачественные и быстрорастущие опухоли ЦНС, наиболее часты, лечение их включает микрохирургию, лучевую или химиотерапию. Основной задачей хирургического лечения внутримозговых новообразований является удаление злокачественной ткани с минимальным повреждением здоровых участков мозга, однако точная нейрохирургия исключительно сложна из-за инвазивной природы глиобластомы и размытых границ между опухолевыми и нормальными тканями мозга. Последствиями нейрохирургического вмешательства часто становятся различные функциональные расстройства головного мозга. Для уменьшения рисков развития побочных явлений и увеличения длительности ремиссии необходимо интраоперационное определение границ глиомы с целью радикального ее удаления. Сейчас в некоторых случаях для определения границ опухолей во время проведения операций используют препараты на основе 5-аминолевулиновой кислоты, которые при внутривенном введении накапливаются в опухолевых клетках. Существенным минусом является их недостаточная специфичность, поскольку эти препараты окрашивают также зоны с повышенным метаболизмом, а нарушение кровообращения в объемных новообразованиях мозга зачастую препятствует прохождению контрастного препарата в саму опухоль. Спрей, в состав которого входят аптамеры с высоким сродством к клеткам глиальных опухолей, меченные флуоресцентным красителем Brilliant Violet 650, наносится во время нейроонкологической операции непосредственно на головной мозг, и через несколько мгновений в операционный флуоресцентный микроскоп становятся видны святящиеся области и единичные точки, это ткань глиобластомы и клетки или их скопления. Глиальная опухоль прорастает далеко в здоровую ткань, где ее обнаружить невооруженным глазом и даже под микроскопом не всегда возможно, окрашивание аптамерами позволяет увидеть границы новообразования и удалить святящиеся трансформированные ткани.

Аптамеры – короткие синтетические ДНК, связываются со своими мишенями с высоким сродством. Это функциональные аналоги антител, однако, по сравнению с ними более дешевые, стабильные, нетоксичные и неиммуногенные. Препарат имеет высокую селективность и связывание с глиобластомой по сравнению со здоровой тканью мозга, менингиомами и метастазами в головной мозг и позволяет выявлять отдельные клетки в прилегающей ткани (рис.). Он уже прошел доклинические испытания на животных в Центре доклинических исследований в г. Пущино и нетоксичен при однократном внутривенном введении даже в дозе в 50 раз превышающей терапевтическую. Ожидается, что новый метод увеличит точность удаления злокачественных новообразований при нейроонкологических операциях, что приведет к продлению ремиссии.



ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ КАК МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Е.С. Колегова^{1,2*}, И.В. Кондакова¹, А.А. Завьялов^{1,2}, Д.Н. Костромицкий³

¹ Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск, Россия

² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

³ Томский областной онкологический диспансер, Томск, Россия

e-mail: elenakolegowa@mail.ru

Опухолевая прогрессия – это основная причина смертности при раке, ее главными характеристиками являются инвазия и метастазирование. Необходимо изучение маркеров данных процессов для прогноза течения и риска прогрессирования заболевания, что обуславливает адекватную тактику лечения. В этом свете интересно изучение специфических внутриклеточных протеиназ (протеасомы и кальпаины), поскольку протеолитические системы регулируют количество и функции белков, важных для опухолевой прогрессии.

Цель исследования – оценить функционирование протеасомной и кальпаиновой систем в прогрессии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

В исследование вошло 35 пациентов с диагнозом НМРЛ (T2-3N0-2M0). Материалом для исследования явились неизменная и опухолевая ткани легкого, в том числе ткань лимфоузлов. В тканях оценивали химотрипсинподобную (ХТП), каспазаподобную (КАС) активность протеасом и активность кальпаинов (АК) флуориметрическим методом по гидролизу специфических флуорогенных олигопептидов.

Показано увеличение ХТП, КАС активностей протеасом и АК в ткани опухоли и ткани метастатически измененных лимфоузлов по сравнению с неизменной тканью легкого. Обнаружено изменение в функционировании протеолитических систем в зависимости от размера первичной опухоли (T): КАС и ХТП активности протеасом увеличивались в ткани первичной опухоли с ее ростом, а АК наоборот снижалась. В зависимости от наличия метастазов в регионарных лимфоузлах (N): в ткани лимфоузлов отмечалось резкое снижение всех активностей протеасом и кальпаинов при появлении метастатического очага (переход из N0 в N1), в дальнейшем, при переходе на стадию N2 отмечалось повышение активностей протеасом, в то время как активность кальпаинов так и оставалась в угнетенном состоянии.

Заключение: полученные результаты свидетельствуют о вовлеченности протеасомной и кальпаиновой протеолитических систем в процессы опухолевой прогрессии при НМРЛ, что может в дальнейшем послужить для разработки дополнительных тканевых прогностических маркеров течения НМРЛ.

БИОРЕЗОРБИРУЕМЫЕ ЦИНК- И МЕДЬ-СОДЕРЖАЩИЕ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫЕ ПОКРЫТИЯ НА ПОВЕРХНОСТИ ТИТАНОВЫХ ИМПЛАНТАТОВ

Е.Г. Комарова^{1*}, М.Б. Седельникова¹, Ю.П. Шаркеев^{1,2}, И.А. Хлусов²⁻⁴,
В.В. Шуплецова⁴, О.Г. Хазиахматова⁴, К.А. Юрова⁴, Л.С. Литвинова⁴

¹ Институт физики прочности и материаловедения СО РАН, Томск, Россия

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия

³ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

⁴ Балтийский федеральный университет имени И. Канта, Калининград, Россия

e-mail: katerina@ispms.tsc.ru

Актуальным направлением медицинского материаловедения является разработка новых кальцийфосфатных (КФ) покрытий на поверхности медицинских имплантатов. В последние годы определяющим стал подход регенеративной медицины, базирующийся на использовании резорбируемых покрытий, способных инициировать регенерацию костной ткани, замещаться вновь образованной и обеспечивать вовлечение собственного остеогенного потенциала организма в процесс остеоинтеграции. Все больший интерес вызывают исследования, направленные на разработку способов придания биоматериалам антибактериальных функций и изучение закономерностей взаимодействия антибактериальных агентов с окружающими тканями организма. Ряд исследователей отмечает, что бактерицидное и противовоспалительное действия биопокрытий обусловлено наличием в их составе определенных химических элементов с природными антисептическими свойствами. К данным элементам относятся цинк и медь.

В работе выполнены исследования структурно-фазового и элементного составов и их взаимосвязи с физико-химическими и биологическими свойствами покрытий, модифицированных элементами цинка или меди и сформированных на поверхности титановых имплантатов в процессе микродугового оксидирования (МДО). Методом растровой электронной микроскопии показано, что цинк- и медь-содержащие КФ покрытия имеют сложную пористую структуру, а поверхность покрытий представлена структурными элементами (сферами) с открытыми порами. Рентгеноструктурный анализ показал, что покрытия, нанесенные при напряжениях МДО 200–250 В, являются рентгеноаморфными с содержанием кристаллических фаз СаНРО₄ и β-Са₂Р₂О₇ менее 8 % об. Покрытия, полученные при высоком напряжении (300 В), имели аморфно-нанокристаллическую структуру с объемной долей фазы СаНРО₄ до 57 %.

Биотестирование *in vitro* Zn- и Cu-содержащих КФ покрытий показало отсутствие цитотоксического действия (ГОСТ Р ИСО 10993-5-2009) при 24-часовом контакте с клетками костного мозга крыс (жизнеспособность более 72 %), высокую жизнедеятельность и подвижность клеточной культуры мультипотентных мезенхимных стромальных клеток из жировой ткани человека (AMMSCs), их способность формировать костную ткань в условиях 21-дневного контакта с покрытиями. Выявлен антимикробный эффект экстрактов Zn- и Cu-содержащих КФ покрытий в отношении патогенного штамма золотистого стафилококка 209 (*S. aureus*).

ЭНАНТИОМЕРНО ЧИСТЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В.П. Краснов

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург, Россия

e-mail: ca@ios.uran.ru

Применение лекарственных средств в энантиомерно чистом виде позволяет существенно повысить эффективность и безопасность их использования по сравнению с рацематами. Целью исследовательских работ Лаборатории асимметрического синтеза ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН является дизайн оригинальных лекарственных препаратов и реагентов асимметрического синтеза на основе аминокислот как хиральных синтетических блоков. Природные аминокислоты разнообразны по строению, коммерчески доступны, обладают высокой оптической чистотой и представляют собой уникальное сырье для создания на их основе новых лекарственных средств. Нами разработаны методы синтеза нитрозоуреидо производных диаминокарбоновых кислот и исследованы их свойства. Выявлена группа соединений, обладающих значительной противоопухолевой активностью. Результатом исследований явилось создание совместно с РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ оригинального противоопухолевого препарата «Лизомустин», клинически используемого в настоящее время для лечения рака легкого и меланомы кожи. Успешно завершено доклиническое изучение препарата «Ормустин», предназначенного для лечения первичных и метастатических опухолей головного мозга. Изучены процессы кинетического разделения рацемических аминов под действием диастереоселективных ацилирующих реагентов – производных хиральных кислот таких, как хлорангидриды N-защищенных аминокислот, 2-арилпропионовых и 2-оксикислот, позволившие получить энантиомеры гетероциклических аминов высокой оптической чистоты ($ee > 99,5\%$), полупродукты в производстве современных антибиотиков. В последнее время синтезирована большая группа конъюгатов производных пурина с аминокислотами и дипептидами обладающих значительной туберкулостатической активностью.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 14-13-01077).

ПЛАЗМЕННОЕ МОДИФИЦИРОВАНИЕ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ПОЛИМЕРНЫХ СКАФФОЛДОВ

В.Л. Кудрявцева*, Э.В. Киблер, К.С. Станкевич

Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия

e-mail: kudr.valeriya@gmail.com

Для современной регенеративной медицины требуются биodeградируемые полимерные матрицы или скаффолды – искусственные носители клеток, имитирующие естественные внеклеточные структуры организма. Однако, как правило, большинство полимеров, применяемых для изготовления скаффолдов, являются гидрофобными. Плазменная обработка изменяет поверхностную энергию полимера, как следствие, приводит к улучшению смачиваемости и стимулирует образование свободных радикалов. Целью настоящей работы является изучение свойств нетканых матриц, изготовленных из полимолочной кислоты и модифицированных в плазме атмосферного давления (ПАД) с последующей обработкой гиалуроновой кислотой.

Для формирования нетканых материалов использовали 4 % раствор поли-L-молочной кислоты PL38 в хлороформе. Формирование нетканых материалов осуществляли методом элетроспиннинга на установке NANON-01A. Модифицирование поверхности матрикса проводили в плазме объёмного самостоятельного разряда. Матрицы, модифицированные в ПАД, обрабатывались водным раствором гиалуроновой кислоты. Исследования морфологии поверхности матриц с нанесенным золотым покрытием проводили методом сканирующей электронной микроскопии. Смачиваемость поверхности образцов исследовали методом «сидячей» капли.

Было показано, что при модифицировании поверхности матриц плазмой атмосферного давления и последующей обработке гиалуроновой кислотой морфология матриц и средний диаметр волокон достоверно не изменяются. Результаты сканирующей электронной микроскопии демонстрируют, что предложенный способ модифицирования матриц не приводит к изменению морфологии их поверхности. Кроме того, в работе показано, что модифицирование матриц в плазме атмосферного давления приводит к полной смачиваемости их поверхности и увеличению поверхностной энергии, что объясняется активным образованием свободных радикалов на поверхности полимерного материала вследствие воздействия плазмы. Образование свободных радикальных связей позволяет проводить иммобилизацию молекул гиалуроновой кислоты на поверхность скаффолдов, о чем свидетельствуют результаты флуоресцентной микроскопии.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ТАРГЕТНЫХ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ

М.С. Ларькина^{1*}, Е.В. Подрезова², М.С. Юсубов^{1,2}, О.Д. Брагина^{2,3}, Р.В. Зельчан^{2,3},
В.И. Чернов^{2,3}, Е.С. Стасюк², Е.А. Ильина², В.С. Скуридин², С.В. Кривошеков¹,
М.В. Белоусов¹, С.М. Деев⁴

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

² Томский политехнический университет, Томск, Россия

³ Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр, Томск, Россия

⁴ Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
Москва, Россия

e-mail: marialarkina@mail.ru

Стремительное развитие персонифицированной медицины позволяет использовать эффективные молекулярные мишени для диагностики и терапии онкологических заболеваний. Таргетные специфические радиофармацевтические препараты (РФП) представляют большой интерес для ранних молекулярных изображений и лучевой терапии рака, а также это уникальный инструмент для доставки радионуклидов в определенные ткани. Целью исследования явилась разработка новых подходов к созданию РФП на основе таргетных биомолекул для диагностики и лечения онкологических заболеваний.

Для исследования и синтеза бифункционального хелатирующего агента сукцинимид-1-ил 6-(бис(пиридин-2-илметил)амино)гексаноата (DPAH–NHS ester) были использованы субстраты, реагенты и органические растворители, являющиеся товарными продуктами фирм Aldrich, Fluka и др. В качестве исходных субстратов использовали алифатические циклические кетоны, в качестве адресных биомолекул – мини-антитела DARPin9_29, DARPinG3, октреотид. Радиоизотоп технеций-99м был получен из генератора технеция ^{99m}Tc–ГТ–ТОМ".

На основе окислительного расщепления циклических кетонов перекисью водорода в присутствии катализатора меди хлорида был разработан оригинальный способ синтеза ω-бис(пиридин-2-илметил)амино)алифатических кислот – прекурсоров с хелатными центрами для связывания ^{99m}Tc и ¹⁸⁸Re. Для успешного связывания с биомолекулами была разработана методика активации карбоксильных групп хелатирующих агентов при помощи N-гидроксисукцинимид. Используя синтезированный хелатирующий агент DPAH–NHS ester, были разработаны условия для химической модификации мини-антител и октреотида в различных условиях реакций. Выходы меченных модифицированных производных биомолекул составили более 91% при радиохимической частоте более 90%.

Таким образом, впервые было предложено применение циклических кетонов в разработке методов получения ^{99m}Tc/¹⁸⁸Re содержащих таргетных РФП.

ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА ГЕНЕРАЦИЮ ТЕРМИНАЛЬНО-ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ АУТОРЕАКТИВНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ В НОРМЕ И ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ В СИСТЕМЕ IN VITRO

Н.М. Тодосенко, О.Г. Хазиахматова, К.А. Юрова, Л.С. Литвинова*

БФУ им. И. Канта, Калининград, Россия

e-mail: larisalitvinova@yandex.ru

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание (АИЗ), характеризующееся воспалением синовиальной оболочки суставов, вследствие гиперактивации Т-клеточного звена иммунитета. Глюкокортикоиды (ГК), в т.ч. метилпреднизолон (МП), широко используются в терапии РА. Сведения, касающиеся влияния ГК на дифференцировку CD4⁺CD45RO⁺ аутореактивных Т-клеток памяти, в частности, за счет регуляции механизма альтернативного сплайсинга гена *Ptprc* (кодирующего молекулу CD45), отсутствуют.

В исследование были включены 20 условно здоровых доноров и 50 больных РА. Методом иммуномагнитной сепарации получали культуры CD3⁺CD45RO⁺-клеток, которые культивировали (10⁶ кл/мл) в 48-луночном планшете в среде Искова без/с добавлением МП (10.6; 21.3; 46.2; 85.3; 170.7 мг) при 37°C, 5% CO₂, 48 ч. В эксперименте использовали TCR-активатор (Ас/Ехр). Экспрессию молекул (CD28, CD45RO, CD3, CD4) определяли методом проточной цитометрии. Уровень относительной экспрессии генов (*Gfi1*, *U2af114*) оценивали методом ПЦР. Данные анализировали с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.

Продукт гена *U2af114* приводит к образованию короткой молекулы – CD45RO, тогда как *Gfi1* – высокомолекулярной изоформы CD45 – CD45RA, характерной для наивных и эффекторных популяций Т-клеток. На фоне TCR-активации высокие дозы МП (85.3; 170.7 мг) способствовали росту уровня экспрессии мРНК гена *Gfi1* в обеих группах. МП однонаправленно повышал экспрессию гена *U2af114* в CD3⁺CD45RO⁺ культурах контроля и больных РА. Ас/Ехр и МП способствовали росту числа CD4⁺CD28⁻CD45RO⁻ клеток в норме и при РА. У больных РА число CD4⁺CD28⁻CD45RO⁻ Т-клеток положительно коррелировало с экспрессией гена *Gfi1*; в обеих группах выявлены негативные корреляции между числом CD3⁺CD4⁺CD28⁺CD45RO⁺ и CD4⁺CD28⁻CD45RO⁻ Т-клеток.

Глюкокортикоиды *in vitro* стимулируют образование терминально-дифференцированных эффекторных лимфоцитов (T_{EMRA}), которые, предположительно, играют ключевую роль в патогенезе РА.

МЕТАЛЛ-УГЛЕРОДНЫЕ НАНОКОМПОЗИТЫ, ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С КЛЕТКАМИ И ПРИМЕНЕНИЯ В БИОМЕДИЦИНЕ

А.С. Минин^{1,2*}, М.А. Уймин¹, А.Е. Ермаков¹, И.В. Бызов¹, И.В. Зубарев², М.В. Улитко²,
А.В. Белоусова³, Л.Т. Смолюк³, М.А. Абакумов⁴

¹ *Институт физики металлов имени М.Н. Михеева Уральского отделения РАН,
Екатеринбург, Россия*

² *Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина,
Екатеринбург, Россия*

³ *Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, Россия*

⁴ *РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия*

e-mail: calamatica@gmail.com

Железо-углеродные наноконпозиты обладают высоким магнитным моментом, высокой T2 релаксивностью, что позволяет применять их как МРТ-контрастный агент. Также металл-углеродные частицы являются биологически инертными, что вкупе с магнитными свойствами позволяет применять их в создании 3d культур клеток, а также в области магнитной гипертермии.

Разработана новая ЯМР-релаксометрическая методика определения концентрации магнитных наночастиц в сверхмалых концентрациях и при её помощи были изучены различия в накоплении различных нанообъектов, были продемонстрированы различия в захвате частиц с разными физико-химическими свойствами (зарядами, свойствами поверхности).

Продемонстрирована высокая чувствительность метода (вплоть до 1 мкг наночастиц на мл культуральной среды). Было показано, что аминированные железо-углеродные наночастицы захватываются более интенсивно, чем карбоксилированные железо-углеродные наночастицы или оксиды железа с соответствующими функциональными группами.

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НАНОРАЗМЕРНЫХ АЭРОЗОЛЕЙ

М.П. Мошкин, А.В. Ромащенко, Д.В. Петровский, Ю.М. Мошкин
*Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН,
Новосибирск, Россия*
e-mail: mmp@bionet.nsc.ru

Наноразмерные аэрозоли – это и эпидемически значимые загрязнители воздушной среды и перспективные средства ингаляционной терапии. В обоих случаях головной мозг является одним из органов-мишеней, в который НЧ поступают внутри волокон обонятельных нервов. Выполненное нами МРТ-картирование траекторий перемещения магнитокаонтрастных НЧ Mn_2O_3 показало, что из носовой полости НЧ поступают в обонятельные луковицы и далее распространяются исключительно в пределах лимбической нервной системы. При этом время максимального накопления НЧ в разных отделах мозга варьирует от 12 до 170 ч и положительно коррелирует с числом синаптических передач, которые преодолевают НЧ. Электронная микроскопия ткани мозга, взятой у мышей после интраназального введения обладающих высокой электронной плотностью НЧ оксида платины, позволила доказать, что НЧ, поступавшие с поверхности обонятельного эпителия, накапливаются исключительно во внутриклеточном пространстве. Протеомный анализ показал, что НЧ оксидов металлов связываются главным образом с внутренне дезорганизованными внутриклеточными белками, участвующими в образовании стресс-гранул, которые с одной стороны, провоцируют нейродегенеративные заболевания, с другой защищают клетки от повреждающих воздействий. При этом было установлено, что введение НЧ Mn_2O_3 существенно повышает выживаемость животных при микропучковом рентгеновском облучении головного мозга.

Проведенные нами исследования не оставляют сомнений в актуальности изучения нейрофизиологических эффектов НЧ как для решения задач профилактики негативных воздействий наноразмерных аэрозолей, так и для создания новых терапевтических технологий.

УБИКВИТИНИЛИРОВАНИЕ БЕЛКОВ КАК МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ДИЗРЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА ПРИ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ

О.Л. Носарева, Е.А. Степовая, Е.В. Шахристова

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

e-mail: olnosareva@yandex.ru

В настоящее время актуальным направлением медико-биологической науки является изучение особенностей функционирования молекулярных систем в результате конформационных изменений белковых молекул, в том числе путем убиквитинилирования.

Цель исследования – установить молекулярные механизмы участия убиквитин-зависимой модификации протеинов в дизрегуляции апоптоза опухолевых клеток линии Jurkat.

Исследование проведено с использованием интактных лимфоцитов и интактных опухолевых клеток линии Jurkat, а также культивированных при дополнительном добавлении индуктора апоптоза дексаметазона (10 мкМ).

Для достижения цели использованы методы проточной цитофлюориметрии, спектрофлюориметрии, вестерн-блоттинга, ПЦР-РТ. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы «Statistica 6.0».

В проведенном исследовании было показано, что интактные опухолевые клетки характеризовались ингибированием апоптоза, а также повышенным содержанием убиквитина по сравнению с интактными лимфоцитами крови, которое было обеспечено за счет усиленного матричного биосинтеза. В культуре опухолевых клеток действие дексаметазона сопровождалось достоверно значимым увеличением количества аннексин-положительных клеток в 8,0 раз ($p < 0,05$) и активности каспазы-3 – в 4,0 раза ($p < 0,05$) на фоне снижения содержания убиквитина в 2,0 раза ($p < 0,05$) и увеличения – убиквитинлигазы в 1,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями в интактных опухолевых клетках.

Убиквитин представляет собой молекулярную мишень для регуляции ключевых внутриклеточных процессов. Управление процессом убиквитинилирования белков-регуляторов и белков-эффекторов пролиферации и апоптоза может выступать потенциальной молекулярной мишенью для таргетной терапии опухолевых заболеваний. Изучение молекулярных механизмов регуляции убиквитин-зависимой системы открывает широкие перспективы для разработки медицинских технологий персонализированной терапии заболеваний, сопровождающихся развитием окислительного стресса.

КОМБИНАТОРНАЯ ТЕРАПИЯ ОПИСТОРХОЗА: ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ *IN VITRO*

М.Ю. Пахарукова^{1,2*}, Н.И. Ершов¹, Т. Трипати³, В.А. Мордвинов^{1,2}

¹ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия,

² Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики СО РАН,
Новосибирск, Россия;

³ North-Eastern Hill University, Shillong, India

e-mail: pmaria@yandex.ru

Празиквантел в настоящее время остается основным лекарственным препаратом для лечения трематодозов, включая описторхоз, вызываемый *Opisthorchis felineus*. Однако, эффективность празиквантела при лечении экспериментального описторхоза не превышает 80%. Цель работы заключалась в тестировании возможностей комбинаторного подхода *in vitro* для увеличения эффективности празиквантела при его применении совместно с ингибиторами системы метаболизма ксенобиотиков гельминтов *O. felineus*.

С помощью биоинформатических методов в работе был проведен анализ генома и транскриптома *O. felineus* для выявления всех генов, кодирующих белки системы метаболизма и транспорта ксенобиотиков а также исследования уровней экспрессии этих генов на двух различных стадиях развития гельминта – мариты и метацеркария. В качестве одной из перспективных молекулярных мишеней тестировали цитохром P450 гельминта. В работе был получен этот белок рекомбинантным способом и определены константы связывания его с ингибиторами азольного ряда, включая миконазол, кетоконазол, эконазол, клотримазол. Была проведена оценка эффекта комбинации препаратов (комбинаторного воздействия) *in vitro* с использованием общепринятых тестов на подвижность взрослых и ювенильных особей гельминтов при постоянном соотношении препаратов празиквантела и одного из азольных соединений (миконазол, кетоконазол, клотримазол), были вычислены IC50 каждого из соединений и комбинаторные индексы при комбинаторной терапии празиквантела и азольных соединений.

В работе показана перспективность комбинаторного подхода *in vitro* для увеличения эффективности празиквантела при его применении совместно с ингибиторами цитохромов P450.

Работа поддержана грантами Российского Фонда Фундаментальных Исследований [гранты №16-04-00356а, 15-04-03551а, 15-54-45132 Инд_а] и Государственным Бюджетным Проектом Института Цитологии и генетики Сибирского Отделения Российской Академии Наук [№0324-2016-0002].

СИСТЕМЫ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА, КОНЬЮГИРОВАННЫХ С ПЕПТИДОМ рНЛIP

А.Г. Першина^{1,2*}, О.Я. Брикунова^{1,2}, А.М. Демин³, В.В. Иванов¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

² Национальный исследовательский томский политехнический университет, Томск, Россия

³ Институт органического синтеза им. П.Я. Постовского УРО РАН, Екатеринбург, Россия

e-mail: allysyz@mail.ru

Магнитные наночастицы находят все более широкое применение для диагностики и терапии рака. Благодаря появлению уникальных магнитных свойств наночастицы могут быть успешно использованы для адресной доставки в опухоль, выявления опухолей методом МРТ, а также деструкции опухоли за счет магнитной гипертермии. Однако эффективность существующих стратегий нацеливания наночастиц в опухоль: пассивно – за счет эффекта повышенной проницаемости и удерживания, либо активный транспорт с использованием молекул обладающих высокой аффинностью к рецепторам, сверхэкспрессированным на поверхности клеток опухоли, остается сравнительно низкой, что обусловлено наличием ряда биологических барьеров. В связи с этим использование стратегии «умного» нацеливания за счет специфических условий, формирующихся в опухоли, является более перспективным.

Нами исследована зависимость эффективности накопления наночастиц оксида железа, конъюгированных с рН-зависимым встраиваемым пептидом (рНЛIP), от стадии развития опухоли. Эксперимент выполнен на ксенографтах аденокарциномы молочной железы человека MDA-MB231 у мышей линии Scid. Согласно гистологическому анализу с окрашиванием по Перлсу и данным измерения концентрации железа в органах феррозиновым методом через 40 часов после внутривенного введения накопление наночастиц в органах (селезенка, печень, почки, тимус, лёгкие) не отмечали. Исследование образцов опухолей показало, что достоверно более высокое содержание железа отмечали только в опухолях среднего размера - от 0,04 до 0,4 см³ ($r=0.48$). Накопление наночастиц в опухолях среднего размера подтверждено данными гистологического анализа и просвечивающей электронной микроскопии. На T2-взвешанных МРТ изображениях опухолей среднего размера до и после введения наночастиц отмечали достоверное подавление интенсивности сигнала.

Таким образом, можно заключить, что селективное накопление в опухоли магнитного наноматериала на основе наночастиц оксида железа, конъюгированных с пептидом рНЛIP, зависит от размера и, соответственно, патофизиологических особенностей опухоли.

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

В.А. Петров*, И.В. Салтыкова, И.А. Жукова, Ю.Б. Дорофеева
Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия
e-mail: vyacheslav.a.petrov@mail.ru

Цель исследования – изучение состава микробиоты кишечника для поиска новых диагностически значимых маркеров заболевания.

В исследование были включены всего 192 человека, составившие три группы: пациенты с болезнью Паркинсона ($n = 93$), лица контрольной группы ($n = 66$) и пациенты с другими неврологическими заболеваниями ($n = 33$). Для исследования микробиоты кишечника проведено ампликонное секвенирование V3-V4 16S рРНК на секвенаторе MiSeq. Обработка прочтений выполнена в программном обеспечении Qiime, статистический анализ в пакетах vegan и metagenomeSeq языка R, подгонка прогностических моделей в пакете caret языка R.

Обнаружено снижение альфа-разнообразия, измеренного по индексам Chao1 и Шеннона, у больных с болезнью Паркинсона и другими неврологическими заболеваниями по сравнению с контролем ($p < 0.05$); диагноз также вносил вклад в бета-разнообразие микробиоты ($R^2 = 0.1$, $p = 0.0001$). Всего найдено более 40 различающихся таксонов. В частности, у больных с болезнью Паркинсона повышалась представленность *Christensenella* и *Methanobrevibacter* — высоконаследуемых родов, связанных со снижением веса, а также потенциально полезных лакто- и бифидобактерий. При подгонке прогностических моделей установлено, что наибольшей точностью классификации больных обладает наивный байесовский алгоритм (91.5 ДО 79.6-97.6).

Найденные различия в таксономическом составе бактериальной флоры позволяют классифицировать пациентов с болезнью Паркинсона с высокой точностью, что может быть потенциально применимо в клинической практике для ранней диагностики заболевания.

ПОВЕРХНОСТНАЯ МОДИФИКАЦИЯ ПЕРИОДИЧЕСКИХ СТРУКТУР КАК ПОДХОД К ДИЗАЙНУ УЛЬТРАЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ SERS- СЕНСОРОВ

П.С. Постников

Национальный исследовательский Томский политехнический университет Томск, Россия

e-mail: postnikov@tpu.ru

В пленарном докладе будет представлен краткий обзор важнейших достижений в области дизайна SERS-сенсорных систем и определены их основные преимущества и недостатки. Кроме этого будут представлены наработки в области дизайна и создания ультрачувствительных SERS-сенсоров на основе периодических 2D-наноструктур золота, отличающихся высокой повторяемостью и гомогенностью SERS-сигнала. Доклад завершится кратким анализом методов поверхностной модификации с использованием диазониевой химии и применению данных методов для молекулярного распознавания аналитов.

МИКРОБИОТА ЖЕЛЧИ БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ ОПИСТОРХОЗЕ

И.В. Салтыкова^{1,2}, В.А. Петров¹, Н.В. Мерзликин¹, М.Д. Логачева², А.Э. Сазонов^{1,3*}

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева», Москва, Россия

e-mail: sazonov_al@mail.ru

На данный момент активно исследуется взаимодействие в системе микробиота-гельминт-хозяин. Накоплены данные о возможности модификации круглыми червями микробиоты хозяина. Гораздо меньше известно о роли печеночных сосальщиков на микробиотический состав желчевыводящей системы

Цель исследования – оценка влияния инвазии *Opisthorchis felineus* на микробиотический состав желчи и желчевыводящих путей.

В исследование включили образцы желчи от 56 индивидов, половина из которых страдала описторхозом. Для оценки микробиотического состава желчевыводящих путей в исследование включали 15 животных с описторхозной инвазией. Микробиоту желчи и желчевыводящих путей анализировали с использованием метода высокопроизводительного секвенирования гена 16S rRNA.

В результате показано, что инвазия *O. felineus* не оказывала влияния на альфа-разнообразие микробиоты желчи у людей, однако приводила к увеличению альфа-разнообразия желчевыводящих путей при экспериментальном описторхозе. При оценке качественных микробиотических изменений выявлено, что инвазия *O. felineus* приводит к увеличению представленности микроорганизмов типов Synergistetes, Spirochaetes, Planctomycetes, TM7 и Verrucomicrobia в желчи. Представленность более чем 20 прокариотических филотипов увеличивалась на фоне инвазии, в том числе представители рода Mycoplana, Cellulosimicrobium, Microlunatus, Phycococcus, Archaeans, Halogeometricum, Selenomonas, Bacteroides, Rothia, Leptotrichia, Lactobacillus, Treponema и Klebsiella. Таким образом, можно сделать вывод, что инвазия *O. felineus* приводит модификации микробиоты желчи и желчевыводящих путей.

Данная работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-15-00247).

ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ПОТЕНЦИАЛА ГЕМОЗОИНА *Opisthorchis felineus*

И.В. Салтыкова^{1,2*}, К.В. Невская¹, В.А. Петров¹, Ю.Б. Дорофеева¹, В.В. Иванов¹, Е.С. Куликов¹, Н.А. Кириллова¹, А.Э. Сазонов^{1,3}

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

² Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Москва, Россия

³ Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева
Москва, Россия

e-mail: ira.saltikova@mail.ru

Значимой научной проблемой для медицины является поиск эффекторных молекул для коррекции иммунного дисбаланса при Th-2 ассоциированных иммунопатологических состояниях. Одним из соединений паразитарного происхождения, которое обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами, при этом низкой токсичностью является гемозоин.

Цель работы – исследование иммуномодулирующих свойств гемозоина *Opisthorchis felineus* при atopических болезнях.

Методы: гемозоин выделяли из зрелых форм *O. felineus*. В исследование включили 10 условно здоровых индивидов и 10 больных бронхиальной астмой. Проводили стимуляцию дендритных клеток индивидов гемозоином *O. felineus* в эксперименте *in vitro*. Экспрессию маркеров дендритных клеток оценивали проточной цитометрией. Анализировали экспрессию генов *IL10*, *TNFalfa*, *IL12beta*, *IL4*, *TGFbeta* дендритных клеток и концентрацию данных цитокинов в культуральной среде после стимуляции гемозоином.

Стимуляция гемозоином не влияла на экспрессию маркеров CD83, CD86, CD40 дендритных клеток как в группе здоровых, так и в группе больных бронхиальной астмой. Стимуляция гемозоином *O. felineus* дендритных клеток больных бронхиальной астмой приводила к увеличению экспрессии генов *IL10*, *TNFalfa*, *IL12beta*, что коррелировало с уровнем продукции данных цитокинов в культуральной среде.

Таким образом, гемозоин *O. felineus* может рассматриваться, как потенциально значимый иммуномодулятор, позволяющий эффективно сдвигать цитокиновый дисбаланс при atopических болезнях.

ЭКСПРЕССИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ В ТКАНИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СВЯЗЬ С КЛИНИКО- МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Л.В. Спирина^{1,2*}, И.В. Кондакова¹, А.К. Горбунов¹, Е.М. Слонимская^{1,2}, Е.А. Усынин¹,
Н.В. Тарасенко^{2,3}

¹ НИИ онкологии, Томский НИМЦ, Томск, Россия

² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

³ НИИ медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский
центр РАН, Томск, Россия

e-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из самых распространенных опухолей среди мужчин.

Цель исследования – изучение экспрессии транскрипционного фактора Vgн-3α, AR, ERα в процессах развития рака предстательной железы в связи с уровнем активации АКТ/m-TOR сигнального пути, наличием инвазии в семенные пузырьки и степенью дифференцировки опухоли.

В исследование было включено 50 больных местно-распространенным раком предстательной железы, прошедших стандартное лечение в клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ. Определение уровня экспрессии генов Vgн-3α, AR, ERα, и компонентов АКТ/m-TOR сигнального пути оценивали при помощи ПЦР в реальном времени.

Показано увеличение экспрессии ядерного белка Vgн-3α с развитием рака предстательной железы, что связано с возрастанием уровня ERα и активацией АКТ/m-TOR сигнального каскада. При этом инвазия опухоли происходит при высоких уровнях мРНК стероидных рецепторов и PTEN, а также низкой экспрессии m-TOR. Выявлены связи между индексом Глисона и уровнем мРНК изучаемых молекулярных маркеров. Снижение экспрессии АКТ, GSK-3β на фоне возрастания уровня мРНК 4E-BP1 наблюдался по мере снижения степени дифференцировки опухоли. Такие измерения происходили на фоне гиперэкспрессии фосфатазы PTEN.

Представленные факты, отражающие особенности изменений биологических свойств опухоли, вероятно, могут составлять основу развития молекулярной панели развития и прогрессирования заболевания

ИННОВАЦИОННАЯ *IN VITRO* ТЕСТ-СИСТЕМА ДЛЯ ОЦЕНКИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПАЦИЕНТА НА БИОМАТЕРИАЛЫ

К.С. Станкевич^{1,2*}, В.Л. Кудрявцева¹, А. Гудима², В.Б. Рябов^{2,3}, В.А. Катаева¹,
В.Д. Филимонов¹, Ю.Г. Кжышковска^{2,3}, С.И. Твердохлебов¹

¹ Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия

² Гейдельбергский университет, Мангейм, Германия

³ Томский государственный университет, Томск, Россия

email: xenia.st88@gmail.com

Фундаментальной проблемой применения имплантатов в клинической практике является их отторжение организмом пациента в результате ответа иммунной системы. Целью данной работы является разработка *in vitro* тест-системы для персонализированной оценки иммунного ответа пациента на биоматериалы.

В качестве модельных биоматериалов использовали пленки и скаффолды из полимолочной кислоты (ПМК) с модифицированной поверхностью. Для создания тест-системы CD14+ человеческие моноциты были выделены из лейкоцитарно-эритроцитарной массы индивидуальных здоровых доноров. Моноциты кокультивировали с исследуемыми материалами в течение 6 дней в CO₂-инкубаторе при температуре 37 °С. По окончании культивирования оценивали: экспрессию трансмембранных рецепторов CD206 и Stabilin-1 методом иммунофлуоресценции и конфокальной микроскопии; концентрацию TNFα, IL6, IL8, IL1β, IL10, IL1ra, CCL18, TGFβ, MMP7 и MMP9 (R&D Systems, США) методом сэндвич-ELISA; экспрессию гена CHI3L1 (TaqMan CHI3L1 assay, Life technologies, США) методом qRT-PCR.

Было показано, что реакции первичных макрофагов человека на исследуемые биоматериалы являются донор-специфичными. Среди доноров можно выделить группу респондеров, у которых выражен провоспалительный ответ на наличие материала, и нереспондеров, у которых отсутствуют специфические реакции или наблюдается противовоспалительный ответ. Пленки из ПМК с модифицированной поверхностью вызывали провоспалительный ответ у 2 из 5 доноров. При этом наблюдалось увеличение секреции TNFα и снижении экспрессии CD206 и Stabilin-1. Скаффолды из ПМК с модифицированной поверхностью вызывали провоспалительный ответ у 4 из 8 доноров. Это сопровождалось увеличением секреции IL-6 и IL-8 и экспрессии CHI3L1. На основании проведенного исследования был выбран лучший тип модифицирования биоматериалов. Использованный набор маркеров может быть применен в качестве тест-системы для экспресс-оценки индивидуальной совместимости биоматериалов с организмом.

ПЕРСОНАЛИЗОВАННЫЙ ПОДХОД К МИКРОБИОТЕ КИШЕЧНИКА С ПОМОЩЬЮ АНАЛИЗА «БОЛЬШИХ ДАННЫХ»

А.В. Тяхт

ООО «Кномикс», Москва, Россия

e-mail: a.tyakht@knomics.ru

Кишечная микробиота представляет собой важную мишень в рамках концепции современной 4П-медицины. Высокопроизводительные молекулярно-генетические методы, такие как метагеномика, позволяют детально охарактеризовать ее видовой и функциональный состав. Проведено множество исследований особенностей ее состава у населения стран мира, пациентов с различными заболеваниями, а также под воздействием внешних факторов. К настоящему моменту четко видны две тенденции в микробиотных исследованиях: углубленный анализ накопленных массивов метагеномных данных с целью экстракции биологически значимой информации, а также стремительное распространение круга пользователей технологий, в том числе за счет инициативных проектов в духе «гражданской науки».

Мы провели OhMyGut – крупнейшее к настоящему моменту метагеномное исследование эффектов краткосрочной диеты на кишечную микробиоту. Когорта из более чем 250 добровольцев была собрана с помощью Интернета. Образцы кала были собраны до и после неконтролируемого следования диете, богатой пищевыми волокнами, в течение 2 недель и проанализированы с помощью 16S рРНК метагеномики. Были обнаружены существенные корреляции между долговременными пищевыми привычками и структурой кишечного сообщества. Сравнение метагеномов до и после диеты показало значимые изменения в микробиоте даже после такой короткой интервенции.

На основе результатов этого пилотного проекта нами был разработан потребительский тест «Генетика микробиоты», предоставляющий индивидуальный анализ состава микробиоты с помощью метагенома вкупе с персонализированными пищевыми рекомендациями на основании данного анализа. Рекомендации вырабатываются на основании обширной базы данных о связи отдельных кишечных микробных видов с различными пищевыми продуктами, пищевыми волокнами и заболеваниями.

С целью предоставить исследователям средство для углубленного анализа микробиотных данных нами была разработана платформа Knomics-Biota – Интернет-сервис для интерпретации метагеномов кишечника человека (<https://biota.knomics.ru/>). С помощью веб-интерфейса пользователи могут легко генерировать наглядные отчеты по экспериментальным данным. Отчеты доступны в различных вариантах сложности и содержат примитивные и продвинутое виды визуализации таксономического и функционального состава микробиоты совместно с метаданными, а также статистического анализа. Оригинальные интерактивные компоненты системы позволяют эффективно проводить разведочный анализ метагеномов в контексте тысяч публично доступных метагеномов кишечника и факторов для пищевых и фармацевтических компаний, а также научных институтов. Описанные результаты обеспечивают основу для трансляции микробиотных исследований в промышленность и персонализированную медицину.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГРАММНО-СОВМЕЩЕННОЙ ОЭФКТ/МРТ В ОЦЕНКЕ ОСТЕОМИЕЛИТА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

В.Д. Удодов*, **М.А. Зоркальцев**, **В.Д. Завадовская**, **М.А. Замышевская**, **Е.Г. Григорьев**
Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия
e-mail: linx86rus@gmail.com

Синдром диабетической стопы – одно из наиболее грозных с медицинской точки зрения, а также наиболее дорогостоящих осложнений сахарного диабета. Присоединение инфицирования с последующим развитием остеомиелита вызывает тяжелые клинические последствия, которые приводят к необходимости ампутации конечностей. Условием проведения адекватной терапии является своевременная диагностика остеомиелита, развившегося на фоне диабетической стопы.

Оценка возможности программно совмещенной ОЭФКТ/МРТ в обнаружении остеомиелита (ОМ) у пациентов с синдромом диабетической стопы (СДС).

Обследованы 76 пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, с подозрением на наличие ОМ (35 (46,0%) мужчин и 41 (54,0%) женщин, ср. возраст $59,4 \pm 7,1$ лет). Исследование включало пациентов с нейропатической (n=25), ишемической (n=13) и смешанной (n=38) формами СДС. Всем пациентам выполнена сцинтиграфия с мечеными лейкоцитами, 30 больным проведена магнитно-резонансная томография (МРТ). Совмещение произведено с использованием программного обеспечения RView 9.06 (Colin Studholme).

При использовании сцинтиграфии с мечеными лейкоцитами для диагностики ОМ, были получены: 25 ИП, 38 ИО, 12 ЛП и 1 ЛО результат. Точность метода составила 82,9%. ЛП результаты были обусловлены низкой разрешающей способностью метода и небольшими размерами исследуемого объекта. Один ЛО результат был вызван снижением кровотока у пациента с ишемической формой СДС. При использовании МРТ получены 20 ИП, 16 ИО, 4 ЛП и 2 ЛО результата. Диагностическая точность метода составила 85,7%. ЛП результаты были обусловлены сложностью дифференциальной диагностики отека костного мозга и воспалительной инфильтрации. При оценке 42 гибридных ОЭФКТ/МРТ изображений было выявлено 21 ИП, 17 ИО, 3 ЛП, 1 ЛО результат. Диагностическая точность равна 95,9%.

В результате исследования показаны более высокие диагностические показатели ОЭФКТ/МРТ в выявлении ОМ у пациентов с СДС (чувствительность и специфичность составили 95,5% и 85,0% соответственно), по сравнению с изолированным использованием МРТ и сцинтиграфии.

ИЗОЛИРУЮЩАЯ ТРЕКОВАЯ МЕМБРАНА НА ОСНОВЕ ПОЛИЭТИЛЕНТЕРЕФТАЛАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БУЛЛЕЗНОЙ КЕРАТОПАТИИ

Е.О. Филиппова, В.Ф. Пичугин

Томский политехнический университет, Томск, Россия

e-mail: katerinabosix@mail.ru

В основе буллезной кератопатии лежит развитие хронического отека ткани роговой оболочки вследствие уменьшения численности клеток эндотелия роговицы и, как следствие, утрата ими барьерной функции, сопровождающееся снижением остроты зрения и выраженным болевым синдромом.

Цель исследования – в эксперименте *in vivo* изучить возможность применения трековых мембран из полиэтилентерефталата в хирургическом лечении буллезной кератопатии. Выполнена серия экспериментов на 16 кроликах породы Шиншилла, которым, после предварительно индуцированного патологического процесса, осуществляли имплантацию трековых мембран (ТМ) в строму роговицы. ТМ были получены путем облучения пленки ПЭТФ пучком ионов $^{40}\text{Ar}^{+8}$ с максимальной энергией 41 МэВ, УФ-сенсibilизацией и щелочного травления в растворе 1,5 N NaOH. Через 5 недель после имплантации ТМ животных выводили из эксперимента, полученный материал фиксировали и окрашивали для световой микроскопии.

В результате проведенных исследований установлено, что имплантация ТМ в строму роговицы при буллезной кератопатии сопровождается развитием умеренно выраженной воспалительно-регенераторной реакцией и уменьшением гидратации стромы роговой оболочки, что свидетельствует о стабилизации патологического процесса.

ВЛИЯНИЕ ОСАЖДЕНИЯ НАНОРАЗМЕРНОГО БЕМИТА НА СТРУКТУРУ И СВОЙСТВА МИКРОДУГОВЫХ КАЛЬЦИЙФОСФАТНЫХ ПОКРЫТИЙ

В.В. Чебодаева^{1,2*}, М.Б. Седелникова², Ю.П. Шаркеев¹²

¹ *Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия*

² *Институт физики прочности и материаловедения СОРАН, Томск, Россия*

e-mail: vtina5@mail.ru

Имплантация в организм чужеродного материала вызывает воспалительно-репаративную реакцию, а именно, защитную и репаративную функцию соединительной ткани. Для предотвращения воспаления имплантируемый материал должен быть максимально приближен по свойствам к замещаемой структуре. Этим требованиям удовлетворяет композит на основе титана и кальцийфосфатного покрытия, сформированного методом микродугового оксидирования. Дополнительное модифицирование биопокрытий с помощью наноразмерного бемита позволит увеличить адгезию клеток и управлять электрическими свойствами покрытия. Формирование покрытий, содержащей наноэлементы, является целесообразным для активации процесса интеграции имплантата с костью. Известно, что наночастицы бемита обладают повышенной энергией и электроположительным зарядом, поэтому проявляют большую активность в различных физико-химических процессах, в частности в процессах остеоинтеграции имплантата с костью.

Цель работы - исследование применения наноразмерного бемита в области создания биосовместимых кальцийфосфатных микродуговых покрытий на титане с целью повышения их адсорбционной способности и придания электрических свойств.

В работе представлены результаты исследования свойств модифицированных кальцийфосфатных биопокрытий методами структурного анализа: просвечивающей электронной микроскопией, растровой электронной микроскопией с энергодисперсионным анализом, рентгеноструктурным анализом и электрокинетическим методом для определения дзета-потенциала.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ВИЗУАЛЬНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МНОГОМЕРНЫХ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ

А.В. Шкляр

Томский политехнический университет, Томск, Россия

e-mail: shklyarav@mail.ru

Проблема практического исследования экспериментальных данных во многих практических задачах связана с большим объемом исходной информации и ограниченностью доступных ресурсов. Визуальные модели данных могут выступать в качестве аналитического инструмента, способного не только компенсировать указанные трудности, но и результативно их использовать.

В качестве решения проблем изучения многомерных данных, авторы предлагают использование интерактивных визуальных моделей. В отличие от статической визуализации, подобные модели способны представить исследователю множество образов, соответствующих различным метафорам визуализации. Обнаруженное визуально противоречие инициирует постановку вопроса, разрешение которого становится причиной появления у исследователя новых сведений. Интерактивные возможности выступают в роли инструментов когнитивного поиска.

В ходе предварительного тестирования разработанной модели были построены визуальные решения (рис.) для выполнения предварительного и прогнозного анализа экспериментальных данных. Визуализированные данные содержали многомерные описания (5-20) групп экспериментальных образцов (около 200 шт.). Модель позволила в короткие сроки выделять свойства, коррелирующие между собой. Это создает условия для быстрого перехода к аналитической модели исследуемых данных.

Разработанная авторами методика построения визуальных моделей позволяет проводить изучение многомерных экспериментальных данных. Созданная метафора визуального представления данных показала высокую эффективность при исследовании экспериментальных данных с различным уровнем достоверности. Оценка эффективности определяется сокращением времени проведения анализа.

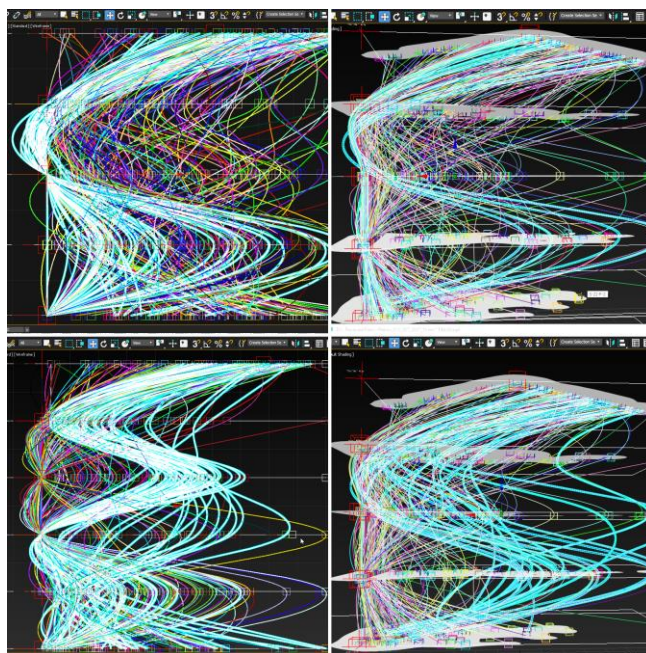


Рис. Модель экспериментальных медико-биологических данных

ИССЛЕДОВАНИЕ IN-VITRO ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ L-ТИРОКСИНА

М.С. Юсубов^{1,2}

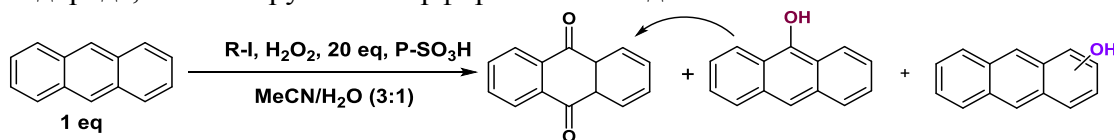
¹ Томский политехнический университет, Томск, Россия

² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

e-mail: yusubov@tpu.ru

Как известно, *L*-тироксин резко влияет на метаболические окислительные процессы, катализируемые цитохромом. В то же время в литературе отсутствуют сведения о химизме действия *L*-тироксина в сочетании с P450 на биологически важные соединения *in vivo*. Никто еще не ставил задачу выяснить, почему именно атомы йода так важны в структуре данной аминокислоты. Почему необходимо как минимум три атома йода? В какой конкретной форме участвует *L*-тироксин в сочетании с P450 в биомиметических превращениях органических веществ? Для решения этой проблемы было проведено исследование системы порфирин-*L*-тироксин-перекись водорода в окислении углеводов, в биомиметических трансформациях биологически активных субстратов, таких как стероиды, аминокислоты, жирные карбоновые кислоты и т.д.

Нами показана роль атома йода в структуре аминокислот для протекания окислительных процессов широкого ряда органических субстратов под действием перекиси водорода, катализируемого порфиринами. Найдены ответы на вышепоставленные вопросы.



R-I = Tyr-1, Tyr-2, T4, Ty-1, Ty-2, T4-Ac

Работа выполняется при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (грант РНФ 16-13-10081)

ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ – «БЫСТРЫЙ» МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ ЦИТОХРОМ Р450-ЗАВИСИМЫХ МОНООКСИГЕНАЗ

А.В. Янцевич, А.Я. Лущик, Я.В. Диченко, М. Травкина, А.В. Иванчик, С.А. Усанов
Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь
e-mail: al.yantsevich@gmail.com

Цитохромы Р450 – большое семейство гемопротеинов, способных при участии ограниченного числа редокс-партнеров окислять широкий спектр органических соединений, среди которых стероиды, жирные кислоты, ксенобиотики. Многие из этих ферментов – перспективные мишени действия лекарственных средств. В течение многих десятилетий семейство цитохромов Р450 находится под пристальным вниманием многих научных групп и крупных фармацевтических компаний. Однако целый ряд вопросов по-прежнему остается открытым. Особо важными являются вопросы регуляции ферментативной активности. Мало изучены «быстрые» механизмы регуляции, к числу которых относятся аллостерическая регуляция и посттрансляционные модификации (ПТМ).

В нашей работе проведен компьютерный анализ сайтов узнавания хорошо изученных протеинкиназ в семействе цитохромов Р450 и связанных с ними редокс-активных белков, который позволил установить, что микросомальные цитохром Р450-зависимые монооксигеназные системы, участвующие в биотрансформации ксенобиотиков, регулируются путем фосфорилирования цАМФ-зависимой протеинкиназой. Для оценки структурных последствий фосфорилирования нами использован метод молекулярной динамики, который позволил продемонстрировать изменения объема и формы активного центра микросомальных цитохромов Р450 после фосфорилирования. Предложена схема получения, обработки и интерпретации данных, касающихся ПТМ цитохром Р450 монооксигеназных систем, гарантирующая получение достоверных результатов и включающая пять уровней валидации. Предложенный подход опробирован на ряде биологических образцов и моделей. Исследования быстрых механизмов регуляции цитохром Р450-монооксигеназных систем открывают путь к обнаружению принципиально новых механизмов модуляции активности этой важной группы ферментов, а, соответственно, и к перспективам создания новых лекарств, действие которых основано не на конкурентном ингибировании, а на более специфических механизмах регуляции активности.

TARGETING STROKE – BASIC STUDIES

D.N. Atochin

Massachusetts General Hospital, Boston, USA

e-mail: atochin@yahoo.com

Endothelial production of nitric oxide (NO) is important to the regulation of vascular responses, including vascular tone and regional blood flow, leukocyte–endothelial interactions, platelet adhesion and aggregation, and vascular smooth muscle cell proliferation.

The deficiency in the amount of bioavailable vascular NO results in endothelial dysfunction. We developed mouse models of endothelial dysfunction caused by direct genetic modification of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene. eNOS mutant mice are useful tools to study the effects of varying degrees of endothelial dysfunction caused by eNOS phosphorylation.

OXIDE BIOCERAMICS AND PROBLEMS OF ENDOPROSTHETICS OF THE BONE APPARATUS

S. Buyakova^{1,2,3*}, T. Sablina³, S. Kulkov^{1,2,3}

¹ Tomsk State University, Tomsk, Russia

² Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

³ Institute of Strength Physics and Materials Science RAS, Tomsk, Russia

e-mail: sbuyakova@ispms.tsc.ru

Zirconia-based bioceramics produced from nanopowders is considered as one of the most promising materials for biotechnologies due to possessing a unique combination and range of properties including strength and fracture toughness, hardness and wear resistance, biocompatibility, bacteriostatic, and osteointegration.

The aim of this paper is to study the physical and mechanical properties of the sintered porous zirconia ceramics.

Ceramic samples made from plasma-sprayed and chemically precipitated (97 mol. % ZrO_2 + 3 mol. % Y_2O_3) powders were studied. Samples for sintering were prepared by slip casting. The required porosity and configuration of the pores were provided by introducing in a ceramic mass a predetermined amount of organic binder and blowing agent such as granular UHMWPE powder with grain size in the range 90 to 200 μm . The sintering of the ceramic samples was performed in an air furnace in the temperature range 1400 – 1650°C during isothermal holding from 1 up to 10 hours. Investigation of the structure of sintered ceramics was carried out by optical microscope "Altami M1" and scanning electron microscope "VEGA3 TESCAN". X-ray diffraction data were obtained using an X-ray diffractometer with CuK_α radiation with a step of 0.05° in the range of 2 theta angles from 20 to 80 degrees. Samples of porous ceramics were uniaxial compressed using a universal testing machine "GP DLC 30 kN". Effective Young's modulus (E) was determined as the angle of a tangent line slope to a straight-line segment of the "stress-strain" curve.

Zirconia powder was characterized by spherical particles and their agglomerates. An average particle size was 1.5 μm . It was measured that specific surface of chemically precipitated powder was equal to 7 m^2/g . According to the X-ray data the tetragonal phases of ZrO_2 was predominant in the amount of 95 % with an average CDD size 20 nm. An average CDD size of monoclinic phase was equal to 20 nm.

Density dependences during sintering process can concludes that most intensive densification occurred at heating stage. X-ray analysis had shown, that the tetragonal phase content in sintered ceramics was decreasing with increasing of the holding time up to 5 hours for materials based on plasma-sprayed powder from 95 up to 60 %, further increasing of holding time didn't influence the phase composition.

Microdamages appearing in the material had local nature and the sample under load retained the ability to resist increasing load. A distinctive feature of all the $\sigma - \varepsilon$ diagrams obtained in the experiment was their nonlinearity at low deformations which was described by the parabolic law. Cyclic loading of samples on parabolic section of diagrams did not reveal residual strain. Therefore, the nonlinearity in the stress-strain diagrams was due to the elastic deformation of ceramics with cellular structure.

It has been shown that the most intensive densification of studied materials took place during heating stage. In the stress-strain diagrams the nonlinearity occurred due to the elastic deformation of ceramics with cellular structure. The character of the received strain-porosity dependences probably was a result of porosity type change.

It was shown that the "stress - strain" diagrams on the initial stage of deformation has a nonlinear behavior with high parabolic factor of strain-stress curves. It has been shown that fracture of the materials was observed from the elastic area and has a rod-like or cellular-like parts in its structure.

It was shown that after sintering at 1600°C that zirconia ceramic structure was characterized by the presence of pores with pore sizes in two categories such as “big pore” 100-220 μm and “small pore” 0.8-8 μm . This makes the ceramic structure very similar to the structure of the natural bone.

The level of mechanical properties of the synthesized zirconia-based ceramics is determined by the pore size. The values of the compressive strength and the effective Young's modulus are very similar to those of the natural bone.

FUNCTIONALIZATION OF MAGNETIC Fe₃O₄ NANOPARTICLES BY TARGETING PEPTIDES

A.M. Demin^{1*}, A.G. Pershina², V.P. Krasnov¹

¹ *Postovsky Institute of Organic Synthesis of UB RAS, Yekaterinburg, Russia*

² *Central Research Laboratory, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia*

e-mail: demin@ios.uran.ru

Currently, much attention is paid to targeted delivery of drugs into the required tissue types. For this purpose, molecular vectors are used: antibodies, peptides, etc. Short peptides, for example RGD-peptides and pHLIP are the most promising.

The purpose of this work was to develop an approach for synthesis of new nanomaterials, based on the Fe₃O₄ MNPs modified by 3-aminopropylsilane (APS) and conjugated with peptide derivatives (GRGD and pHLIP), as a potential MRI enhanced contrast agents for tumor tissues targeting.

In this work MNPs obtained by co-precipitation method were used. The immobilization of the GRGD peptide derivative on APS-modified MNPs was carried out by using EDC as a coupling agent. For immobilization of pHLIP two types of MNPs was used: APS-modified MNPs and MNPs, with SiO₂ shell and modified with APS. In both cases the covalent conjugation of pHLIP with MNPs was carried out by using heterofunctional linker EMCS. Immobilization of peptides on MNPs was confirmed by the IR spectroscopy. The number of residues of immobilized peptides on the surface of MNPs was calculated from the carbon content in the sample and TGA data amounted to 29 and 6.7 μmol g⁻¹ of MNPs for GRGD and pHLIP correspondingly. MNPs-nanoconjugates with peptides had spherical shape with an average diameter of about 12 nm.

We have proposed the methods for their immobilization to MNPs We believe that such functionalization of MNPs will make it possible to develop new promising contrast agents for MRI cancer diagnostics.

This work was financially supported by the Integrated Program of the Ural Branch of the RAS (no. 15-21-3-6) (in part of the synthesis of GRGD-modified MNPs) and no. 14-15-00247 (in part of the synthesis of pHLIP-modified MNPs).

ULTRASOUND TRIGGERED RELEASE OF ANTICANCER AGENTS FROM ALGINATE-CHITOSAN HYDROGELS

A. Di Martino^{1,2*}, P.S. Postnikov², V. Sedlarik¹

¹ *Centre of Polymer Systems, University Institute, Tomas Bata University in Zlin, Tr. T. Bati 5678,
760 01 Zlin, Czech Republic*

² *National Research Tomsk Polytechnic University, Lenin Av. 30, 634050, Tomsk, Russian
Federation*

e-mail: dimartino@utb.cz

Ultrasound-triggered delivery systems are becoming a technology with first patients enrolling in clinical trials. Ultrasound responsive hydrogels based on polysaccharides were prepared to trigger and control the release of a 'cocktail' of anticancer drugs.

Alginic acid-chitosan hydrogels loaded with the drugs were prepared by the freeze-thaw method. The drugs were added to the blend (CS/ALG w/w: 2) before the first cycle.

Release studies in different simulated physiological fluids have been performed with and without the application of ultrasound (75 KHz, 2W/cm² for the 10s and 30 s). The effect of 5 cycles of ultrasound on the release rate was investigated.

The prepared hydrogels demonstrate high loading capacity and ability to control the release of the drug by changing the inner structure as the response to ultrasound.

Innovative ultrasound responsive hydrogels with ON/OFF pulsatile release of two chemotherapeutics were successfully prepared for future clinical application.

SPUTUM MICROBIOTA IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Yu.B. Dorofeeva^{1*}, V.A. Petrov¹, I.V. Saltykova¹, S.V. Fedosenko¹, A.S. Popenko², A.V. Tyakht², N.A. Kirillova¹, M. Majrambekova³, O.P. Ikkert^{1,3}, L.M. Ogorodova¹

¹ *Siberian State Medical University, Tomsk, Russia*

² *Scientific Research Institute of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia*

³ *National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia*

e-mail: julia.dorofeeva25@gmail.com

Differences in the microbiome of healthy individuals and patients with chronic obstructive pulmonary disease COPD had been repeatedly shown previously, so we decided to focus our attention on the search for correlations between the microbiota composition of COPD patients' sputum and the clinical manifestations of this disease.

Sputum samples were collected from 125 patients, and their medical history (including data about the pack-year index, COPD experience, number of exacerbations per year, results of COPD Assessments Test (CAT), mMRC Dyspnea Scale, and St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)) were taken. Also, they have been asked about the day and night symptoms. After performing 6-Minute Walk Test and spirometry stage and risk of exacerbation of COPD were established. DNA was extracted from sputum samples by mechanical lysis and alcohol precipitation methods. The V3-V4 region of the 16S rRNA gene was PCR-amplified and sequenced by Illumina MiSeq System. QIIME 1.9.0 with Greengenes v13.5 database, Vegan and MaAsLin packages for R were used for bioinformatics and statistical analyses.

Positive associations were elucidated between night symptoms and presence of *Actinobacillus porcinius* ($b=0.00617$, $q=0.00865$) and *Catonella* spp. ($b=0.00443$, $q=0.0205$), COPD experience and *Ochrobactrum* spp. ($b=0.000367$, $q=0.0435$), a high score in CAT with *Eikinella* spp. ($b=0.000943$, $q=0.0435$), and a high score in mMRC Dyspnea Scale with *Rastonia* spp. ($b=0.0138$, $q=0.0435$). All these associations were searched with MaAsLin with further use of boosting model with FDR correction for multiple comparisons.

In our study, we found out that the worsening of the COPD symptoms is associated with an opportunistic pathogenic microflora, predominantly specific for the oral cavity.

The study was supported by Federal Targeted Program «R&D for priority areas of the development of S&T complex of Russia» for 2014-2020, the unique identifier number: RFMEFI60414X0075

OBTAINING OF RECOMBINANT PEPTIDE UBI₁₈₋₃₅ FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSTIS OF INFECTIONAL INFLAMMATION

L.V. Efimova*, D.O. Ashcheulova, A.G. Pershina

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

e-mail: efimova.lina@gmail.com

Radiolabelled peptides derived from ubiquicidine (UBI) are of great interest for early and highly accurate scintigraphic detection and differentiation of infection and sterile inflammation. The aim of present work is to produce a recombinant antimicrobial peptide UBI₁₈₋₃₅ - a fragment of the human natural cationic peptide ubiquicidine in *Escherichia coli*. Insoluble expression of the peptide in fusion with ketosteroid isomerase allowed us to minimize toxic effects of the peptide on host cells and achieve high yield expression. In order to obtain a highly purified end-product, we developed a low-cost procedure of peptide purification, that includes thorough washing, BrCN cleavage and preparative size exclusion chromatography. This method could be the basis for industrial biotechnological production of diagnostic system components that are in high demand.

This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research [grant number 17-53-04056]

RECOMBINANT pH-LOW INSERTION PEPTIDE SYNTHESIS

I.M. Kabdesh^{1*}, A.G. Pershina^{1,2}

¹ National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

During the last decades the possibility of peptides to deliver various types of cargo-molecules has been widely studied [M.S. Akhtar et al., 2012]. In contrast to antibodies and viral delivery vectors the peptides are tends to cause no adverse effects [A.G. Cheetham et al., 2016] and have lower immunogenicity [M. Shadidi et al., 2003].

pH-low insertion peptide (pHLIP) - a water-soluble membrane peptide that at slightly acidic pH (<7.0) inserts into the cell membrane and forms a stable transmembrane alpha-helix [D. Weerakkody et al., 2013]. This property serves as a basis for pHLIP technology for cancer diagnosis and treatment [O.A. Andreev et al., 2010].

The aim of the study was to obtain recombinant plasmid for the pHLIP production in *Escherichia coli*.

For the peptide cloning the pET32a(+) vector (Novagen, Darmstadt) and *E.coli* XL1-blue strain (Evrogen, Moscow) were chosen. Pair of oligonucleotides encoding target peptide was synthesized (SibEnzyme, Novosibirsk) and amplified using PCR method. The cloning procedure was provided according to standard methods and protocols. Restriction, dephosphorilation, ligation were performed according to manufacturer's instructions (SibEnzyme, Novosibirsk), plasmid isolation and purification were performed using «Plasmid miniprep» and «Cleanup standard» kits respectively (Evrogen, Moscow). The correspondence of the cloned DNA fragment encoding the peptide as expected is confirmed by sequencing (Scientific Research Institute of Medical Genetics, Tomsk). Expression of peptide was provided in the *E.coli* Rossetta DE3 pLysS strain in various induction conditions (temperature at 25°C and 37°C and IPTG concentrations ranging from 0.5 to 1 mM). The fusion protein thioredoxin (Trx) - pHLIP was analyzed using SDS-PAGE (Laemmli, 1970). The yield of the fusion protein within the total protein has been determined via processing of SDS-PAGE electropherogram by the densitometry software GeneTools (Synegene).

As a result of study recombinant vector pET32a(+) encoding pHLIP in fusion with thioredoxin was obtained. It was found that optimal conditions for recombinant fusion protein Trx-pHLIP expression in *E.coli* Rossetta DE3 pLysS is 25°C and 0.5 mM IPTG according SDS-PAGE. At optimal conditions the expression level achieved more than 50% from total protein.

PLANT SOURCES OF PHYTONUTRIENTS FOR SPECIALIZED FOOD PRODUCTS OF ANTIDIABETIC ACTION

T.L. Kiseleva^{*}, V.A. Tutelyan, A.A. Kochetkova, Yu.S. Sidorova, V.A. Sarkisyan, V.A. Shipelin, N.A. Petrov, S.N. Zorin, V.K. Mazo

Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety", Moscow, Russia, Ustyinsky proezd, 2/14

e-mail: KiselevaTL@yandex.ru

Aim: To find promising plant sources for the development of specialized food (SF) products for patients with type 2 Diabetes mellitus (DM). The research was focused on the development of integrative approaches to research-based treatment and prevention of DM with the use of herbal medicines and SF products. We analyzed ethnomedical aspects of the development of modern antidiabetic herbal medicines and SF products and discovered prospective directions in research for biologically active ingredients for modern herbal medicines and SF products for DM. Among the 13 commonly used traditional medicinal plants for diabetes treatment leaves and shoots of bilberry can be considered as the most effective (40 male Wistar rats, Streptozotocin injection 50 mg/kg of animal body weight) and harmless sources of phytonutrients from the standpoint of their low allergological and toxicological risks. To increase polyphenols bioavailability we sorbed 0.5% water solution of bilberry leaves extract on the brown buckwheat flour at optimal conditions for producing of the food matrix. As a result Scientific Paradigm of food correction of metabolic disorders was proposed.

The research was supported by Russian Science Foundation (Project 14-36-00041) «Specialized food products with modified carbohydrate profile for personalized diet therapy of type 2 diabetes».

MORPHOFUNCTIONAL REACTION OF MESENCHYMAL STROMAL CELLS ON CAPSULATED DELIVERY SYSTEM OF DRUGS AND MOLECULES

**L.S. Litvinova¹, V.V. Shupletsova¹, O.G. Khaziakhmatova¹, K.A. Yurova¹,
V.V. Malashchenko¹, N.M. Todosenko¹, A.S. Timin², V.L. Kudryavtseva²,
G.B. Sukhorukov^{2,3}, A.J. Gow^{2,4}, E.N. Atochina-Vasserman^{2,5}, I.A. Khlusov^{1,6,7*}**

¹ *Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russia;*

² *RASA Center in Tomsk, Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia;*

³ *School of Engineering and Materials Science, Queen Mary University of London, London, UK*

⁴ *Pharmacology and Toxicology, Rutgers University, Piscataway, NJ, USA*

⁵ *RASA Center, Kazan Federal University, Kazan, Russia;*

⁶ *Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;*

⁷ *Tomsk State University, Tomsk, Russia*

e-mail: khlusov63@mail.ru

Microcapsules have increased interest as novel therapeutics for drug, biomolecules and nanoparticles delivery and local diagnosis for last decade. They were shown recently to be internalized by the wide spectrum of cell lines including mesenchymal stromal cells (MSCs) having unique properties to migrate to the inflammation sites and to initiate regeneration. Human adipose-derived mesenchymal stromal cells (AMSCs) because of their simple isolation and phagocytic function were studied as a new target for a cell-mediated drug delivery by FITC-labeled microcapsules.

AMMSCs were isolated from the fat tissue of healthy donors with signed informed consent according to the guidelines approved by the Ethics Committee. Capsules, with average size of 5 microns were made using alternated adsorption of polyelectrolytes (calcium carbonate) to generate microparticles labeled by FITC-BSA. AMSCs cultured with microcapsules were analyzed for viability, motility and phagocytosis for 16-190 hrs using Cell-IQ v2 MLF integrated platform for a continuous real-time phase-contrast imaging.

CD73, CD90, CD105–positive AMSCs can be efficiently labeled with microencapsulated FITC-BSA with up to 45 capsules per cell. Capsules loaded cells can survive up to 6 days in vitro, maintaining their motility and good viability up to 48-60 hrs post phagocytosis.

Human AMSCs may be a new target for a cell-mediated drug delivery by FITC-labeled polymer microcapsules.

Investigation is funded by the Federal Target Program of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (agreement 14.575.21.0164, ID number RFMEFI57517X0164).

NEUTROPHILS-BASED DELIVERY SYSTEM

S.P. Lezhava^{1*}, V.L. Kudryavtseva², A.A. Zakharova², A.G. Pershina^{1,2}, E. N. Atochina-Vasserman³

¹ *Central Research Laboratory, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia*

² *National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia*

³ *Lung Host Defense and Inflammation Core, University of Pennsylvania, USA*

e-mail: lezhavasofiya@gmail.com

Ischemic brain injury is one of the main causes of mortality in Russia, causing severe cerebrovascular consequences and a deterioration in quality of life. Cell-mediated drug-delivery systems have received considerable attention for their enhanced therapeutic specificity and efficiency. Neutrophils are known to penetrate blood-brain barrier in case of ischemic brain injury and can be used in therapy of ischemia-reperfusion injury in the brain.

Here we show that neutrophils are capable to uptake polyelectrolyte (polyallylamine/polyesterensulfonate) microcapsules. The aim of the study was to analyze the efficiency of microcapsule uptake and viability of peripheral blood neutrophils after incubation with microcapsules.

PSS and PAH capsules were obtained by layer-by-layer deposition of polyalalamine and polyesterensulfonate on calcium carbonate particles and subsequent removal of calcium carbonate core using EDTA.

Neutrophils were isolated from peripheral blood of Wistar rats using the density gradient separation method (Ficoll 1.077 g/ml and 1.09 g/ml). After the isolation neutrophils were counted and resuspended in HBSS at a concentration of $5 \cdot 10^5$ cells/ml. The neutrophils viability after incubation with microcapsules was analyzed using FITC Annexin V/7-AAD Kit and trypan blue staining. The efficiency of FITC-labeled microcapsules uptake after 1 and 2 hours of incubation (cells:microcapsules = 1:5) was measured by flow cytometry (BD Accuri C6) and was confirmed by confocal microscopy (ZEISS LSM 780 NLO). The protocol was approved by the Local Ethics Committee of Siberian State Medical University (protocol No. 5438 from 29.06.2017).

We concluded that the polyelectrolyte capsules do not exert a cytotoxic effect on the peripheral blood neutrophils and can be effectively uptaken by neutrophils. Systems based on neutrophils and polyelectrolyte capsules are very promising for a drug delivery to the cerebral ischemic zone.

GENETICALLY ENCODED IRON-ASSOCIATED PROTEINS AS MRI REPORTERS FOR MOLECULAR AND CELLULAR IMAGING

A.V. Naumova^{1,2}, G. Vande Velde³

¹ *University of Washington, Department of Radiology, Seattle, WA, USA*

² *Research Institute of Biology and Biophysics, National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia*

³ *University of Leuven, Department of Imaging and Pathology, Leuven, Belgium*

e-mail: naumova.tsu@gmail.ru

All cell imaging applications rely on some form of specific cell labeling to achieve visualization of cells contributing to disease or cell therapy. The purpose of this review article is to summarize the published data on genetically encoded iron-based imaging reporters. The article overviews regulation of iron homeostasis as well as genetically encoded iron associated molecular probes and their applications for non-invasive magnetic resonance imaging (MRI) of transplanted cells. Longitudinal repetitive MRI of therapeutic cells is extremely important for providing key functional endpoints and insight into mechanisms of action. Future directions in molecular imaging and techniques for improving sensitivity, specificity and safety of in vivo reporter gene imaging are discussed.

CHANGES IN THE HEPATOBILIARY SYSTEM OF GOLDEN HAMSTERS INDUCED *OPISTHORCHIS FELINEUS* INVASION BY ACTIVATING AND SELECTIVE INHIBITION THE SYNTHESIS OF GLUTATHIONE

E.A. Perina*, N.A. Perekucha, V.V. Ivanov
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia
e-mail: CatherinePerina@gmail.com

The aim is to research the role of the glutathione system in protecting the hepatobiliary system from pathological changes induced by *Opisthorchis felineus* invasion by activating the synthesis of glutathione by N-acetylcysteine and selective inhibition of its synthesis by L-butionine sulfoximine.

The studies were conducted on male Golden hamsters *Mesocricetus auratus* SPF of 90±20 grams. Hamsters were divided into four experimental groups (n=6 each): 1) intact controls; 2) animals with *O. felineus* infection 3) animals with *O. felineus* infection (4 weeks post infection) treated N-acetylcysteine (NAC) ((containing 0.1% NAC), and 4) hamsters with *O. felineus* (4 weeks p.i.) infection treated L-buthionine-S, R-sulfoxinine (BSO) (5 mM). All procedures and experimental protocols were approved by the local Ethical Committee of the Siberian State Medical University (number 3490). The liver and blood samples were used for biochemical measurements. Levels glutathione and glutathione dependent antioxidant were analyzed spectrophotometry.

Free radical lipid oxidation is stimulation in hamsters liver with *O.felineus* infection, evidenced by an increase in lipid peroxidation, while oxidative stress is more pronounced with selective inhibition of the synthesis of glutathione. Oxidative stress leads to dysregulation of the glutathione system. The invasion of *O. felineus* reduces the total, oxidized and reduced glutathione. Selective inhibition of the synthesis of glutathione of BSO breach the redox potential in more. NAC prevents of the decrease GSH. *O. felineus* decreases the activity of the GP - enzyme involved in the restoration of oxidative stress products. NAC increases the activity of antioxidant enzyme GP, GST and GLO1 products.

This project was financially supported by the grant of Russian Foundation for Basic Research, contract number 15-04-05580/17

ELECTROKINETIC CHARACTERISTICS AND BIOCOMPATIBILITY OF TITANIUM-OXYNITRIDE COATINGS DEPOSITED VIA REACTIVE MAGNETRON SPUTTERING

**V.F. Pichugin^{1*}, A.A. Pustovalova¹, M.E. Konishchev¹, I.A. Khlusov²,
N.M. Ivanova¹, Zhilei Sun¹**

¹ *Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia*

² *Siberian State Medical University, Tomsk, Russia*

e-mail: pichugin@tpu.ru

The biocompatibility of the surfaces of medical implants is an urgent problem of medical materials science. This problem is especially critical in vascular surgery. Combined TiON films are promising coatings for vascular stents. This work presents the results of studying the structure and properties of titanium-oxynitride coatings deposited onto medical steel samples via reactive magnetron sputtering. Oxygen and nitrogen were mixed in different ratios and used as a reactive gas. Structure and composition of the coating were investigated by different technics. The samples were kept in the simulated body fluid (SBF), for 5 weeks. The obtained results show that the electrostatic surface potential can be varied by controlling the oxygen and nitrogen contents in the titanium oxynitride coating. When samples are kept in the simulated body fluid, a double electric layer is formed on their surfaces. This process is accompanied by coating dissolution and involves also the deposition of sodium and chloride ions on surfaces. The coating prevents the transition of iron ions into the solution reducing the risk of metallose around stent after their implantation and inhibiting the surface calcification process. According to physical-chemical and electrokinetic characteristics TiON coatings are highly biocompatible and have good prospects being used in medical

AIRWAY BACTERIA DRIVE PROGRESSIVE SMALL AIRWAYS PATHOLOGY IN CONSTRICTIVE BRONCHIOLITIS

V.V. Polosukhin^{1*}, B.W. Richmond¹, R.-H. Du¹, L.B. Ware¹, J.W. Lee², R.F. Miller¹,
A. Harris³, T.S. Blackwell¹

¹ *Division of Allergy, Pulmonary, and Critical Care Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA*

² *Department of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco, CA, USA*

³ *Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, University of Mississippi Medical Center, Jackson, MS, USA*

e-mail: vasiliy.v.polosukhin@vanderbilt.edu

Constrictive bronchiolitis (CB) has been reported in military personnel that were deployed to Iraq and/or Afghanistan. We propose that CB in these soldiers was the result of incomplete epithelial regeneration after direct damage to the bronchiolar epithelium by airborne toxins.

Lung parenchymal tissue specimens were obtained from 26 soldiers with CB and 10 non-diseased lifelong non-smokers. Serial paraffin sections were: 1) stained with hematoxylin and eosin or Masson's trichrome; 2) immunostained with antibodies against α -tubulin; 3) dual immunostained with antibodies against IgA and polymeric immunoglobulin receptor (pIgR) or IgA and activated p65 subunit of NF- κ B (phospho-p65, Ser276), or 4) hybridized to bacterial 16S rRNA gene probe. BALB/c mice (8-10 weeks of age) were exposed to 125 ppm sulfur dioxide (SO₂) for 4 hours. Mouse lungs were harvested at 36 hours, 14 days, or 28 days after exposure.

In addition to inflammation and subepithelial fibrosis, we detected loss of multi-ciliated cells (MCCs) in bronchioles of soldiers with CB. We also detected reduced secretory IgA (SIgA) on the bronchiolar surface, bacterial invasion across the epithelium barrier, and NF- κ B activation in epithelial cells. In mice, we found sloughing of the lining epithelium in small airways, hemorrhage, and inflammation in the lung parenchyma at 36 hours. At 28 days after exposure to SO₂, small airways displayed loss of MCCs in lining epithelium and airway wall fibrosis reminiscent of CB pathology. We also observed surface SIgA deficiency, bacterial colonization, NF- κ B pathway activation and inflammation in distal airways.

Our findings in humans and mice support the concept that direct airway injury from airborne toxins can result in long-term impairment of epithelial cell differentiation, thus resulting in an ineffective mucosal immune barrier, chronic inflammation, and persistent fibrotic remodeling of the bronchiolar walls.

CLINICAL CYTOLOGY AND MOLECULAR TARGETS: REALITY AND PERSPECTIVES

I.P. Shabalova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

e-mail: irensheb@inbox.ru

Clinical Cytology is a specialty that allows to detect abnormal conditions in the human body by studying individual cells, structures and clusters of cells, their surrounding, transformation etc. Cytopathology is a widely known method of morphological diagnostics, equivalent to histological to choose the treatment. The accuracy of cytological diagnosis is identical to histological. The basic principles of receptors as molecular targets for drugs and toxins has been formulated by Paul Erlich (1854-1915). The goal of “magic bullet” is to reach, to join and destroy the «target» (cell, bacteria, virus etc.) and to avoid healthy cells and normal microbiota. Countless number of molecular targets is existed in the cells and their microenvironment. GYN and non-GYN material, obtained especially for molecular studies, scrapes from cytological slides, laser microdissection, liquid-based cytology (LBC) and cytoblocks (Cell blocks) can be used for molecular studies. Immunocytochemistry, flow cytometry, in situ hybridization on cytological slides (FISH, CISH, SISH), sequencing, PCR, RT-PCR (qRT-PCR), mRNA expression and other molecular studies are available nowadays. The multidisciplinary approach in detection and correct identification of various molecular targets seems to be the main perspective in future diagnostics and therapy of infection, neoplastic and non-neoplastic lesions.

ROLE OF PROTEASOME SYSTEM IN PROGNOSYS OF BREAST CANCER PROGRESSION

E.E. Shashova^{*}, N.A. Tarabanovskaya, L.N. Bondar, E.M. Slonimskaya, I.V. Kondakova
Tomsk Cancer Research Institute, 634050 Russia, Tomsk, Kooperatyvny street, 5.

^{*}Corresponding author: SchaschovaEE@oncology.tomsk.ru

The proteasome system is a promising intracellular molecule for prognosis of oncological diseases and is the target of the drug bortezomib (Velcade). Proteasome carries out the proteolysis of cytosolic and nuclear proteins within the cell. Proteasome has three main proteolytic activities: chymotrypsin-like (ChTL), trypsin-like and caspase-like (CL). The aim of this study was to develop a method for predicting the outcome of breast cancer.

Chimotrypsin-like (ChTL) and caspase-like (CL) proteasomal activities were investigated in hematogenous pathway of the tumor progression of breast cancer. In this study were included 140 patients with primary luminal and triple-negative breast cancer in stage T₁₋₃N₀₋₂M₀ who had not received neoadjuvant treatment. Proteasome ChTL and CL activities were determined by hydrolysis of fluorogenic peptides Suc-LLVY-AMC and Z-LLGlu-AMC in samples of tumor and adjacent tissues. The coefficients of chymotrypsin-like (kChTL) and caspase-like (kCL) proteasome activity were also calculated as the ratio of the corresponding activity in the tumor tissue to activity in the adjacent tissue.

For the hematogenous pathway of breast cancer progression the ratio of proteasomal activity in the tumor and adjacent tissues plays a significant role and associated with metastatic-free survival. Coefficients of proteasomal activities (kChTL more than 2.449 and kCL more than 2.19) were prognostic factors of poor 5-year metastatic-free survival in luminal A breast cancer. Univariate survival analysis demonstrated that a kCL more than 2.19 was poor prognostic factors of 5-year metastatic-free survival in luminal B and triple-negative breast cancer.

Thus, the increase of proteasome activity in the tumor over the activity of proteasomes in adjacent tissues more than 2 times was associated with poor metastatic-free prognosis of the disease.

BASIC APPROACHES FOR SCREENING OF BIOACTIVE SMALL MOLECULES WITH POTENTIAL PHARMACOLOGICAL ACTIVITIES

I.A. Shchepetkin

Montana State University

Bozeman, USA

e-mail: igor@montana.edu

Basic approaches for biochemical and cell-based screening of small molecules were presented. High-throughput screening (HTS) program consists of several parts, including target identification, assay development and optimization, compound management, high-throughput screening, data analysis, and hit validation. In biochemical assays, targets are generally specified, while for cell-based assays, the exact target is not required. Principles of biochemical screening were illustrated using our results on screening a chemolibrary of 10,000 drug-like molecules for their ability to inhibit Anthrax lethal factor and human neutrophil elastase. To provide sufficient signal output for detection, cell-based assays require high expression of targeted proteins, which in naive cells is often low and needs to be up-regulated through either transient or stable gene transfection. Cell-based HTS is highly recommended in modern drug discovery for its ability to detect more biologically relevant characteristics of compounds in living systems. General approaches for the cell-based screening were illustrated using our results on screening diversity libraries on activity toward transfected cells expressed human formyl peptide receptors (FPRs). Our discovery of novel inhibitors of c-Jun N-terminal kinase (JNK) using cell-based screening was also presented as an example of cell-based screening.

REMOTE CONTROLLING OF MICRO- AND NANOSIZED DELIVERY SYSTEMS

G.B. Sukhorukov

*School of Engineering and Materials Science, Queen Mary University of London, London, E1 4NS,
United Kingdom*

e-mail: g.sukhorukov@qmul.ac.uk

One of the challenges in the (bio)-nanotechnology field is development of micro or nano-sized delivery systems comprising different functionalities. These systems should be able to ship and to carry bioactive substances to pre-defined site and unload it in designed time and place predominantly with remote physical signaling.

Layer-by-layer assembled capsules have been intensively studied in recent years owing to their ability to encapsulate a wide range of chemicals from complex biomacromolecules to small water soluble compounds, for their permeability to be modified and their responsiveness to different factors and functionalities to be tailored in one capsule entity.

Current research leads to the fabrication of carriers with remote guiding and activation by optical, magnetic and ultrasound addressing, what envisages unique applications as multifunctional biomaterials, including intracellular entering and in-vivo delivery with remote controlled release of micropackaged (bio)-chemicals. Release and encapsulation of materials by light and/or ultrasound and their navigation with magnetic field is a particularly interesting topic for chemical and biomedical applications.

Microcapsules display a broad spectrum of qualities over other existing microdelivery systems such as high stability, longevity, versatile construction and geometry of micropackaging and a variety of methods to retain and release the substances.

MN(II)-DIMERCAPTOSUCCINATE (MN-DMSA) IN VIVO STUDIES AS POSSIBLE TUMOR-IMAGING PARAMAGNETIC AGENT

W.Y. Ussov^{1*}, M.L. Belyanin², A.I. Bezlepkin¹, N.L. Shimanovsky³, V.D. Fillimonov²
¹ Institute of Cardiology, Lab. of Tomography, Tomsk, Russia

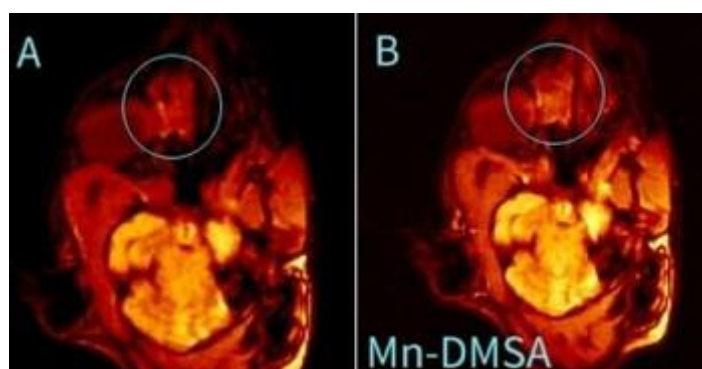
² National Research Tomsk Polytechnic University, Organic chemistry and biotechnology, Tomsk, Russia

³ National Research N.I.Pirogov Medical University, Molecular Pharmacology, Moscow, Russia

We attempted to develop a Mn-based paramagnetic contrast agent [1, 2] for imaging of tumor processes, employing avidity of dimercaptosuccinic acid (DMSA) to various neoproliferative structures, and for this aim tested the paramagnetic complex Mn-DMSA in animals with fibroosseous and musculoskeletal tumors.

Complex Mn-DMSA was obtained using nanopowder technology from manganese (II) carbonate and dimrcaptosuccinic acid mixed together with addition of trace amounts of water, and then dissolved in buffered saline, delivering finally the 0.5M solution of MnDMSA at pH=6.5. The Mn-DMSA was injected intravenously slowly to sleeping animals (5 cats and 6 dogs, all veterinary patients, with various musculoskeletal tumors), as much as 0.05 ml of 0,5M solution per Kg of BW. MRI scanning in T1-weighted spin-echo mode has been carried out with TR = 500 ms and TE = 15 ms, in sagittal, axial and frontal slices as thin as 2-2.5 mm, to the matrix 256x256, with the field of view not larger than 200 x 200 mm. The uptake was reported visually as change in intensity of T1-w MRI scans and quantitatively, with calculating for the T1-w MRI images the index of enhancement (IE) of intensity per voxel, as: $IE = \frac{MeanInt\ of\ T1w.MRI_{Mn-DMSA}}{MeanInt\ of\ T1w.MRI_{pre-contrast}}$. Also uptake kinetics to the tumor was quantified from blood samples and dynamic uptake for 15 min with 30 sec T1-weighted SE frames, using Gjedde-Rutland-Patlak plots.

The R1 relaxivity of Mn-DMSA was obtained as $3.2\ 1/(s * mM)$. Visually on whole-body T1w. SE scans the Mn-DMSA induced increase of intensity of the tumor, most prominent in the peripheral areas of tumor and less intense over the central non-perfused areas (fig.1, demonstrating Mn-DMSA enhancement of nasal fibroosseous sarcoma in a cat).



The values of the *IE* were over 1.29 ($IE=1.38 \pm 0.12$) for all peripheral parts of tumors, whereas only 1.15-1.19 in central regions. The normal musculoskeletal tissues did not enhance after Mn

DMSA injection, with $IE = 1.04 \pm 0.02$. The uptake $k_{blood-tissue}$ constants were as little as $< 0.12\ ml/min/100\ g$ for non-tumor tissues and over $0.24\ ml/min/100\ g$ in vascularised regions of tumors, with slow back diffusion and $k_{tissue-blood} < 0.04\ ml/min/100\ g$.

Paramagnetic complex Mn-DMSA provides obvious intense enhancement of musculoskeletal tumors in T1-SE MRI, demonstrates intermediate relaxivity R1, non-toxic and makes possible to image tumor processes in animals. The Mn-DMSA complex can be suggested as basic molecule for design of Mn paramagnetic agent for tumor imaging.

1. Belyanin M.L., Stepanova E.V., Filimonov V.D., Valiev R.R., Ågren H., Borodin O.Y., Ussov W.Y. Design, synthesis and evaluation of a new Mn contrast agent for MR imaging of myocardium based on DTPA-Phenylpentadecanoic acid complex. *Chemical Physics Letters*. 2016. V. 665: 111116.
2. Ussov W.Y., Belyanin M.L., Bezlepkin A.I., Borodin O.Y., Bobrikova E.E., Shimanovskii N.L. Magnetic resonance imaging of brain tumors in dogs using paramagnetic contrast enhancement with Mn(II)-DCTA. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016. V.161 (5):661-665.

THE VERSATILE USE OF MICRO-COMPUTED TOMOGRAPHY FOR PRECLINICAL RESEARCH APPLICATIONS

G. Vande Velde^{1,2}

¹ *KU Leuven – University of Leuven, Faculty of Medicine, Department of Imaging and Pathology
Leuven, Belgium*

² *Molecular Small Animal Imaging Center, KU Leuven, Leuven, Belgium*

e-mail: greetje.vandavelde@kuleuven.be

Micro-CT is well known to provide anatomical context to PET or SPECT data and for bone research, but is now gaining momentum as an indispensable tool in a broad biomedical research context. Different applications illustrate its versatility for live small-animal imaging.

INTERACTION OF pHLIP TARGETED IRON OXIDE MAGNETIC NANOPARTICLES WITH CELLS *IN VITRO*

A.A. Zakharova^{1*}, S.P. Lezhava², O.Y. Brikunova¹, A.M. Demin³, A.G. Pershina^{1,2}

¹ National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

³ Institute of Organic Synthesis. P.Ya. Postovsky, Yekaterinburg, Russia

e-mail: alexandraz.6946@gmail.com

Nowadays cancer diseases are one of the leading causes of death in the world. Using of magnetic nanoparticles increases in the field of diagnosis and therapy of tumors. The key challenge for successful using of nanoparticles for diagnosis and target therapy of tumors is their effective targeting in tumor and minimizing their accumulation in normal tissue and organs. There are various molecules used for the target delivery of nanoparticles to the tumor. pH-low insertion peptide (pHLIP) is a peptide with a pH-dependent transmembrane activity, which are able to penetrate across cell membrane when extracellular pH shift down 7.0. pHLIP and can be successfully used for tumor targeting due to a local decrease in the intercellular pH in tumors [Adochite et al., 2016].

We investigated human mammary adenocarcinoma MDA-MB-231, mouse adenocarcinoma 4T1, rat hepatoma HTC, and human prostate adenocarcinoma PC3 cell lines. Nanomaterial based on the magnetic nanoparticles (MNP) of iron oxide was obtained by co-precipitation method and was conjugated with pHLIP using an EMCS crosslinker [Demin et al., 2016].

The binding efficiency of MNP-pHLIP with cancer cells in normal (7.4) and slightly acidic pH (6.5) of medium was estimated by the ferrozine assay. Results showed a significantly higher uptake of the nanomaterial compared to cells, which were incubated at pH 7.4. This data indicates a pH-dependent pHLIP mediated binding of the nanomaterial to cancer cells.

Cytotoxicity of nanomaterial was determined after 2, 24 and 48 hours of incubation. After first 24 hours, the nanomaterial did not show a toxic effect on the cells MDA-MB-231 and 4T1. However, after 48 hours of incubation with the MNP-pHLIP at a concentration above 25 mg/L, cell viability was reduced to 60-65% according to MTT-assay. At the same time, according to flow cytometry, there was no increase in the number of apoptotic and necrotic cells in the experiment samples compared to the control.

This phenomenon requires further investigation, since it can be due to the induction of ferroptosis by nanoparticles.

We developed nanoconjugate based on magnetic nanoparticles targeted by pHLIP. We found that the efficiency of targeting and accumulation of MNP-pHLIP in tumor cells depends on pH of medium. Summarize obtained data we concluded that MNP-pHLIP nanoconjugate is a promising nanomaterial for tumor therapy.

TUMOR SPECIFIC APTAMERS NAVIGATE GLIOBLASTOMA NEUROSURGERY

T.N. Zamay^{1*}, M.A. Komarova¹, E.E. Erakhtin², A.A. Narodov^{1,2}, G.S. Zamay¹, T.I. Ivanchenko¹, D.V. Veprincev¹, O.S. Kolovskaya¹, Y.E. Glazyrin¹, A.S. Kichkailo¹

¹ *Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russia*

² *Krasnoyarsk Inter-District Ambulance Hospital named after N.S. Karpovich, Krasnoyarsk, Russia*
e-mail: tzamay@yandex.ru

Treatment of glioblastoma is one of the most challenging in oncology. Glioblastoma, classified as the most lethal brain tumor, is exceptionally difficult to remove surgically because of its invasive nature and blurred boundaries between cancer and normal brain tissues.

In order to prove this we used a surgical fluorescence microscope OPMI Pentero (Carl Zeiss, Germany) and freshly resected tumors (0.5-2.5 cm³) sprayed with aptamers conjugated through biotin/streptavidin link with Brilliant Violet 650 (BV650) dye, or dye alone without aptamers as a control. Brilliant Violet is a stable, nontoxic, bright. Preclinical studies of the aptamer-BV650 complex have been performed on SD Rats demonstrated its low cytotoxicity.

Here we introduce a novel technology for tumor margin assessment in which: (i) DNA aptamers were differently selected *ex vivo* to human glioblastoma, (ii) the aptamers were used to isolate and identify biomarkers of glioblastoma by means of mass-spectrometry, and (iii) the aptamers were applied for *in situ* fluorescent visualization of tumor margins and precise microsurgery of human brain tumors. The technology is termed aptamer-navigated intraoperative tumor margin assessment (AptaMargin). Aptamer Gli-235 to glial fibrillary acidic protein (which is upregulated in glioblastoma) showed good binding to glioblastoma cells and tissues.

This aptamers showed high selectivity and binding to glioblastoma compared with meningioma and brain metastases of non-brain tumors and were useful for imaging of individual cancerous glia cells as well as whole tumors during neurosurgery.

Authors are grateful to all of the patients that participated in this research. The work is supported by the Ministry of Healthcare of Russian Federation.

СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ

Белякова Ирина Александровна

Динамика цитокинового профиля у детей с локальными формами туберкулёза лёгких при курсовой терапии модулированным инфракрасным полем.
Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Братишко Кристина Александровна

Способ получения иммуностропного растительного средства на основе высокомолекулярных соединений гуминовой природы
Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Брикунова Ольга Ярославовна

Исследование адресной доставки магнитных наночастиц в экспериментальные опухоли
НИ Томский политехнический университет, Томск, Россия

Бушланов Павел Сергеевич

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия
Исследование применения криодеструкции и «неравновесной плазмы» при оперативном лечении хронических абсцессов печени крыс

Власов Сергей Сергеевич

Разработка нового антигипертензивного лекарственного средства на основе 1-о-гексадецил-2-о-метилкарбамоилглицерина и исследование его антигипертензивной активности
Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Ефимова Лина Викторовна

Получение рекомбинантного пептида UBI18-35 для дифференциальной диагностики септического воспаления
Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Захарова Александра Андреевна

Исследование наносистемы на основе магнитных наночастиц, конъюгированных с rHLIP *in vitro*
НИ Томский политехнический университет, Томск, Россия

Кабдеш Ильяс Муратулы

Получение рекомбинантного рН-зависимого встраивающегося пептида rHLIP
НИ Томский политехнический университет, Томск, Россия

Кудрявцева Валерия Львовна

Плазменное модифицирование биodeградируемых полимерных скаффолдов
НИ Томский политехнический университет, Томск, Россия

Лежава София Паатавна

Системы адресной доставки на основе нейтрофилов
Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Логвинова Людмила Анатольевна

Способ получения кардиотропного растительного средства на основе высокомолекулярных соединений гуминовой природы
Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Перина Екатерина Александровна

Морфо-функциональные изменения гепатобилиарной системы золотистых хомяков при инвазии *Opisthorchis felineus*

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Подrezова Екатерина Владимировна

Циклические кетоны как прекурсоры для создания центров хелатирования технеция-99м/рения-188

НИ Томский политехнический университет, Томск, Россия

Ровкина Ксения Игоревна

Структура полисахаридов березы повислой

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Станкевич Ксения Сергеевна

Инновационная *in vitro* тест-система для оценки иммунного ответа пациента на биоматериалы

НИ Томский политехнический университет, Томск, Россия

Чебодаева Валентина Вадимовна

Влияние импрегнации наноструктурированного бемита на структуру и свойства микродуговых кальций-фосфатных покрытий

НИ Томский политехнический университет, Томск, Россия

Швыркова Анна Сергеевна

Мультимодальная система для терапии злокачественных новообразований печени: разработка технологии получения и исследование высвобождения *in vitro*

НИ Томский политехнический университет, Томск, Россия

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ ДОКЛАДЧИКОВ

Абакумов Максим Артемович.....	8
Аточин Дмитрий Николаевич.....	43
Брагина Ольга Дмитриевна.....	9
Буякова Светлана Петровна.....	42
Ванде Вельде Грета.....	54
Горенинский Семен Игоревич.....	10
Гусакова Светлана Валерьевна.....	11
Дёмин Александр Михайлович.....	45
Ди Мартино Антонио.....	46
Дорофеева Юлия Борисовна.....	47
Ефимова Лина Викторовна.....	48
Замай Татьяна Николаевна.....	65
Захарова Александра Андреевна.....	64
Зима Анастасия Павловна.....	12
Зыкова Мария Владимировна.....	13
Иванов Владимир Владимирович.....	14
Кабдеш Ильяс Муратулы.....	49
Какурина Гелена Валерьевна.....	16
Киселева Татьяна Леонидовна.....	50
Кисель Алёна Андреевна.....	16
Кичкайло Анна Сергеевна.....	17
Колегова Елена Сергеевна.....	18
Комарова Екатерина Геннадьевна.....	19
Краснов Виктор Павлович.....	20
Кудрявцева Валерия Львовна.....	21
Ларькина Мария Сергеевна.....	22
Лежава София Паатавна.....	52
Литвинова Лариса Сергеевна.....	51
Минин Артем Сергеевич.....	24
Мошкин Михаил Павлович.....	25
Наумова Анна Владимировна.....	63
Носарева Ольга Леонидовна.....	26
Пахарукова Мария Юрьевна.....	27
Перина Екатерина Александровна.....	54
Першина Александра Геннадьевна.....	28
Петров Вячеслав Алексеевич.....	29

Пичугин Владимир Федорович.....	55
Полосухин Василий Владимирович.....	56
Постников Павел Сергеевич.....	30
Сазонов Алексей Эдуардович.....	31
Салтыкова Ирина Владимировна.....	32
Спирина Людмила Викторовна.....	33
Станкевич Ксения Сергеевна.....	34
Сухоруков Глеб Борисович.....	60
Тяхт Александр Викторович.....	35
Удодов Владимир Дмитриевич.....	36
Усов Владимир Юрьевич.....	61
Филиппова Екатерина Олеговна.....	37
Хлусов Игорь Альбертович.....	47
Чебодаева Валентина Вадимовна.....	38
Шабалова Ирина Петровна.....	57
Шашова Елена Евгеньевна.....	58
Щепеткин Игорь Александрович.....	59
Шкляр Алексей Викторович.....	39
Юсубов Мехман Сулейман оглы.....	40
Янцевич Алексей Викторович.....	41

СОДЕРЖАНИЕ

ПЛЕНАРНЫЕ ЛЕКЦИИ.....	6
Абакумов М.А. МАГНИТНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ.....	8
Брагина О.Д., Ларькина М.С., Стасюк Е.С., Чернов В.И., Юсубов М.С., Скуридин В.С., Деев С.М., Зельчан Р.В., Булдаков М.А., Ильина Е.А., Медведева А.А., Синилкин И.Г. СОЗДАНИЕ И ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЫСОКОСПЕЦИФИЧНОГО РАДИОХИМИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ РАДИОНУКЛИДНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ГИПЕРЭКСПРЕССИЕЙ Her-/neu: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	9
Горенинский С.И. МАТРИКСЫ ДЛЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ.....	10
Гусакова С.В., Рыдченко В.С., Смаглий Л.В., Бирулина Ю.Г., Носарев А.В., Медведев М.А. ОБЪЕМ-ЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК ЛЕГОЧНЫХ СОСУДОВ.....	11
Зима А.П., Шахманова Н.С., Прохоренко Т.С., Саприна Т.В. МАРКЕРЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БЕРЕМЕННЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ.....	12
Зыкова М.В., Белоусов М.В., Данилец М.Г. КОМПЛЕКСНОЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГУМИНОВОЙ ПРИРОДЫ.....	13
Иванов В.В. ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ.....	14
Какурина Г.В., Колегова Е.С., Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОЛОВЫ И ШЕИ.....	15
Кисель А.А., Аточин Д.Н., Акулов А.Е., Мустафина Л.Р., Ходанович М.Ю., Ярных В.Л. КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ КОЛИЧЕСТВЕННЫМИ ПАРАМЕТРАМИ МРТ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ЛОКАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС.....	16
Кичкайло А.С. СПРЕЙ ДЛЯ ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО КОНТРАСТИРОВАНИЯ ГЛИОБЛАСТОМЫ НА ОСНОВЕ АПТАМЕРОВ.....	17
Колегова Е.С., Кондакова И.В., Завьялов А.А., Костромицкий Д.Н. ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ КАК МАРКЕРЫ ПРОГРЕССИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО.....	18
Комарова Е.Г., Седельникова М.Б., Шаркеев Ю.П., Хлусов И.А., Шуплецова В.В., Хазиахматова О.Г., Юрова К.А., Литвинова Л.С. БИОРЕЗОРБИРУЕМЫЕ ЦИНК- И МЕДЬ-СОДЕРЖАЩИЕ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫЕ ПОКРЫТИЯ НА ПОВЕРХНОСТИ ТИТАНОВЫХ ИМПЛАНТАТОВ.....	19
Краснов В.П. ЭНАНТИОМЕРНО ЧИСТЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ.....	20
Кудрявцева В.Л., Киблер Э.В., Станкевич К.С. ПЛАЗМЕННОЕ МОДИФИЦИРОВАНИЕ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ПОЛИМЕРНЫХ СКАФФОЛДОВ.....	21

Ларькина М.С., Подрезова Е.В., Юсубов М.С., Брагина О.Д., Зельчан Р.В., Чернов В.И., Стасюк Е.С., Ильина Е.А., Скуридин В.С., Кривошеков С.В., Белоусов М.В., Деев С.М.	
НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ТАРГЕТНЫХ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ.....	22
Тодосенко Н.М., Хазиахматова О.Г., Юрова К.А., Литвинова Л.С.	
ВЛИЯНИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА ГЕНЕРАЦИЮ ТЕРМИНАЛЬНО-ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ АУТОРЕАКТИВНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ В НОРМЕ И ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ В СИСТЕМЕ IN VITRO.....	23
Минин А.С., Уймин М.А., Ермаков А.Е., Бызов И.В., Зубарев И.В., Улитко М.В., Белоусова А.В., Смолюк Л.Т., Абакумов М.А.	
МЕТАЛЛ-УГЛЕРОДНЫЕ НАНОКОМПОЗИТЫ, ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С КЛЕТКАМИ И ПРИМЕНЕНИЯ В БИОМЕДИЦИНЕ.....	24
Мошкин М.П., Ромащенко А.В., Петровский Д.В., Мошкин Ю.М.	
НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НАНОРАЗМЕРНЫХ АЭРОЗОЛЕЙ.....	25
Носарева О.Л., Степовая Е.А., Шахристова Е.В.	
УБИКВИТИНИЛИРОВАНИЕ БЕЛКОВ КАК МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ДИЗРЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА ПРИ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ.....	26
Пахарукова М.Ю., Ершов Н.И., Трипати Т., Мордвинов В.А.	
КОМБИНАТОРНАЯ ТЕРАПИЯ ОПИСТОРХОЗА: ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ IN VITRO.....	27
Першина А.Г., Брикунова О.Я., Демин А.М., Иванов В.В.	
СИСТЕМЫ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ ОКСИДА ЖЕЛЕЗА, КОНЬЮГИРОВАННЫХ С ПЕПТИДОМ rHLIP.....	28
Петров В.А., Салтыкова И.В., Жукова И.А., Дорofеева Ю.Б.	
МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА.....	29
Постников П.С.	
ПОВЕРХНОСТНАЯ МОДИФИКАЦИЯ ПЕРИОДИЧЕСКИХ СТРУКТУР КАК ПОДХОД К ДИЗАЙНУ УЛЬТРАЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ SERS-СЕНСОРОВ.....	30
Салтыкова И.В., Петров В.А., Мерзликun Н.В., Логачева М.Д., Сазонов А.Э.	
МИКРОБИОТА ЖЕЛЧИ БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ ОПИСТОРХОЗЕ	31
Салтыкова И.В., Невская К.В., Петров В.А., Дорofеева Ю.Б., Иванов В.В., Куликов Е.С., Кириллова Н.А., Сазонов А.Э.	
ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ПОТЕНЦИАЛА ГЕМОЗОИНА <i>Opisthorchis felineus</i>	32
Спирина Л.В., Кондакова И.В., Горбунов А.К., Слонимская Е.М., Усынин Е.А., Тарасенко Н.В.	
ЭКСПРЕССИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ В ТКАНИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СВЯЗЬ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ ЗАБОЛЕВАНИЯ	33
Станкевич К.С., Кудрявцева В.Л., Гудима А., Рябов В.Б., Катаева В.А., Филимонов В.Д., Кжышковска Ю.Г., Твердохлебов С.И.	
ИННОВАЦИОННАЯ IN VITRO ТЕСТ-СИСТЕМА ДЛЯ ОЦЕНКИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПАЦИЕНТА НА БИОМАТЕРИАЛЫ.....	34
Тяхт А.В.	
ПЕРСОНАЛИЗОВАННЫЙ ПОДХОД К МИКРОБИОТЕ КИШЕЧНИКА С ПОМОЩЬЮ АНАЛИЗА «БОЛЬШИХ ДАННЫХ».....	35
Удодов В.Д., Зоркальцев М.А., Завадовская В.Д., Замышевская М.А., Григорьев Е.Г.	
ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГРАММНО-СОВМЕЩЕННОЙ ОФЭКТ/МРТ В ОЦЕНКЕ ОСТЕОМИЕЛИТА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ	36

Филиппова Е.О., Пичугин В.Ф.	
ИЗОЛИРУЮЩАЯ ТРЕКОВАЯ МЕМБРАНА НА ОСНОВЕ ПОЛИЭТИЛЕНТЕРЕФТАЛАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БУЛЛЕЗНОЙ КЕРАТОПАТИИ.....	37
Чебодаева В.В., Седельникова М.Б., Шаркеев Ю.П.	
ВЛИЯНИЕ ОСАЖДЕНИЯ НАНОРАЗМЕРНОГО БЕМИТА НА СТРУКТУРУ И СВОЙСТВА МИКРОДУГОВЫХ КАЛЬЦИЙФОСФАТНЫХ ПОКРЫТИЙ.....	38
Шкляр А.В.	
ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ВИЗУАЛЬНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МНОГОМЕРНЫХ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ДАННЫХ.....	39
Юсубов М.С.	
ИССЛЕДОВАНИЕ IN-VITRO ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ L-ТИРОКСИНА.....	40
Янцевич А.В., Лущик А.Я., Диченко Я.В., Травкина М., Иванчик А.В., Усанов С.А.	
ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ – «БЫСТРЫЙ» МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ ЦИТОХРОМ Р0-ЗАВИСИМЫХ МОНООКСИГЕНАЗ.....	41
Atochin D.N.	
TARGETING STROKE – BASIC STUDIES.....	42
Buyakova S., Sablina T., Kulkov S.	
OXIDE BIOCERAMICS AND PROBLEMS OF ENDOPROSTHETICS OF THE BONE APPARATUS.....	43
Demin A.M., Pershina A.G., Krasnov V.P.	
FUNCTIONALIZATION OF MAGNETIC FeO NANOPARTICLES BY TARGETING PEPTIDES..	45
Di Martino A., Postnikov P.S., Sedlarik V.	
ULTRASOUND TRIGGERED RELEASE OF ANTICANCER AGENTS FROM ALGINATE- CHITOSAN HYDROGELS.....	46
Dorofeeva Yu.B., Petrov V.A., Saltykova I.V., Fedosenko S.V., Popenko A.S., Tyakht A.V., Kirillova N.A., Majrambekova M., Ikkert O.P.', Ogorodova L.M.	
SPUTUM MICROBIOTA IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE.....	47
Efimova L.V., Ashcheulova D.O., Pershina A.G.	
OBTAINING OF RECOMBINANT PEPTIDE UBI- FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSTIS OF INFECTIIONAL INFLAMMATION.....	48
Kabdesh I.M., Pershina' A.G.	
RECOMBINANT pH-LOW INSERTION PEPTIDE SYNTHESIS.....	49
Kiseleva T.L., Tutelyan V.A., Kochetkova A.A., Sidorova Yu.S., Sarkisyan V.A., Shipelin V.A., Petrov N.A., Zorin S.N., Mazo V.K.	
PLANT SOURCES OF PHYTONUTRIENTS FOR SPECIALIZED FOOD PRODUCTS OF ANTIDIABETIC ACTION.....	50
Litvinova L.S., Shupletsova V.V., Khaziakhmatova O.G., Yurova K.A., Malashchenko V.V., Tudosenko N.M., Timin A.S., Kudryavtseva V.L., Sukhorukov G.B. ', Gow A.J. ', Atochina- Vasserman E.N., Khlusov I.A.	
MORPHOFUNCTIONAL REACTION OF MESENCHYMAL STROMAL CELLS ON CAPSULATED DELIVERY SYSTEM OF DRUGS AND MOLECULES.....	51
Lezhava S.P., Kudryavtseva V.L., Zakharova A.A., Pershina A.G.', Atochina-Vasserman E. N.	
NEUTROPHILS-BASED DELIVERY SYSTEM.....	52

Naumova A.V., Vande Velde G.	
GENETICALLY ENCODED IRON-ASSOCIATED PROTEINS AS MRI REPORTERS FOR MOLECULAR AND CELLULAR IMAGING.....	53
Perina E.A., Perekucha N.A., Ivanov V.V.	
CHANGES IN THE HEPATOBILIARY SYSTEM OF GOLDEN HAMSTERS INDUCED OPISTHORCHIS FELINEUS INVASION BY ACTIVATING AND SELECTIVE INHIBITION THE SYNTHESIS OF GLUTATHIONE.....	54
Pichugin V.F., Pustovalova A.A., Konishchev M.E., Khlusov I.A., Ivanova N.M., Zhilei Sun	
ELECTROKINETIC CHARACTERISTICS AND BIOCOMPATIBILITY OF TITANIUM-OXYNITRIDE COATINGS DEPOSITED VIA REACTIVE MAGNETRON SPUTTERING.....	55
Polosukhin V.V., Richmond B.W., Du R.-H., Ware L.B., Lee J.W., Miller R.F., Harris A., Blackwell T.S.	
AIRWAY BACTERIA DRIVE PROGRESSIVE SMALL AIRWAYS PATHOLOGY IN CONSTRICTIVE BRONCHIOLITIS.....	56
Shabalova I.P.	
CLINICAL CYTOLOGY AND MOLECULAR TARGETS: REALITY AND PERSPECTIVES.....	57
Shashova E.E., Tarabanovskaya N.A., Bondar L.N., Slonimskaya E.M., Kondakova I.V.	
ROLE OF PROTEASOME SYSTEM IN PROGNOSYS OF BREAST CANCER PROGRESSION....	58
Shchepetkin I.A.	
BASIC APPROACHES FOR SCREENING OF BIOACTIVE SMALL MOLECULES WITH POTENTIAL PHARMACOLOGICAL ACTIVITIES.....	59
Sukhorukov G.B.	
REMOTE CONTROLLING OF MICRO- AND NANOSIZED DELIVERY SYSTEMS.....	60
Ussov W.Y., Belyanin M.L., Bezlepkin A.I., Shimanovsky N.L., Fillimonov V.D.	
MN(II)-DIMERCAPTOSUCCINATE (MN-DMSA) IN VIVO STUDIES AS POSSIBLE TUMOR-IMAGING PARAMAGNETIC AGENT.....	61
Vande Velde G.	
THE VERSATILE USE OF MICRO-COMPUTED TOMOGRAPHY FOR PRECLINICAL RESEARCH APPLICATIONS.....	63
Zakharova A.A., Lezhava S.P., Brikunova O.Y., Demin A.M., Pershina A.G.	
INTERACTION OF pHILIP TARGETED IRON OXIDE MAGNETIC NANOPARTICLES WITH CELLS IN VITRO.....	64
Zamay T.N., Komarova M.A., Erakhtin E.E., Narodov A.A., Zamay G.S., Ivanchenko T.I., Veprincev D.V., Kolovskaya O.S., Glazyrin Y.E., Kichkailo A.S.	
TUMOR SPECIFIC APTAMERS NAVIGATE GLIOBLASTOMA NEUROSURGERY.....	65
СТЕНДОВЫЕ ДОКЛАДЫ.....	66
АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ ДОКЛАДЧИКОВ	68

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

МОЛЕКУЛЫ И СИСТЕМЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И АДРЕСНОЙ ТЕРАПИИ

МАТЕРИАЛЫ
МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ,
ПОСЯЩЕННОЙ 55-ЛЕТИЮ ЦНИЛ СибГМУ

г. Томск, 1-3 ноября 2017

Издательство СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. 8(3822) 51-41-53
E-mail: otd.redaktor@ssmu.ru

Подписано в печать 13.11.2017 г.
Гарнитура «Times». Авт. лист. 3,7 лист.
Издано в электронном виде.
