

факт позволяет предположить использование веществ GL-63, GL-153 и GL-155 при соответствии прочим требованиям к агентам БНЗТ [4].

Также исследуемые борсодержащие образцы уступают ранее изученному веществу GL-57, IC_{50} которого составило 306 μ M. Что может быть связано с наличием в структуре образца GL-57 реакционно способного радикала – этоксикарбонила.

Выводы:

1. В результате проведенного исследования борсодержащих агентов были определены минимальные цитотоксические дозы и установлено наиболее безопасное вещество.
2. Наименьшим цитотоксическим эффектом обладает борсодержащий агент GL-63. Токсическое действие препаратов GL-153 и GL-155, возможно обусловлено молекулярной структурой веществ, наличием реакционно способных радикалов, способствующих избирательному проникновению и накоплению данных агентов в опухолевых клетках.
3. Однако все исследованные вещества уступают синтезированному ранее образцу GL-57 ($IC_{50} = 306 \mu$ M), который на данный момент является наиболее перспективным борсодержащим образцом.

Полученные результаты позволяют экстраполировать выявленные закономерности при планировании эксперимента по оценке накопления данных веществ в культуре клеток глиобластомы человека с последующим их облучением.

Список литературы:

1. Фрешни Р.Я. Культура животных клеток. Практическое руководство; пер. 5-го англ.изд. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – 691 с.
2. Цыган В.Н. Патофизиология клетки / В.Н. Цыган, Т.А. Камилова, А.В. Скальный. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2014 – 128с.
3. Яруллина А.И. Лечение опухолей головного мозга методом бор-нейтронзахватной терапии: трудности и современные решения / А.И. Яруллина, В.В. Каныгин, А.И. Кичигин, М.Г. Жданова, Р.А. Мухамадияров, С.Ю. Таскаев // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – №4. –С.6-10.
4. Faiao-Flores F., Coelho P.R.P., Muniz R.O.R., Souza G.S., Arruda-Neto J., Durvanei A. M. Antitumor potential induction and free radicals production in melanoma cells by Boron Neutron Capture Therapy // Applied radiation and isotopes – 2011. V.64. – P.1748 – 1751.

УДК 616.01/-099

Бурматова А.Ю., Мещанинов В.Н.

**ВЛИЯНИЕ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО ОСТЕОПОРОЗА НА ОБМЕН
МИНЕРАЛОВ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ СПИЦ С АЛМАЗОПОДОБНЫМ
НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫМ ПОКРЫТИЕМ В КОСТНУЮ ТКАНЬ**

ГБУЗ СО «ЦСВМП «УИТО им. В.Д. Чаклина»

Кафедра биохимии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

A.Iu. Burmatova, V.N. Meshchaninov
**EFFECT OF IMMOBILIZATION OSTEOPOROSIS ON THE MINERALS
METABOLISM IN IMPLANTING NEEDLES WITH DIAMOND-LIKE
NANOSTRUCTURED COATING IN BONE TISSUE**

Chaklin ural institute of traumatology and orthopedics
Department of biochemistry
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: alex.burmatova@mail.ru

Аннотация. При имплантации спиц с алмазоподобными наноструктурированными покрытиями в костную ткань на динамику фосфата влияло наличие иммобилизационного остеопороза, динамика кальция и магния зависела от длительности экспозиции спицы в кости.

Annotation. The dynamics of phosphate was affected by the presence of immobilization osteoporosis in implantation of the needles with diamond-like nanostructured coatings into bone tissue. The dynamics of calcium and magnesium depended on the duration of the exposure of the needles in bone.

Ключевые слова: обмен минералов, наноструктурированные алмазоподобные покрытия, иммобилизационный остеопороз.

Key words: minerals metabolism, nanostructured diamond-like coatings, immobilization osteoporosis

Введение

Известно, что иммобилизация (от 90 суток), приводит к формированию остеопоротических изменений в костной ткани (ИОП) [3,4]. Снижение минеральной прочности кости приводит к повышению риска переломов, сроки сращения увеличиваются в 1,5-2 раза, возникает риск несращения костей. Лечение, в том числе, внеочаговое переломов и несращения в условиях ИОП осложняется нестабильностью фиксаторов, что дополнительно снижает риск благоприятного прогноза [2]. Было показано, что наноструктурированные алмазоподобные покрытия спиц для чрескостного остеосинтеза повышают их остеointegrative свойства, предупреждая расшатывание [1]. Принимая во внимание сложность лечения переломов в условиях ИОП, необходим мониторинг (в том числе лабораторный) состояния минерального обмена в костной ткани.

Цель исследования - сравнение динамики показателей минерального обмена в условиях иммобилизационного остеопороза и без него при

имплантации спиц с наноструктурированными алмазоподобными а-С - покрытиями и спиц без покрытия в эксперименте.

Материалы и методы исследования

Эксперимент проведен на 32 самцах крыс линии Вистар в возрасте 3-х месяцев массой 120-150 г. Условия содержания, обращение и вывод из опыта животных соответствовали Директиве Совета ЕС от 24 ноября 1986 «О сближении законов, постановлений и административных положений государств ЕС по вопросам защиты животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (86/609ЕЕС).

24-м животным моделировали иммобилизационный остеопороз ампутацией костей голени правой задней конечности на уровне проксимального отдела (идея модели ИОП на собаках — проф. С.В. Гюльназарова, 1985 г., доработка модели на крысах А.Ю. Кучиевым, 2008 г.).

На 90-е сутки иммобилизации (к моменту формирования остеопоротических изменений в костной ткани) в область дистального метафиза бедренной кости животным 1-й группы (12 крыс) имплантировали спицы, изготовленные из медицинской стали 12Х18Н9Т без покрытия. Животным 2-й группы (12 крыс) имплантировали спицы с нанесенным на них наноструктурированным алмазоподобным а-С- покрытием. Также спицы с а-С- покрытием имплантировали животным 3-й группы без иммобилизационного остеопороза (8 крыс). Все операции и выведение животных из опыта производилось под внутримышечным наркозом Xyla Vet 0,05-0,10 мл/кг + Zoletil 1-2 мг/кг.

В сыворотке крови животных на биохимическом анализаторе Sapphire 400 унифицированными методами определяли концентрации неорганического фосфата, кальция, и магния использованием оригинальных тест-систем, калибраторов и контрольных материалов. Сроки исследования – до операции ампутации, перед имплантацией, на 30-е, 60-е и 90-е сутки после имплантации. Сравнение групп производили с использованием критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – медиана, σ – стандартное отклонение.

Результаты исследования и их обсуждение

К 90-м суткам после ампутации костей голени уровень неорганического фосфата имел тенденцию к снижению. На 30-е сутки после имплантации спиц значимой динамики фосфата не наблюдалось. К 60-м же суткам в группах животных с иммобилизационным остеопорозом уровень фосфата возрастал: в группе с а-С – покрытием спиц в 1,16 раза ($p \leq 0,05$), в группе со спицами без покрытия – в 1,17 раза. В группе без иммобилизации уровень фосфата был значимо более низким, чем в группе с ИОП ($p \leq 0,05$). К 90-м суткам в группе с а-С- покрытием спиц на фоне ИОП концентрация фосфата продолжала расти в 1,32 раза ($p \leq 0,05$), однако, значимых отличий с концентрацией в группе со спицами без покрытия не было (таблица 1).

Таблица 1.

Сравнение динамики фосфата в исследуемых группах, ммоль/л

Группа/сроки	До ампутации	90-е сутки после ампутации	30-е сутки после имплантации	60-е сутки после имплантации	90-е сутки после имплантации
Группа 1 (без покрытия ИОП)	2,17±0,12 n=32	1,88±0,13 n=24	1,87±0,33 n=4	2,19±0,12 ** n=4	2,4±0,35 n=4
Группа 2 (а-С ИОП)			1,79±0,26 n=4	2,09±0,02 ** n=4	2,76±0,36 *n=4
Группа 3 (а-С без ИОП)		–	1,98±0,22 n=4	1,8±0,15 *** n=4	–

Примечание. ** – $p \leq 0,05$ по отношению к уровню на 30-е сутки; *** – $p \leq 0,05$ по отношению к уровню в группе с ИОП; * – $p \leq 0,05$ по отношению к уровню на 60-е сутки.

Таким образом, выраженное влияние с 60-х суток после имплантации спиц на уровень фосфата оказывало наличие иммобилизации. Наличие же а-С-покрытий значимых изменений динамики фосфата не вызывало.

К 90-м суткам иммобилизации уровень магния значимо возрастал в 2,38 раза ($p \leq 0,01$). К 30-м суткам после имплантации динамики не произошло ни в одной из исследуемых групп. Значения концентрации магния во всех группах были примерно одинаковыми. К 60-м же суткам уровень магния увеличился в группе с а-С – покрытием на фоне ИОП в 1,64 раза, в группе без покрытия спиц без ИОП в 1,44 ($p \leq 0,05$) раза и в группе с а-С – покрытием без ИОП в 1,75 раза ($p \leq 0,001$). Значимых отличий концентраций магния между группами на 60-е сутки не было. Относительно 60-х суток к 90-м суткам после имплантации уровень магния в группах с ИОП практически не менялся.

На динамику магния влияло главным образом наличие спицы в кости, причем наличие а-С-покрытия не имело значения: увеличение концентрации происходило во всех группах одинаково к 60-м суткам после имплантации спиц.

К 90-м суткам после резекции костей голени уровень кальция снижался в 1,17 раз ($p \leq 0,05$). Динамика кальциемии после имплантации спиц была аналогична динамике магниемии (таблица 2). К 30-м суткам уровень кальция значимо не изменялся. А вот к 60-м суткам значимо возрастал во всех исследуемых группах: в группе без покрытия на фоне ИОП в 1,3 раза ($p \leq 0,001$); в группе с покрытием спиц и ИОП в 1,39 раза ($p \leq 0,001$); в группе без ИОП в 1,26 раза ($p \leq 0,01$). К 90-м суткам концентрация кальция не изменялась в исследуемых группах с ИОП.

Таблица 2.

Сравнение динамики кальция в исследуемых группах, ммоль/л

Группа/сроки	До ампутации	90-е сутки после ампутации	30-е сутки после имплантации	60-е сутки после имплантации	90-е сутки после имплантации
Группа 1 (без покрытия ИОП)	2,33±0,02 n=32	1,99±0,08 *n=24	1,98±0,09 n=4	2,59±0,08 **n=4	2,58±0,09 n=4
Группа 2 (а-С ИОП)			1,88±0,08 n=4	2,63±0,08 **n=4	2,62±0,04 n=4
Группа 3 (а-С без ИОП)		–	1,95±0,07 n=4	2,47±0,09 ***n=4	–

Примечание. * – $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до ампутации; ; ** – $p \leq 0,001$ по отношению к уровню на 30-е сутки; *** – $p \leq 0,01$ по отношению к уровню на 60-е сутки

Таким образом, на динамику кальция также, как на динамику магния влиял имплант в кости, а наличие а-С-покрытия не имело значения.

Выводы:

Таким образом, анализируя полученные результаты, мы предполагаем, что на динамику фосфата неорганического имело влияние наличие иммобилизационного остеопороза, а влияние алмазоподобных покрытий спиц было не существенным. Представляет интерес схожий характер динамики кальция и магния во всех исследуемых группах. Для данных показателей, согласно полученным данным, наличие иммобилизационного остеопороза и алмазоподобных покрытий не вызывало изменений динамики, а вот экспозиция спицы в кости с 60-х суток имела значимое влияние.

Полученные результаты динамики фосфата согласуются и дополняют ранее полученные данные [5], а динамика кальция и магния в группах с ИОП без покрытия и без ИОП, отличается.

Список литературы:

1.Ганжа А.А., Гюльназарова С.В. О возможности предупреждения расшатывания имплантатов при остеосинтезе в условиях остеопороза// Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6.

2.Гюльназарова С.В. Морфоструктурные изменения костной ткани в условиях применения металлофиксаторов на фоне иммобилизационного остеопороза / С.В. Гюльназарова, И.П. Кудрявцева, А.А. Ганжа // Фундаментальные исследования. – 2014. – №7. – С. 468-472.

3.Гюльназарова С.В., Кудрявцева И.П., Кучиев А.Ю., Журавлева В.Е. Влияние гипербарической оксигенации на ремоделирование костной ткани при иммобилизационном остеопорозе // Гипербарическая физиология и медицина. 2004. № 3. С. 5.

4.Побел Е. А. Перелом — фактор риска развития и прогрессирования остеопении и остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 2013. №3.

5.Трифонова Е.Б., Ганжа А.А., Гюльназарова С.В., Бурматова А.Ю. Особенности маркеров минерального обмена при имплантации спиц в остеопоротически перестроенную костную ткань// Фундаментальные исследования. – 2014. – № 6-7. – С. 1428-1431.

УДК 575.1:577.213

**Быстрых С. А., Прощенко Д. А.
МЕТОДЫ РЕДАКТИРОВАНИЯ ГЕНОМА**

Кафедра медицинской биологии и генетики
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Bystrykh S. A., Proshenko D. A.
GENOME EDITING METHODS**

Department of medical biology and genetics
Ural State Medical University
Ekaterinburg, Russian Federation

E-mail: batatatat@mail.ru

Аннотация. С успехами учёных в области геной инженерии и биологии связано появление в конце XX века методов редактирования генома, которые позволили эффективнее и быстрее лечить широкий спектр заболеваний: генетических, инфекционных и онкологических. Эти методы позволяют человеку заботиться как о своём здоровье, так и о животных, растениях. Кроме того, методы редактирования генома позволяют в сжатые сроки создавать животных с измененным генотипом, что улучшает животноводческий комплекс.

Annotation. The success of scientists in the field of genetic engineering and biology associated with the emergence at the end of the XX century methods of editing the genome, which allowed more efficient, fast and convenient to treat a wide range of diseases from genetic to acquired, from infectious to cancer. These methods allow a person to take care of his health, as well as animals and plants. In addition, genome editing techniques allow the creation of animals with a modified genotype in a short time, which improves the livestock complex.

Ключевые слова: ген, мутация, редактирование генома, нейродегенеративные заболевания, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (ИПСК), ZFN, TALEN, CRISPR/Cas9.

Key words: Gen, mutation, genome editing, neurodegenerative diseases, induced pluripotent stem cells (IPSCS), ZFN, TALEN, CRISPR/Cas9.