

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(34)
2025 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в

Перечень научных изданий
Республики Беларусь
для опубликования
диссертационных исследований
по медицинской
и биологической
отраслям науки
(31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 16.06.25
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 120 экз.
Усл. печ. л. 11,5. Уч.-изд. л. 7,16.
Зак. 191.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в
КУП «Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., профессор)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора),
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н.,
профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н., доцент), Н.Г. Власова (д.б.н.,
профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент),
И.В. Веялкин (к.б.н., доцент), Н.Н. Веялкина (к.б.н., отв.
секретарь), А.В. Воропаева (к.б.н., доцент), Д.И. Гавриленко
(к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., доцент), А.В. Жарикова (к.м.н.),
С.В. Зыблева (д.м.н., доцент), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор),
А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызиков (д.м.н., профессор),
А.В. Макарович (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор),
В.М. Мицура (д.м.н., профессор), Я.А. Навменова (к.м.н.,
доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н.,
профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица
(к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент),
И.П. Ромашевская (к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.),
А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор),
И.О. Стома (д.м.н., профессор), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент),
Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова
(д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н.,
профессор, Санкт-Петербург), Е.Л. Богдан (Минск),
Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва),
А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н.,
академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), К.В. Котенко
(д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор,
Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., профессор, Пинск),
Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.А. Пиневич (Минск),
В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.А. Усс
(д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор,
Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Корректор

Н.Н. Юрченко

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2025

№ 2(34)

2025

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи**Reviews and problem articles****М.Ю. Юркевич, Ж.А. Ибрагимова****M.Yu. Yurkevich, J.A. Ibragimova**

Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и его роль в нейробиологических процессах

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its role in neurobiological processes

5

Медико-биологические проблемы**Medical-biological problems****Н.Г. Власова, К.Н. Буздалкин, Л.Н. Эвентова, А.Н. Матарас, Г.Н. Евтушкова****N.G. Vlasova, C.N. Bouzdalkin, L.N. Eventova, A.N. Mataras, G.N. Yevtushkova**

Прогноз индивидуализированных накопленных доз внутреннего облучения

Prediction of individualized accumulated doses of internal radiation

14

Е.А. Примакова, С.И. Кривенко, Е.А. Назарова, А.А. Сыманович, Е.Г. Юркина, А.А. Гомон, Н.И. Дедюля, Н.Ф. Миланович, С.В. Коротков**E.A. Prymakova, S.I. Krivenko, E.A. Nazarova, A.A. Symanovich, E.G. Yurkina, A.A. Gomon, N.I. Dedyulya, N.F. Milanovich, S.V. Korotkov**

Роль растворимых факторов в МСК-опосредованной иммунорегуляции

The role of soluble factors in MSC-mediated immunoregulation

21

Клиническая медицина**Clinical medicine****В.И. Бронский, С.В. Толканец, К.В. Бронская, Е.Н. Гаврилюк****V.I. Bronsky, S.V. Tolkanets, K.V. Bronskaya, E.N. Gavrilyuk**

Диссомния в структуре постковидного синдрома

Dyssomnia in the structure of post-covid syndrome

27

Д.А. Евсеенко, Н.В. Чуешова, Н.Н. Веялкина, З.А. Дундаров**D.A. Evseenko, N.V. Chueshova, N.N. Vejalkina, Z.A. Dundarov**

Формула расчёта индекса окислительного стресса у пациентов с циррозом печени и острой кровопотерей

Formula for calculating oxidative stress index in patients with liver cirrhosis and acute blood loss

35

Л.А. Кобылко, Н.В. Галиновская, Г.Е. Литвинов**L.A. Kabyłka, N.V. Halinouskaya, H.E. Litvinau**

Факторы, влияющие на выраженность болевого синдрома и качество жизни у пациентов после реваскуляризации миокарда с болями в нижней части спины

Factors influencing the severity of pain syndrome and quality of life in patients after myocardial revascularization with low back pain

43

Ю.К. Куликович, А.А. Лызиков, М.Л. Каплан, Д.Б. Куликович**Yu.K. Kulikovich, A.A. Lyzikov, M.L. Kaplan, D.B. Kulikovich**

Отдалённые результаты открытых реконструктивных вмешательств на артериях бедренно-подколенного сегмента

Long-term results of open reconstructive interventions on the arteries of the femoropopliteal segment

51

**В.Н. Мартинков, Д.К. Новик, А.Е. Силин,
Ю.И. Ярец, И.Б. Тропашко, Д.А. Близин,
О.В. Мурыхева, К.В. Бронская, И.Г. Мацак**

Взаимосвязь сывороточного
С-реактивного белка с клинико-лабо-
раторными характеристиками пациен-
тов с истинной полицитемией

58

**Ж.Н. Медведева, А.С. Подгорная,
Ю.А. Лызикова**

Исход оперативного вмешательства
у пациенток с миомой матки в ГУ
«РНПЦ радиационной медицины и
экологии человека»

65

Th.H. Nguyen, D.S. Nguyen, M.Th. Nguyen

The status of worker's mental health
disorder in manufacture enterprises of
Vietnam

71

Обмен опытом

**А.Ю. Захарко, А.С. Подгорная, О.В. Му-
рашко, Н.Н. Лакотко**

Нитевые технологии в эстетической
гинекологии

78

**Э.А. Повелица, А.С. Князюк, О.В. Пархо-
менко, А.М. Шестерня, М.Ю. Жандаров**

Пенэктомия — как исход хроническо-
го гнойного язвенно-некротического
баланокавернита

88

**V.N. Martinkov, D.K. Novik, A.E. Silin,
Yu.I. Yarets, Y.B. Tropashko, D.A. Blizin,
O.V. Murychava, K.V. Bronskaya, I.G. Matsak**

Association between serum C-reactive
protein levels and clinical and labora-
tory characteristics of patients with poly-
cythemia vera

**Zh.N. Medvedeva, A.S. Podgornaya,
Yu.A. Lyzikova**

Outcome of surgical intervention in pa-
tients with uterine fibroids in the SI «Re-
publican research center for radiation
medicine and human ecology»

T.X. Нгуен, Д.С. Нгуен, М.Т. Нгуен

Состояние расстройств психического
здоровья у рабочих производственных
предприятий Вьетнама

Experience exchange

**A.Yu. Zakharko, A.S. Podgornaya, O.V. Mu-
rashko, N.N. Lakotko**

Thread technologies in aesthetic gy-
necology

**E.A. Povelitsa, A.S. Kniaziuk, O.V. Par-
chomenko, A.M. Shesternja, M.J. Zhandarau**

Penectomy as an outcome of chronic
purulent ulcerative-necrotic balano-
cavernitis

УДК 616.155.11-097:577.1

DOI: 10.58708/2074-2088.2025-2(34)-21-26

Е.А. Примакова, С.И. Кривенко,
Е.А. Назарова, А.А. Сыманович,
Е.Г. Юркина, А.А. Гомон, Н.И. Дедюля,
Н.Ф. Миланович, С.В. Коротков

РОЛЬ РАСТВОРИМЫХ ФАКТОРОВ В МСК-ОПОСРЕДОВАННОЙ ИММУНОРЕГУЛЯЦИИ

ГУ «Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Беларусь

Известно, что иммуномодулирующие функции мезенхимальных стволовых клеток (МСК) реализуются с помощью сложной взаимозависимой иммунорегуляторной сети. В последнее время всё чаще исследователи ведут поиск растворимых факторов и молекул, секретируемых в иммунопривелигированных органах и тканях и позволяющих избежать иммунного ответа. Такими молекулами могут выступать галектин-1 и HLA-G, которые, экспрессируясь на трофобласте, обеспечивают развитие иммунотолерантности.

Целью данного исследования явился сравнительный анализ продукции растворимых молекул HLA-G и галектина-1, а также интерлейкина-10 интактными мезенхимальными стволовыми клетками и при их совместном культивировании с лимфоцитами периферической крови реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

В результате исследования установлено, что для высвобождения растворимой формы HLA-G и, следовательно, реализации иммуномодулирующих свойств МСК, необходимо взаимодействие между МСК и лимфоцитами периферической крови. В то же время межклеточное взаимодействие МСК и лимфоцитов не способствовало усилению продукции галектина-1, основной вклад в продукцию которого в совместных культурах вносили именно МСК. Уровень продукции растворимой молекулы HLA-G зависел от концентрации ИЛ-10 в культуре. Выявленные закономерности указывают на то, что выбор биомедицинского клеточного продукта на основе МСК должен осуществляться с учётом продукции растворимых факторов, характеризующих их иммунорегуляторный потенциал, что в конечном итоге может повысить эффективность клеточной терапии.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, растворимые факторы, молекула HLA-G, галектин-1, интерлейкин-10

Введение

Благодаря своим иммуномодулирующим свойствам мезенхимальные стволовые клетки (МСК) находят широкое применение в терапии различных иммунопатологических состояний, в том числе при стероид-резистентной реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Иммуномодулирующее действие МСК реализуется не только посредством клеточных контактов, но и за счёт выделяемых ими экзосом, содержащих различные растворимые факторы [1, 2].

В литературе имеются сведения о вовлечённости таких растворимых молекул,

как интерлейкин-10 (ИЛ-10), индолеамин-2,3-диоксигеназа (IDO), простагландин E2 (PGE2), трансформирующий фактор роста β (TGF- β), фактор роста гепатоцитов (HGF) и оксид азота (NO) в МСК-опосредованную Т-клеточную супрессию [3].

Однако не совсем ясно, являются ли вышеупомянутые факторы основными медиаторами, участвующими в подавлении функции Т-лимфоцитов. Так, например, добавление ингибитора IDO или нейтрализующих моноклональных антител к ИЛ-10, TGF- β и HGF в смешанные культуры лимфоцитов не влияет на иммунорегуля-

торные способности МСК [4], что позволяет предположить наличие «избыточности» в механизмах МСК-опосредованной иммуносупрессии или же существование других иммунодоминантных механизмов.

Поиск других механизмов, характеризующих иммунорегуляторный потенциал МСК, обратил взгляд исследователей на некоторые белки и молекулы, секретируемые в иммунопривелигированных органах и тканях. Такими белками являются уже вышеупомянутые PGE2, ИЛ-10, IDO, а также галектины-1, -3 и HLA-G [5, 6]. Экспрессируясь на трофобласте, все эти растворимые факторы защищают плод во время беременности от атаки иммунной системы матери, обеспечивая развитие иммуноtolерантности.

Особую роль в этом процессе играют галектины-1, -3 и молекула HLA-G, которые также экспрессируются на МСК. Вероятно, данные молекулы вносят вклад в иммунопривелигированность МСК, позволяя этим клеткам избегать иммунного ответа.

Молекулы HLA-G могут оказывать ингибирующее действие на все иммунные клетки, в том числе индуцировать апоптоз CD8⁺ Т-клеток [7], арест Т- и В-лимфоцитов в фазе G0/G1 клеточного цикла, способствовать образованию регуляторных Т-клеток и незрелых дендритных клеток, экспрессирующих ИЛ-10 [8].

Галектин-1, являясь фактором кооперации иммунокомпетентных клеток, способен модулировать многие иммунные реакции. Данный лектин индуцирует созревание дендритных клеток с толерогенным фенотипом, является важным индуктором Т-регуляторных клеток, и играет важную роль в поляризации иммунного ответа, сдвигая баланс в сторону цитокинов Т-хелперов 2 типа [9]. Доклиническое исследование, проведенное на мышинной модели острой РТПХ, показало, что рекомбинантный галектин-1 может повысить выживаемость животных с 3 до 68% [10]. Исходя из вышеизложенного можно предположить, что человеческий галектин-1 немаловажен в проявлении клинических эффектов МСК в терапии РТПХ.

Целью данного исследования явился сравнительный анализ продукции растворимых молекул HLA-G и галектина-1, а также интерлейкина-10 интактными МСК и при их совместном культивировании с лимфоцитами периферической крови реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоГСК).

Материал и методы исследования

Материалом исследования послужили культуры мезенхимальных стволовых клеток человека (n=29), лимфоциты реципиентов аллоГСК, находящихся на стационарном лечении в отделении трансплантации костного мозга на базе ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (n=11), совместные культуры МСК и лимфоцитов реципиентов аллоГСК (n=24).

Выделение лимфоцитов периферической крови проводили по общепринятой методике [11] — на градиенте плотности Ficoll-Paque (Sigma-Aldrich, Германия) ($\rho=1,077$). После этого клетки в стерильном культуральном флаконе для суспензионных культур с газопроницаемой крышкой в среде DMEM-LG (Gibco, Великобритания), содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Gibco, Великобритания), 1% L-глутамин (Gibco, Великобритания) и 1% пенициллина-стрептомицина (Gibco, Великобритания) помещали в CO₂-инкубатор (37°C, 5% CO₂, 90% влажность) на 72–96 часов.

Выделение МСК из жировой ткани проводили по разработанному ранее модифицированному протоколу [12].

Для постановки совместной культуры (n=24) МСК высевали в лунки 24-луночных планшетов в концентрации 5000 клеток/см². На 3–4 сутки в те же лунки вносили лимфоциты, выделенные из крови реципиентов аллоГСК, по 500 000 клеток в лунку. Сокультивирование проводили в течение 3 суток в среде DMEM-LG с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (Gibco, Великобритания), 1% L-глутамин (Gibco, Великобритания) и 1% пенициллина-стреп-

томицина (Gibco, Великобритания). Контролем служили нестимулированные лимфоциты тех же пациентов, культивированные в отсутствии МСК. Все эксперименты были поставлены в 2–3 повторах.

Определение в супернатантах клеточных культур (МСК, лимфоциты, совместные культуры МСК с лимфоцитами) молекулы HLA-G и галектина-1 проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов Cloud-Clone Corp. (США) и Elabscience (Китай), уровня интерлейкина-10 — методом мультиплексного анализа на приборе Luminex 200.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA (Version 6.0, StatSoft Inc.) для медико-биологических исследований и Microsoft Excel с помощью непараметрических методов статистического анализа с использованием критерия Манна — Уитни. Средние величины представлены в виде медианы с диапазоном (25–75 процентилей). Корреляционная связь оценивалась с помощью теста корреляции по Спирмену. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Для анализа продукции молекулы HLA-G все образцы супернатантов клеточных культур ($n=64$) были разделены на 3 группы: 1) супернатанты культур лимфоцитов реципиентов аллоГСК ($n=11$); 2) супернатанты культур МСК ($n=29$); 3) супернатанты совместных культур лимфоцитов реципиентов аллоГСК на подложке из МСК ($n=24$). Культивирование проходило в течение 72 часов.

Сравнительный анализ продукции данной иммунорегуляторной молекулы показал статистически значимые различия ($p < 0,0001$) уровня HLA-G в супернатантах клеточных культур МСК (0 (0; 0,28) нг/мл; $n=29$) и культур лимфоцитов реципиентов аллоГСК на подложке из МСК (0,573 (0; 13,11) нг/мл; $n=24$). При этом наиболее высокие значения продукции HLA-G наблюдались в совместных культурах (рисунок 1).

При этом интактные лимфоциты продуцировали следовые количества HLA-G — 0,07 [0; 0,41] нг/мл ($n=11$). Вероятно, основной вклад в продукцию HLA-G вносили МСК, однако данный эффект реализовался лишь в присутствии лимфоцитов.

Полученные данные позволяют предположить, что для высвобождения растворимой формы HLA-G и, следовательно, реализации иммуномодулирующих свойств МСК необходим контакт между МСК и лимфоцитами периферической крови.

Полученные в ходе исследования данные не согласуются с ранее опубликованными Nasef и соавт., в которых приводятся сведения о незначительном, статистически незначимом ($p=0,89$) повышении уровня HLA-G в супернатантах культур МСК/смешанная культура лимфоцитов по сравнению с культурами МСК. В то же время, сами культуры МСК в исследовании данных авторов секретируют значительное количество HLA-G ($38,7 \pm 5,2$ нг/мл) [13]. В работе же Rizzo и соавт. показано, что интактные МСК, а также МСК, стимулированные фитогемагглютинином, не секретируют детектируемое количество HLA-G [14]. Различные авторы сообщают о столь противоречивых данных, вероятно, из-за того, что большинство исследова-

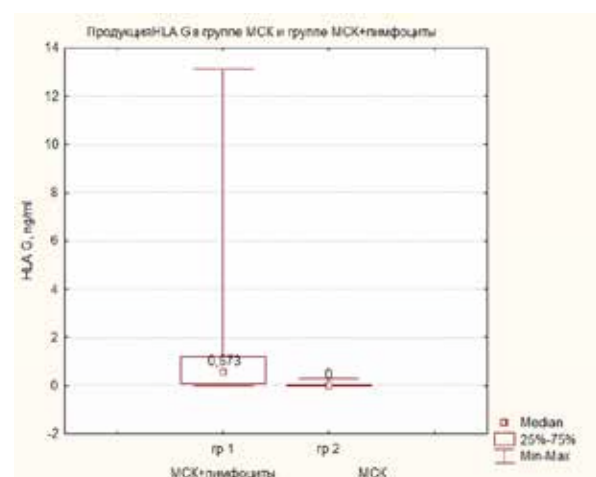


Рисунок 1 — Уровень продукции HLA-G в супернатантах культур МСК и лимфоцитов периферической крови реципиентов алло ГСК на подложке из МСК

ний, касающихся иммуномодулирующих функций МСК, выполнено с применением лимфоцитов здоровых доноров [15], что не отражает реальной картины происходящего при иммунопатологических состояниях, требующих применения клеточной терапии (в частности — РТПХ).

В нашем исследовании в группе МСК только 2 культуры из 29 характеризовались отличными от нуля уровнями продукции HLA-G, составляя 0,12 нг/мл и 0,28 нг/мл соответственно.

Данные культуры были выбраны как наиболее перспективные по иммуномодулирующим свойствам для постановки совместных культур с лимфоцитами реципиентов с клиническими проявлениями оРТПХ и без признаков РТПХ с зафиксированной отстройкой кроветворения. В обеих культурах отмечался рост уровня HLA-G, причём прирост был прямо пропорционален исходной концентрации и отличался от неё в 5 раз в случае реципиента с оРТПХ (0,6 нг/мл и 1,2 нг/мл соответственно) и в 2 раза — в случае реципиента без признаков РТПХ (0,28 нг/мл и 0,63 нг/мл соответственно).

Уровень продукции ИЛ-10 в совместных культурах, содержащих МСК с изначально высоким уровнем HLA-G, был одним из самых высоких в своей группе (медиана в группе совместных культур — 1,87 (0,73; 20,8) пг/мл при $n=19$). Можно отметить также более высокую продукцию данного цитокина в совместных культурах, содержащих лимфоциты реципиента с оРТПХ (19,2 пг/мл и 15,9 пг/мл) по сравнению с культурами, содержащими лимфоциты реципиента без признаков РТПХ (7,3 и 5,7 пг/мл соответственно).

При оценке связи между уровнем ИЛ-10 и продукцией иммунорегуляторной молекулы HLA-G была выявлена статистически значимая умеренная положительная корреляционная связь между продукцией данных молекул ($R=0,55$; $p=0,0016$ при $n=30$).

Из литературных источников известно, что не только HLA-G, но и ИЛ-10 играет роль в МСК-опосредованной иммуносупрессии. ИЛ-10 необходим для HLA-G-

зависимой индукции Т-регуляторных и дендритных клеток. Несмотря на отсутствие данных, указывающих на молекулярный путь, связывающий HLA-G и ИЛ-10, полученные в данном исследовании результаты наводят на мысль о том, что обе эти молекулы могут действовать синергично.

Для анализа продукции молекулы галектин-1 все образцы супернатантов клеточных культур ($n=33$) были разделены на 3 группы: 1) супернатанты культур лимфоцитов реципиентов аллоГСК ($n=9$); 2) супернатанты культур МСК ($n=10$); 3) супернатанты совместных культур лимфоцитов реципиентов аллоГСК на подложке из МСК ($n=14$). Культивирование проходило в течение 72 часов.

При оценке уровня продукции галектина-1 в супернатантах культур МСК ($n=10$) во всех культурах отмечались высокие уровни продукции данной растворимой молекулы — 44,74 (33,96; 49,04) нг/мл. В культурах лимфоцитов реципиентов аллоГСК ($n=9$) уровни продукции данной молекулы сильно варьировали — 9,6 (1,65; 45,99) нг/мл, что, вероятно, обусловлено различной степенью активации последних, так как галектин-1 может продуцироваться также и активированными лимфоцитами.

Присутствие лимфоцитов не влияло на продукцию этого растворимого фактора в совместных культурах с МСК ($n=14$), в которых регистрировались высокие уровни галектина-1, — 43,5 (35,8; 48,75) нг/мл (рисунок 2).

Продукция галектина-1 в супернатантах совместных культур МСК и лимфоцитов реципиентов аллоГСК — 43,5 (35,8; 48,75) нг/мл, $n=14$, была статистически значимо выше ($p=0,0008$) таковой в культурах лимфоцитов реципиентов аллоГСК — 9,6 (1,65; 45,99) нг/мл, $n=10$.

Также статистически значимые различия были выявлены ($p=0,002$) в группах лимфоцитов ($n=10$) и МСК ($n=9$). Основной вклад в продукцию галектина-1 в совместных культурах, вероятно, вносили именно МСК, а межклеточное взаимодействие МСК и лимфоцитов не способствовало усилению продукции данной растворимой молекулы в отличие от HLA-G.

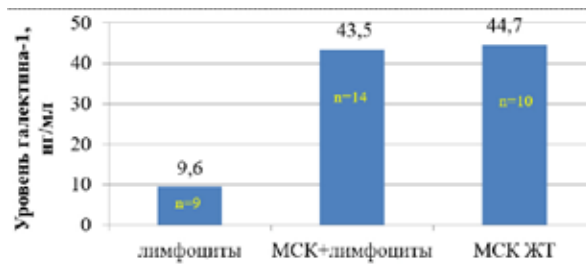


Рисунок 2 — Сравнительная характеристика продукции галектина-1 в супернатантах клеточных культур (данные представлены медианой)

При оценке зависимости продукции галектина-1 от уровня HLA-G в супернатантах клеточных культур не было выявлено статистически достоверной корреляционной связи ($R = -0,11$; $p = 0,52$, $n = 35$) между уровнями данных растворимых факторов.

Заключение

В ходе исследования было установлено, что для высвобождения растворимой формы HLA-G и, следовательно, реализации иммуномодулирующих свойств МСК, необходимо взаимодействие между МСК и лимфоцитами периферической крови. Продукция растворимой молекулы HLA-G зависит от уровня ИЛ-10 в культуре.

МСК характеризуются высоким уровнем продукции иммуnoreгуляторной молекулы галектин-1. Основной вклад в продукцию галектина-1 в совместных культурах, вероятно, вносят именно МСК, а межклеточное взаимодействие МСК и лимфоцитов не способствует усилению продукции данной молекулы в отличие от HLA-G. Уровень галектина-1 не зависит от уровня HLA-G в супернатантах клеточных культур ($R = -0,11$; $p = 0,52$, $n = 35$).

Применение в клинической практике биомедицинских клеточных продуктов на основе МСК с более высокими уровнями HLA-G и ИЛ-10, характеризующими их иммуnoreгуляторный потенциал, может повысить эффективность клеточной терапии.

Библиографический список

1. Exosomes originating from MSCs stimulated with TGF- β and IFN- γ promote Treg differentiation /

Q. Zhang, L. Fu, Y. Liang [et al.] // J Cell Physiol. – 2018. – Vol. 233, № 9. – P. 6832–6840.

2. Immunoregulatory effects of Mesenchymal Stem Cell-derived Extracellular Vesicles on T lymphocytes / A. Del Fattore, R. Luciano, L. Pascucci [et al.] // Cell Transplant. – 2015. – Vol. 24, №12. – P. 2615–2627.

3. Aggarwal, S. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses / S. Aggarwal, M.F. Pittenger // Blood. – 2005. – Vol. 105. – P. 1815–1822.

4. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide / G. Ren, L. Zhang, X. Zhao [et al.] // Cell Stem Cell. – 2008. – Vol. 2. – P. 141–150.

5. Hammer, A. Immunological regulation of trophoblast invasion / A. Hammer // J Reprod Immunol. – 2011. – Vol. 90. – P. 21–28.

6. Sioud, M. New Insights into Mesenchymal Stromal Cell-Mediated T-Cell Suppression Through Galectins / M. Sioud // Scandinavian Journal of Immunology. – 2011. – Vol. 73. – P. 79–84.

7. Cutting edge: Soluble HLA-G1 triggers CD95/CD95 ligand-mediated apoptosis in activated CD8+ cells by interacting with CD8 / S. Fournel, M. Aguerre-Girr, X. Huc [et al.] // J Immunol. – 2000. – Vol. 164. – P. 6100–6104.

8. Differentiation of type 1 T regulatory cells (Tr1) by tolerogenic DC-10 requires the IL-10 dependent ILT4/HLA-G pathway / S. Gregori, D. Tomasoni, V. Pacciani [et al.] // Blood. – 2010. – Vol. 116. – P. 935–944.

9. Галектин-1: роль в формировании особенностей врождённого и приобретённого иммунитета / В.Д. Якушина, О.А. Васильева, Н.В. Рязанцева [и др.] Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, №1-2. – С. 21-32.

10. Amelioration of graft versus host disease by galectin-1 / L.G. Baum, D.P. Blackall, S. Arias-Magallano [et al.] // Clin Immunol. – 2003. – Vol. 109. – P. 295–307.

11. Boyum, A. Separation of blood leukocytes, granulocytes and lymphocytes / A. Boyum // Tissue antigens. – 1974. – Vol. 4. – P. 269–274.

12. Патент ВУ 18051, МПК C12N 5/0775. Способ выделения мезенхимальных стволовых клеток: № 20101863: заявлено 21.12.2010; опубл. 28.02.2014 / С.И. Кривенко, Е.С. Бузук, Н.И. Дедюля, Е.А. Селезнева, А.А. Коритко, Е.А. Назарова; заявители: ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий», УЗ «9-я городская клиническая больница». – 6 с.

13. Immunosuppressive effects of mesenchymal stem cells: Involvement of HLA-G / A. Nasef, N. Mathieu, A. Chapel [et al.] // Transplantation. – 2007. – Vol. 84. – P. 231–237.

14. A functional role for soluble HLA-G antigens in immune modulation mediated by mesenchymal stromal cells / R. Rizzo, D. Campioni, M. Stignani // Cytotherapy. – 2008. – Vol. 10, №4. – P. 364–375.

15. The Quality Control of Mesenchymal Stromal Cells by in Vitro Testing of Their Immunomodulatory Effect on Allogeneic Lymphocytes / D. Lysák, L. Koutová, M. Holubová [et al.] // *Folia Biologica*. – 2016. – Vol. 62. – P. 120-130.

**E.A. Prymakova, S.I. Krivenko, E.A. Nazarova, A.A. Symanovich, E.G. Yurkina,
A.A. Gomon, N.I. Dedyulya, N.F. Milanovich, S.V. Korotkov**

**THE ROLE OF SOLUBLE FACTORS IN
MSC-MEDIATED IMMUNOREGULATION**

It is known that the immunomodulatory functions of mesenchymal stem cells (MSCs) are realized through interdependent immunoregulatory network. Recently, researchers have increasingly been searching for soluble factors and molecules secreted in immunoprivileged organs and tissues and allowing to avoid the immune response. Such molecules can be galectin-1 and HLA-G, which expressed on the trophoblast and ensure the development of immunotolerance.

The objective of this study was a comparative analysis of the production of soluble HLA-G and galectin-1 molecules, as well as interleukin-10 by intact mesenchymal stem cells and during their co-cultivation with peripheral blood lymphocytes of recipients of allogeneic hematopoietic stem cells.

As a result of the study, it was found that for the release of the soluble form of HLA-G and, consequently, the implementation of the immunomodulatory properties of MSCs, interaction between MSCs and peripheral blood lymphocytes is necessary. At the same time, the intercellular interaction of MSCs and lymphocytes did not promote increased production of galectin-1, the main contribution to the production of which in mixed cultures was made by MSCs. The level of soluble HLA-G molecule depended on the concentration of IL-10 in the culture. The revealed patterns indicate that the choice of a biomedical cell product based on MSCs should be carried out taking into account the production of soluble factors characterizing their immunoregulatory potential, which can ultimately increase the effectiveness of cell therapy.

Key words: *mesenchymal stem cells, soluble factors, HLA-G molecule, galectin-1, interleukin-10*

Поступила 28.05.25