

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 3(35)
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 19.09.25
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 100 экз.
Усл. печ. л. 14,0. Уч.-изд. л. 8,05.
Зак. 260.

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), 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. Веякин (к.б.н., доцент),
Н.Н. Веякина (к.б.н., отв. секретарь), А.В. Воропаева (к.б.н.,
доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., до-
цент), 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. Лызилов (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, зам. гл. редактора), Я.Л. Навменова (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), Р.М. Тахауов (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),
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

№ 3(35)

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

Медико-биологические проблемы

И.В. Веялкин, С.Л. Ачинович, И.Л. Кравцова, И.В. Ковалев, Е.А. Никиташина, А.А. Россол, Э.А. Надыров

Разработка и валидация номограммы, прогнозирующей неблагоприятный исход рака прямой кишки у пациентов на I–III стадии заболевания

6

Н.Г. Власова, К.Н. Буздалькин, Е.К. Нилова
Прогноз доз облучения работников при возврате земель в использование

13

М.В. Линков, И.В. Веялкин, Ж.М. Козич, Е.С. Евсейчик, Н.Н. Усова

Эпидемиологическая сводка по множественной миеломе в Гомельской области и Республике Беларусь за последние 15 лет

19

Е.Г. Фомина, Е.Е. Григорьева, В.В. Зверко, А.Д. Коржеева

Сравнительный анализ экспрессии ключевых белков для инфицирования коронавирусом клеточных культур различного происхождения

27

Е.Г. Юркина, С.И. Кривенко, Е.А. Примакова, Е.А. Назарова, А.А. Сыманович, Н.И. Дедюля, И.А. Романова, Е.А. Янушевская, В.В. Смольникова, Д.Ю. Ефимов

Сравнительный анализ продукции растворимых факторов мезенхимальными стволовыми клетками плацентарно-пуповинного комплекса, жировой ткани и костного мозга

34

M. Ghaith, A.G. Sysa, E.P. Zhyvitskaya

Phenobarbital-induced CD4⁺ up-regulation predicts seizure reduction in epilepsy

42

Medical-biological problems

I.V. Veyalkin, S.L. Achinovich, I.L. Kravtsova, I.U. Kavaleu, L.A. Nikitashina, A.A. Rasol, E.A. Nadyrov

Development and validation of a nomogram predicting unfavorable outcomes in patients with stage I–III rectal cancer

N.G. Vlasova, C.N. Bouzdalkin, E.K. Nilova

Forecast of radiation doses to workers during the return of land to use

M.V. Linkou, I.V. Veyalkin, Zh.M. Kozich, K.S. Yauseichyk, N.N. Usova

Epidemiological summary of multiple myeloma in the Gomel region and the Republic of Belarus over the past 15 years

E.G. Fomina, E.E. Grigorieva, V.V. Zverko, A.D. Korzheeva

A comparative analysis of the expression of key proteins involved in the entry of coronavirus into different types of cell cultures

E.G. Yurkina, S.I. Krivenko, E.A. Primakova, E.A. Nazarova, A.A. Symanovich, N.I. Dedyulya, I.A. Romanova, E.A. Yanushevskaya, V.V. Smolnikova, D.Yu. Efimov

Comparative analysis of the production of soluble factors by mesenchymal stem cells of the placenta-umbilical cord complex, adipose tissue and bone marrow

M. Gaith, A.G. Sysa, E.P. Zhyvitskaya

Фенобарбитал-индуцированное повышение уровня CD4⁺-лимфоцитов предсказывает снижение частоты приступов при эпилепсии

Клиническая медицина**Clinical medicine**

Т.В. Бобр, О.М. Предко, И.И. Бутко
Клинический случай интравитреальной
гематомы при буллезном ретиношизисе 49

T. Bobr, O. Predko, I. Butko
A clinical case of intraretinal hematoma
in bullous retinoschisis

А.В. Доманцевич
Взаимосвязь стадии множественной
миеломы, типа остеодеструктивного
поражения и костной плазмцитомы:
взгляд лучевого диагноста 55

A. V. Domantsevich
The relationship between multiple my-
eloma stage, type of osteodestructive le-
sion, and bone plasmacytoma: a radiolo-
gist's perspective

**М.В. Белевцев, С.О. Шарапова, И.Е. Гу-
рьянова, Ю.С. Жаранкова, Е.А. По-
лякова, С.Н. Алешкевич, И.С. Сако-
вич, А.Н. Купчинская, Т.П. Володашич,
Е.Я. Скоповец, В.Р. Вертелко, П.Ю. Бо-
брик, М.Г. Шитикова, Д.А. Цеханович,
Л.В. Жерко, Т.А. Углова, А.В. Солнце-
ва, А.П. Саливончик, С.В. Зыблева,
О.М. Хурс, О.В. Прибушеня**
Регистр первичных иммунодефицитов
в Республике Беларусь: 20-летний опыт 63

**M. Belevtsev, S. Sharapova, I. Gury-
anova, Yu. Zharankova, E. Polyakova,
S. Aleshkevich, I. Sakovich, A. Kupchin-
skaya, T. Volodashchik, E. Skopovets,
V. Vertelko, P. Bobrik, M. Shitikova,
D. Tsehanovich, L. Zherko, T. Uglova,
A. Solntseva, A. Salivonchik, S. Zybleva,
O. Hurs, O. Pribushenya**
Registry of primary immunodeficiencies in
the Republic of Belarus: 20-year experience

**О.В. Пархоменко, Э.А. Повелица, А.С. Кня-
зюк, В.А. Доманцевич, А.М. Шестерня**
К вопросу реваскуляризации полового
члена и операции Virag 75

**O.V. Parhomenko, E.A. Povelitsa, A.S. Kni-
aziuk, A.V. Domantsevich, A.M. Shesternja**
On the Issue of Penile Revascularization
and the VIRAG Operation

**А.С. Подгорная, А.Ю. Захарко, О.В. Му-
рашко, В.Н. Калачев**
Синдром внутрисосудистой абсорбции
как осложнение оперативной гистероскопии 81

**A.S. Podgornaya, A.Yu. Zaharko, O.V. Mu-
rashko, V.N. Kalachev**
Intravascular absorption syndrome as a
complication of surgical hysteroscopy

А.В. Рожко, В.А. Рожко, И.Г. Савастеева
Риски клинической манифестации са-
харного диабета 2 типа у населения
трудоспособного возраста 89

A.V. Rozhko, V.A. Rozhko, I.G. Savasteeva
Risks of clinical manifestation of diabe-
tes mellitus type 2 in the working-age
population

**И.П. Ромашевская, С.А. Ходулева, А.Н. Де-
миденко, Е.Ф. Мицура, Е.В. Борисова**
Гематологические проявления парво-
вирусной В19 инфекции у детей 96

**I. Romashevskaya, S. Khoduleva, A. De-
midenko, E. Mitsura, E. Borisova**
Hematological manifestations of parvo-
virus B19 infection in children

Обмен опытом**Experience exchange**

Е.В. Родина, Д.И. Гавриленко, Н.И. Корженевская, О.А. Романива, А.П. Саливончик, Е.С. Тихонова, Л.А. Ткаченко

Место спекл-трекинг эхокардиографии в современной диагностике ишемической болезни сердца: разбор клинического случая

101

Tian-Qi He, Xu-Liang Xia, Zhi-Qiang Jiang
The Evolution of Thyroid Surgery in China: From Open Approach to Endoscopic Minimally Invasive Techniques

109

A. Rodzina, D. Haurilenka, N. Karzhaneuskaya, A. Romaniva, A. Salivontchik, K. Tsikhanava, L. Tkachenka

The place of speckle tracking echocardiography in modern diagnostics of ischemic heart disease: analysis of a clinical case

Тяньци Хэ, Сюйлян Ся, Чжицян Цзян

Эволюция хирургии щитовидной железы в Китае: от открытого доступа к эндоскопическим малоинвазивным методам

УДК [618.38:616.155.011]-018.26/.46
DOI: 10.58708/2074-2088.2025-3(35)-34-41

Е.Г. Юркина, С.И. Кривенко,
Е.А. Примакова, Е.А. Назарова,
А.А. Сыманович, Н.И. Дедюля,
И.А. Романова, Е.А. Янушевская,
В.В. Смольникова, Д.Ю. Ефимов

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОДУКЦИИ РАСТВОРИМЫХ ФАКТОРОВ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ ПЛАЦЕНТАРНО-ПУПОВИННОГО КОМПЛЕКСА, ЖИРОВОЙ ТКАНИ И КОСТНОГО МОЗГА

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

Целью данного исследования являлась оценка продукции цитокинов и факторов роста (IL-6 (interleukin-6, интерлейкин-6), HGF (hepatocyte growth factor, фактор роста гепатоцитов), NGF (nerve growth factor, фактор роста нервов), VEGF-A (vascular endothelial growth factor A, фактор роста эндотелия сосудов A), MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1), sVCAM-1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1, растворимая молекула адгезии сосудистых клеток-1), MCP-3 (monocyte chemotactic protein 3, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-3), sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1, растворимая молекула межклеточной адгезии-1), TGF β (transforming growth factor beta, трансформирующий фактор роста бета), P-selectin (P-selectin, P-селектин) и E-selectin (E-selectin, E-селектин)) в супернатантах культур мезенхимальных стволовых клеток (МСК), полученных из тканей плацентарно-пуповинного комплекса (децидуальной ткани, хориальной пластинки, ворсинок хориона, амниотической мембраны и пупочного канатика), жировой ткани и костного мозга. Установлено, что МСК, полученные из различных тканевых источников, значительно отличаются по уровням секреции продуцируемых ростовых факторов и цитокинов. Полученные результаты обосновывают выбор оптимального тканевого источника для получения биомедицинских клеточных продуктов на основе МСК человека с улучшенными целевыми свойствами для повышения регенераторного и противовоспалительного эффекта клеточной терапии.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, плацентарно-пуповинный комплекс, жировая ткань, костный мозг, растворимые факторы

Введение

МСК считаются одним из наиболее перспективных типов клеток для применения в клеточной терапии. Характеристики, которые демонстрируют высокий терапевтический потенциал МСК, включают потенциал к множественной дифференцировке, способность секретировать факторы роста, которые могут стимулировать рост клеток и восстановление тканей; функцию иммуномодуляции и иммуносупрессии; ограниченную экспрессию главного комплекса гистосовместимости II и костимулирующих молекул. МСК разного происхождения от-

личаются по секреции различных факторов роста и цитокинов, таких как HGF, TGF- β , IL-6, VEGF-A, MCP-1, MCP-3, sVCAM-1, NGF, sICAM-1, E-selectin и другие, которые играют важную роль не только в иммуномодуляции, но и в стимуляции пролиферации клеток, дифференцировки, роста и восстановления тканей [1–2].

HGF является важным фактором, который не только способствует росту клеток, морфогенезу и регенерации тканей [3], но также играет регуляторную роль в индукции толерогенных дендритных клеток и регуляторных Т-клеток [4]. МСК секретируют

VEGF-A, который играет ключевую роль в ангиогенезе (образовании новых кровеносных сосудов) и регенерации тканей. Исследования показали, что МСК могут способствовать ремоделированию сосудов и ускорять восстановление тканей за счёт увеличения продукции данного фактора роста. При определённых условиях, таких как воздействие воспалительных стимулов или взаимодействие с иммунными клетками, МСК могут продуцировать IL-6. Уровень секреции IL-6 зависит от источника изоляции МСК, условий их культивирования и микросредовых сигналов [5, 6].

В то время, как МСК продемонстрировали свою способность подавлять продукцию IL-6 иммунными клетками, такими как макрофаги и Т-клетки, посредством паракринной сигнализации и иммуномодулирующих механизмов, было также показано, что IL-6, полученный из МСК, стимулирует или модулирует активность других иммунных клеток, тем самым влияя на эндогенные уровни IL-6 [7]. Перемещение МСК в кровотоке и трансэндотелиальная миграция являются одним из важнейших этапов хоуминга. Молекулы адгезии играют важную роль в миграции МСК. Исследования с блокированием интегринов и нокаутингом генов подтвердили, что миграция МСК связана с их взаимодействием с интегринами и селектинами. МСК секретируют молекулы адгезии, включая VCAM-1 и sICAM-1 [8].

Было показано, что МСК способны мигрировать в воспалённые ткани в ответ на сигналы хемокинов и хемокиновых рецепторов, которые индуцируются при воспалительных состояниях [9]. MCP-1 участвует в миграции МСК в повреждённую ткань. Показано, что MCP-1 способствует привлечению моноцитов к месту воспаления [10]. Всё больше данных свидетельствует о том, что NGF влияет на выживаемость МСК, их дифференцировку и даже на их способность модулировать иммунную систему [11].

В настоящем исследовании представлены результаты сравнительного анализа се-

креции факторов роста и цитокинов МСК, полученных из плацентарно-пуповинного комплекса, жировой ткани и костного мозга, свидетельствующие о том, что тканевое происхождение МСК влияет на уровень продукции клетками растворимых факторов, может оказывать существенное влияние на противовоспалительный и регенераторный потенциал клеток и должно учитываться при клиническом применении.

Материал и методы исследования

Объектом исследования являлись супернатанты культур МСК, выделенных из образцов плаценты (n=21), жировой ткани (n=21) и костного мозга (n=21).

Образцы плацент получали от здоровых обследованных рожениц, которым было проведено родоразрешение методом кесарева сечения, подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Основаниями для забора плаценты являлись отрицательные результаты обследования рожениц на наличие инфекций (вирусные гепатиты, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ, сифилис, токсоплазмоз) и отсутствие онкологических заболеваний. Промежуток времени от момента забора до выделения клеток составлял не более 6 часов. МСК из децидуальной ткани, хориальной пластинки, ворсинок хориона и амниотической мембраны выделяли путём расщепления тканей раствором ферментов 0,1% коллагеназы I типа и диспазы 5 мг/мл. Из пупочного канатика клетки получали методом эксплантации механически гомогенизированных фрагментов ткани в культуральные флаконы в среде для культивирования клеток.

Жировую ткань для изоляции МСК получали в ходе операции мультиоргана забора от донора с констатированной смертью мозга и бьющимся сердцем. Выделение клеток проводили путём обработки фрагмента жировой ткани равным объёмом 0,06% раствора коллагеназы I типа с последующей нейтрализацией и отмывкой центрифугированием. Костный мозг получали от здоровых доноров гемопоэти-

ческих стволовых клеток, подписавших информированное согласие. Мононуклеарные клетки костного мозга выделяли по общепринятой методике на градиенте плотности Histopaque-1077.

Подсчёт мононуклеарных клеток проводили по стандартной методике с уксусной кислотой, подкрашенной метиленовым синим. Клеточные культуры исследовали на универсальном инвертированном микроскопе («Micros» (Австрия) и «Nikon» (Япония)) с применением методов фазового контраста. Жизнеспособность клеток определяли общепринятым методом по исключению трипанового синего. Для идентификации МСК методом проточной цитофлуориметрии использовали следующую панель моноклональных антител: CD45 PC7, CD34 APC, CD105 PE, CD90 FITC, CD13 PE, CD9 FITC, CD44 PE, CD31.

Для оценки продукции растворимых факторов использовали кондиционированную среду МСК 2-го пассажа. Определение концентрации продуктов секреции МСК проводили на анализаторе LumineX 200 мультиплексным анализом с использованием магнитных частиц в составе наборов Milliplex MAP Kit (Merck KGaA, Германия) в соответствии с инструкцией производителя.

Стерильность клеточных продуктов определяли на автоматизированном анализаторе BacT/ALERT 3D (Франция) с использованием факультативно-анаэробных сред на основе триптиказо-соевого бульона. В ходе исследования проводилось тестирование на анаэробную и аэробную флору, а также грибковые инфекции. Во всех случаях были получены отрицательные результаты.

Анализ результатов исследования проведены с использованием программы STATISTICA (Version 10, StatSoft Inc.), Microsoft Office и Microsoft Excel. Параметры распределения количественных переменных, которое было отличным от нормального, представлены медианой с 25% и 75% квартилями. Для анализа сравнения были применены непараметрические ме-

тоды: для сравнения в трёх и более группах использовали Kruskal — Wallis test, а для анализа сравнения двух независимых групп по одной количественной переменной использовали U-тест Mann — Whitney.

Результаты исследования

Ключевым механизмом реализации биологических эффектов МСК в организме является секреция различных факторов роста и цитокинов. В качестве факторов роста выступают сигнальные молекулы, регулирующие рост, пролиферацию и дифференцировку клеток. Цитокины представляют собой низкомолекулярные белки, отвечающие за коммуникацию между клетками, включая иммунный ответ. МСК из различных источников показали значительные различия в уровнях секреции продуцируемых ростовых факторов и цитокинов. В исследовании дана сравнительная оценка уровней продукции HGF, TGF- β , IL-6, VEGF-A, MCP-1, MCP-3, sVCAM-1, NGF, sICAM-1, P-selectin, и E-selectin различными популяциями МСК.

HGF — гепатоцитарный фактор роста, известный своей ролью в ангиогенезе, подавлении фиброза, клеточной пролиферации и иммуномодуляции, играет важную роль в терапевтическом потенциале МСК, особенно в регенеративной медицине. В супернатантах культур МСК, выделенных из плацентарно-пуповинного комплекса, жировой ткани и костного мозга регистрировались существенные различия между уровнями продукции HGF ($p=0,0000$, Kruskal — Wallis test). Наиболее высокие концентрации HGF определялись в образцах супернатантов культур МСК, выделенных из ворсинок хориона и хориальной пластинки, по сравнению с МСК, полученными из других тканей (рисунок 1).

Цитокины, секретируемые МСК, играют жизненно важную роль в процессе ангиогенеза, опосредованного МСК [12]. Известно, что HGF играет важную роль в регуляции процессов ангиогенеза посредством индукции экспрессии VEGF-A. Однако в нашем исследовании при оценке уровней

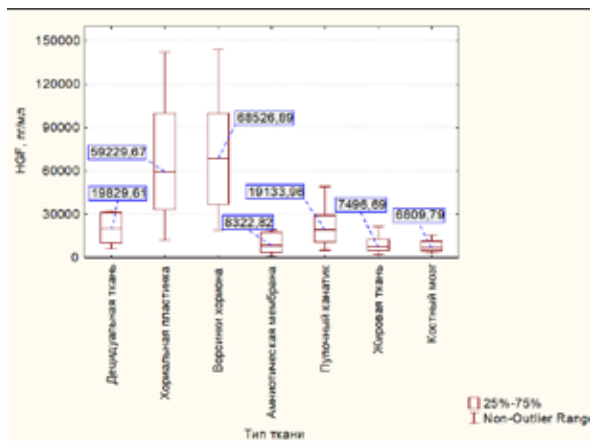


Рисунок 1 — Уровень секреции HGF в образцах супернатантов МСК, выделенных из тканей плацентарно-пуповинного комплекса, жировой ткани и костного мозга

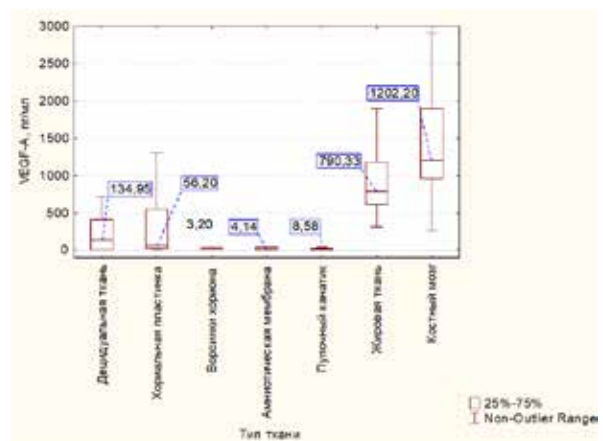


Рисунок 2 — Уровень секреции VEGF-A в образцах супернатантов МСК, выделенных из тканей плацентарно-пуповинного комплекса, жировой ткани и костного мозга

продукции VEGF-A было установлено, что наиболее высоким уровнем секреции данного фактора роста характеризовались МСК из костного мозга и жировой ткани, а не МСК, полученные из тканей плацентарно-пуповинного комплекса человека ($p=0,0000$, Kruskal — Wallis test) (рисунок 2).

IL-6 является одним из важнейших плеiotропных цитокинов, который влияет на пролиферацию, миграцию и дифференцировку МСК, играет ключевую роль в модуляции иммунного ответа, регуляции воспаления и различных физиологических процессах в организме. В нашем исследовании наиболее высоким уровнем продукции IL-6 из тканей плацентарно-пуповинного комплекса характеризовались МСК, полученные из хориальной пластинки (3779,75 [2118,53; 10000] пг/мл), которые по данному показателю статистически значимо превосходили аналогичные показатели для МСК из детородной ткани и амниотической мембраны (1907,24 [148,48; 20928,38] пг/мл; $p=0,049$ и 1281,96 [525,84; 5623,44] пг/мл; $p=0,002$ соответственно). По уровню продукции данного цитокина МСК из хориальной пластинки также превосходили МСК костного мозга 1902,31 [1048,22; 2454,05] пг/мл ($p=0,000005$) и жировой ткани 2020,05 [449,01; 3148,42] пг/мл ($p=0,0008$). Анало-

гичные результаты получены и для МСК из ворсинок хориона, которые характеризовались высокими уровнями продукции IL-6 (3833,05 [878,82; 10143] пг/мл) и по данному показателю превосходили МСК из костного мозга и жировой ткани (1902,31 [1048,22; 2454,05] пг/мл; $p=0,002$ и 2020,05 [449,01; 3148,42]; $p=0,005$ соответственно).

sICAM-1 представляет собой циркулирующую форму межклеточной адгезионной молекулы-1, её взаимодействие с МСК имеет важное значение в реализации механизмов как воспалительного ответа, так и регенерации. При стимуляции провоспалительными медиаторами межклеточная адгезионная молекула способствует мобилизации и трансэндотелиальной миграции циркулирующих клеток в поврежденные ткани. В нашем исследовании МСК из тканей плацентарно-пуповинного комплекса по уровню продукции sICAM-1 не имели статистически значимых различий, продуцировали данную биоактивную молекулу в сопоставимых концентрациях (от 50310 [4577; 350000] пг/мл до 65492 [13750; 350000] пг/мл) за исключением МСК пупочного канатика, уровень продукции в которых был в 3 раза выше (172513 [6505; 2191988] пг/мл). В образцах супернатантов культур МСК из жировой ткани и костного мозга регистрировались низкие уровни

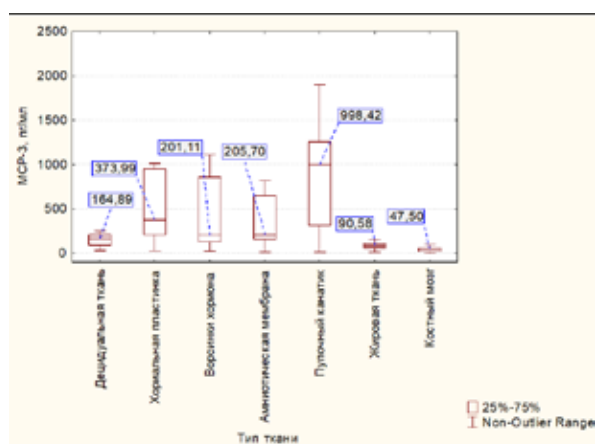


Рисунок 3 — Уровень секреции МСР-3 в образцах супернатантов МСК, выделенных из тканей плацентарно-пуповинного комплекса, жировой ткани и костного мозга

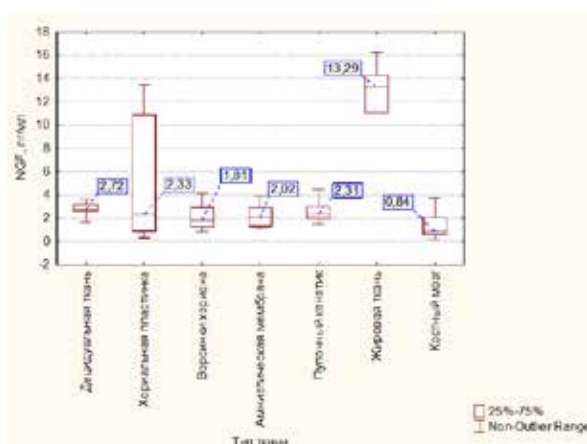


Рисунок 4 — Уровень секреции NGF в образцах супернатантов МСК, выделенных из тканей плацентарно-пуповинного комплекса, жировой ткани и костного мозга

секреции данной молекулы межклеточной адгезии (11539 [4832; 357258] пг/мл и 6817 [3928; 350000] пг/мл соответственно).

В исследовании дана оценка секреции хемокинов, которые участвуют в хоуминге МСК. МСР-3 играет роль в миграции МСК в очаг повреждения при реализации регенераторных эффектов. В нашем исследовании наиболее высокий уровень МСР-3 продуцировали МСК, полученные из пупочного канатика по сравнению с МСК из других источников, в то время как самые низкие концентрации регистрировались в супернатантах МСК из костного мозга и жировой ткани ($p=0,0000$, Kruskal — Wallis test) (рисунок 3).

Ещё одной важной сигнальной молекулой, секретлируемой МСК и играющей значительную роль в реализации их иммуномодулирующих эффектов, является МСР-1. Нами регистрировались для всех исследованных типов МСК сопоставимые значения продукции данной биоактивной молекулы, за исключением МСК из костно-

го мозга, для которых определялись наиболее низкие концентрации МСР-1 (3149,14 [2212,69; 7966,01] пг/мл) (таблица 1).

Нейротропное действие МСК является важным свойством, понимание механизмов которого представляется значимым для развития новых направлений регенеративной медицины, направленных на восстановление в первую очередь повреждённых тканей головного мозга. В нашем исследовании установлено, что МСК из жировой ткани характеризовались наиболее высоким уровнем секреции NGF по сравнению с МСК, выделенным из тканей плацентарно-пуповинного комплекса и костного мозга ($p=0,0007$, Kruskal — Wallis test) (рисунок 4).

Селектины играют ключевую роль в перемещении МСК к очагам воспаления и повреждения. В нашем исследовании показатели продукции P-selectin для МСК, выделенных из костного мозга, характеризовались самыми высокими значениями — 47467 [30352; 57670] пг/мл, в то время как в

Таблица 1 — Уровень секреции МСР-1 в культурах МСК из плацентарно-пуповинного комплекса и жировой ткани по отношению к МСК из костного мозга

Тип ткани	Уровень секреции МСР-1, пг/мл	Уровень значимости, p
Децидуальная ткань	7479,97 [753,97; 9325,49]	0,049
Амниотическая мембрана	7887,18 [539,17; 9249,06]	0,02
Хориальная пластинка	7769,88 [2311,96; 9602,10]	0,046
Пупочный канатик	8616,42 [4015,76; 10869,93]	0,0004

супернатантах культур МСК из децидуальной ткани наблюдались самые низкие значения — 32617 [29084; 49697] пг/мл ($p=0,01$).

Немаловажным фактором, участвующим в биологических процессах, включая регуляцию пролиферации клеток, дифференцировку, миграцию и продукцию внеклеточного матрикса, является TGF- β . В нашем исследовании уровни секреции E-selectin и TGF были сопоставимы для культур МСК, полученных из различных источников.

Обсуждение

Полученные нами данные согласуются с результатами исследования Du W.J. et al., которые показали, что концентрация HGF в супернатантах МСК, полученных из перинатальных тканей значительно выше (для МСК плацентарных тканей — 9466 пг/мл; пупочного канатика — 7694 пг/мл), чем в МСК, полученных из взрослых тканей (МСК из костного мозга — 119 пг/мл; МСК из жировой ткани — 1589 пг/мл) ($n=3$, $p<0,05$) [13].

Du W.J. et al. также сообщали, что МСК, полученные из ворсинок хориона, секретировали высокие концентрации sVCAM-1 и демонстрировали терапевтический ангиогенез у мышей с ишемией задних конечностей. Эти исследования указали на возможную корреляцию между более высокой экспрессией sVCAM-1 на МСК и более высокой проангиогенной активностью. Также было показано, что МСК с более высокой экспрессией sVCAM-1 обладают более выраженным паракринным эффектом [13]. В нашем исследовании МСК из хориальной пластинки и ворсинок хориона также демонстрировали более высокие уровни секреции sVCAM-1, которые составили 29491 [16543; 119806] пг/мл и 26761 [14748; 108798] пг/мл соответственно. Для культур МСК из децидуальной ткани, амниотической мембраны, пупочного канатика, жировой ткани и костного мозга концентрации молекулы клеточной адгезии были сопоставимы.

Amable et al. продемонстрировали, что МСК жировой ткани ($620,7 \pm 49,4$ пг/мл), костного мозга ($697,6 \pm 232,8$ пг/мл) и

Вартоновского студня пупочного канатика ($4001,0 \pm 1484,1$ пг/мл) секретировали высокие концентрации IL-6, однако наиболее высокий уровень продукции данного цитокина наблюдался в супернатантах МСК Вартоновского студня пупочного канатика [14]. Nasir G.A. et al. продемонстрировали, что совместное введение мышам МСК из костного мозга с IL-6 гораздо более эффективно в терапии фиброза печени, по сравнению с введением одних только МСК [15]. Исходя из полученных результатов можно предположить, что МСК, полученные из хориальной пластинки и ворсинок хориона, будут наиболее подходящими кандидатами для терапии заболеваний печени, поскольку эти клетки секретируют более высокие концентрации HGF, sVCAM-1 и IL-6.

По данным исследования Du W.J. et al. уровень секреции MCP-1 сопоставим для МСК, полученных из костного мозга и жировой ткани, что также не противоречит нашим результатам.

Amable et al. показали в своём исследовании, что МСК, изолированные из жировой ткани, секретировали более высокий уровень фактора TGF- β по сравнению с МСК из костного мозга. В нашем исследовании концентрации TGF- β были сопоставимы для культур клеток, полученных из всех исследуемых тканей, что может быть связано с условиями их культивирования [14].

По данным Du W.J. et al. концентрации VEGF в супернатантах культур МСК из костного мозга, плаценты и амниотической мембраны существенно превышали аналогичные показатели для МСК пупочного канатика [13]. В нашем исследовании МСК, изолированные из пупочного канатика, секретировали более высокий уровень VEGF-A по сравнению с МСК амниотической мембраны, однако статистически значимых различий не наблюдалось. Различия между нашими результатами и данными других исследователей может быть связано с методологическими различиями выделения и культивирования МСК.

Несмотря на наличие опубликованных исследований [9, 13, 14], сравнивающих

фенотипические и функциональные характеристики МСК различного происхождения, результаты не позволяют в полной мере охарактеризовать особенности секреции растворимых факторов в зависимости от тканевого происхождения МСК. На основании данных нашего исследования можно предположить, что МСК, выделенные из амниотической мембраны, будут стимулировать регенерацию тканей, подавляя воспаление и предотвращая иммунное отторжение после трансплантации органов. МСК из децидуальной ткани могут быть рекомендованы для лечения заболеваний солидных органов благодаря их иммуномодулирующим свойствам, а также их способности к восстановлению тканей. Преимущественная продукция таких растворимых факторов, как sICAM-1, MCP-1, MCP-3, NGF МСК пупочного канатика свидетельствует о перспективности данного типа клеток для восстановления сердечной ткани, регенерации печени и лечения неврологических заболеваний по сравнению с клетками из других источников. МСК костного мозга применяются для снижения иммуносупрессии и улучшения функции трансплантата после трансплантации, используя их противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства для повышения иммунной толерантности. МСК жировой ткани могут применяться для терапии заболеваний печени и почек, а также неврологических заболеваний.

Заключение

В данном исследовании на основании сравнительного анализа установлены существенные различия в секреции растворимых факторов МСК различного происхождения. Было показано, что МСК, выделенные из хориальной пластинки и ворсинок хориона, характеризовались наиболее высокой продукцией HGF, sVCAM-1 и IL-6, по сравнению с МСК из других источников. Также следует отметить, что клетки из плацентарно-пуповинного комплекса показали более высокие концентрации секреции MCP-1, MCP-3 и sICAM-1, в

отличие от МСК, полученных из костного мозга и жировой ткани, которые продуцировали высокие концентрации VEGF-A. Уровни секреции E-selectin и TGF были сопоставимы для культур МСК различного происхождения. Полученные данные о цитокин-продуцирующих свойствах МСК плацентарно-пуповинного комплекса, жировой ткани и костного мозга могут быть использованы в регенеративной медицине для получения биомедицинских клеточных продуктов с заданными целевыми свойствами, предназначенных для восстановления различных типов тканей организма.

Библиографический список

1. Interactions of chemokines and chemokine receptors mediate the migration of mesenchymal stem cells to the impaired site in the brain after hypoglossal nerve injury / J. Ji, B. He, S. Dheen [et al.] // *Stem Cells*. – 2004. – Vol. 22, № 3. – P. 415-427.
2. The *in vitro* migration capacity of human bone marrow mesenchymal stem cells: comparison of chemokine and growth factor chemotactic activities / A. Ponte, E. Marais, N. Gallay [et al.] // *Stem Cells*. – 2007. – Vol. 25, № 7. – P. 1737-1745.
3. Matsumoto, K. Hepatocyte growth factor (HGF) as a tissue organizer for organogenesis and regeneration / K. Matsumoto, T. Nakamura // *Biochem Biophys Res Commun*. – 1997. – Vol. 239, №3. – P. 639-644.
4. Hepatocyte growth factor inhibits CNS autoimmunity by inducing tolerogenic dendritic cells and CD25+Foxp3+ regulatory T cells / M. Benkhoucha, M. Santiago-Raber, G. Schneider [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2010. – Vol. 107, №14. – P. 6424-6429.
5. Intracellular role of IL-6 in mesenchymal stromal cell immunosuppression and proliferation / A. Dorronsoro, V. Lang, I. Ferrin [et al.] // *Sci Rep*. – 2020. – Vol. 10, №1. – P. 1-12.
6. Expression of inflammatory cytokines in mesenchymal stem cells derived from proximal humerus fractures / M. M. Viveiros, M. E. Viveiros, M. Silva [et al.] // *Stem Cell Investig*. – 2022. – Vol. 9, №3. – P. 1-18.
7. Song, N. Mesenchymal stem cell immunomodulation: mechanisms and therapeutic potential / N. Song, M. Scholtemeijer, K. Shah // *Trends Pharmacol Sci*. – 2020. – Vol. 41, №9. – P. 653-664.
8. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing / G. Chamberlain, J. Fox, B. Ashton [et al.] // *Stem Cells*. – 2007. – Vol. 25, №11. – P. 2739-2749.
9. Comparative analysis of chemokine receptor expression in mesenchymal stem cells derived from hu-

man bone marrow and adipose tissue / K. Ahmadian, A. Bahrami, M. Ebrahimi [et al.] // J Mol Neurosci. – 2011. – Vol. 44, №3. – P. 178-185.

10. Eseonu, O. Homing of mesenchymal stem cells: mechanistic or stochastic? Implications for targeted delivery in arthritis / O. Eseonu, C. De Bari // Rheumatology (Oxford). – 2015. – Vol. 54, №2. – P. 210-218.

11. Nerve growth factor (NGF) and NGF receptors in mesenchymal stem/stromal cells: Impact on potential therapies / Z. Kangkang, Y. Yu, T. Guangzhao [et al.] // Stem Cells Transl Med. – 2021. – Vol. 10, №7. – P. 1008-1020.

12. Mesenchymal stem/stromal cells as a pharmacological and therapeutic approach to accelerate angiogenesis / A. Bronckaers, P. Hilken, W. Martens

[et al.] // Pharmacol Ther. – 2014. – Vol. 143, №2. – P. 181-196.

13. Heterogeneity of proangiogenic features in mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose tissue, umbilical cord, and placenta / W. J. Du, Y. Chi, Z. X. Yang [et al.] // Stem Cell Res Ther. – 2016. – Vol. 7, №1. – Article 163.

14. Protein synthesis and secretion in human mesenchymal cells derived from bone marrow, adipose tissue and Wharton's jelly / P. R. Amable, M. V. Teixeira, R. B. Carias [et al.] // Stem Cell Res Ther. – 2014. – Vol. 5, №2. – Article 53.

15. Mesenchymal stem cells and interleukin-6 attenuate liver fibrosis in mice / G. A. Nasir, S. Mohsin, M. Khan [et al.] // J Transl Med. – 2013. – Vol 11. – Article 78.

**E.G. Yurkina, S.I. Krivenko, E.A. Primakova, E.A. Nazarova, A.A. Symanovich,
N.I. Dedyulya, I.A. Romanova, E.A. Yanushevskaya, V.V. Smolnikova, D.Yu. Efimov**

**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE PRODUCTION OF SOLUBLE
FACTORS BY MESENCHYMAL STEM CELLS OF THE PLACENTA-
UMBILICAL CORD COMPLEX, ADIPOSE TISSUE AND BONE MARROW**

Mesenchymal stem cells (MSCs) are adult multipotent cells capable of self-renewal and differentiation into various cell types. MSCs can be isolated from various sources, such as the placenta-umbilical cord complex, bone marrow, adipose tissue, etc. The aim of this study was to evaluate the production of cytokines and growth factors (IL-6, HGF, NGF, VEGF-A, MCP-1, sVCAM-1, MCP-3, BDNF, sICAM, TGF β , P-selectin and E-selectin) in the supernatants of MSC cultures obtained from placenta-umbilical cord complex tissues (decidual tissue, chorionic plate, chorionic villi, amniotic membrane and umbilical cord), adipose tissue and bone marrow. MSCs obtained from different sources showed significant differences in the levels of secretion of produced growth factors and cytokines.

Key words: *mesenchymal stem cells, placenta-umbilical cord complex, adipose tissue, bone marrow, soluble factors*

Поступила 11.08.2025