

УДК 616–004.6

**ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ КАК НОВЫЙ СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

В.Б. Огай, А.Е. Секенова

Национальный центр биотехнологии МОН РК, Нур-Султан, Казахстан

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) представляют собой гетерогенную фибробластоподобную популяцию клеток, которые могут быть выделены практически из всех тканей и органов человека, так как к костный мозг, жировая ткань, синовиальная оболочка, скелетная мышца, пупочный канатик, и т. д. [1, 2]. МСК привлекли внимание ученых и клиницистов из-за их мультилинейного дифференцировочного потенциала, низкой иммуногенности и активного участия в восстановлении и регенерации тканей после миграции в участки повреждения [3]. При стимулировании соответствующими сигналами, МСК способны дифференцироваться в ряд специализированных типов клеток, такие как адипоциты, хондроциты, остеобласты и менее часто в эндотелиальные клетки и кардиомиоциты [4]. Более того, недавние исследования показали, что МСК обладают сильными иммуносупрессивными и иммуномодулирующими свойствами, которые опосредуются как клеточными контактами, так и продуцированием различных сигнальных факторов. На основании этих уникальных свойств МСК были разработаны ряд клеточно-терапевтических подходов для лечения сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваний. Однако, несмотря на достигнутые результаты по терапевтическим эффектам МСК существует ряд вопросов, которые еще предстоит изучить. В частности это касается разработки новых стратегий повышения эффективности применения МСК в клеточной терапии различных заболеваний. Одним из таких подходов для улучшения способности МСК выживать в неблагоприятном воспалительном микроокружении и повышения их иммуномодулирующих и регенераторных свойств является прекондиционирование клеток в условиях *ex vivo* в специально разработанном окружении с различными физическими, биологическими или химическими факторами [5]. Для улучшения терапевтической эффективности МСК, были предложены различные стратегии прекондиционирования. Гипоксическая стимуляция и применение цитокинов – два основных подхода, используемых для оптимизации иммуномодулирующих свойств МСК. Например, в сравнении с интактными МСК, обработка МСК

в условиях гипоксии может значительно повысить их выживаемость и иммуносупрессирующую активность в отношении как клеток врожденного, так и приобретенного иммунитета [5]. В частности было показано, что гипоксия заметно повышала иммуносупрессивные эффекты МСК человека за счет повышения продукции IL-10 и экспрессии FasL и IDO в МСК, что приводило к супрессии пролиферации CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, а также мононуклеарных клеток периферической крови. Прекондиционирование МСК с помощью воспалительных цитокинов таких как IFN- γ , TNF- α , IL-1 β и IL-17A также существенно повышало иммуномодулирующие свойства МСК, как в условиях *in vitro*, так *in vivo* [5]. В наших исследованиях по поиску оптимальных условий прекоондиционирования МСК было показано, что по сравнению с обработкой H₂ O₂, CoCl₂ и IFN- γ , 3D сфероиды МСК и TNF- α более существенно оказывали иммуномодулирующие эффекты на дендритные клетки и Т-лимфоциты. Более того, было обнаружено, что комбинированное применение 3D сфероидов МСК и TNF- α приводит синергетическому эффекту, значительно повышая иммуносупрессивные свойства МСК. Это объясняется тем, что 3D клеточная организация обеспечивает повышение клеточных взаимодействий и имитирует физиологическое естественное микроокружение ткани. Было доказано, что культивирование МСК в виде 3D сфероидов усиливает их противовоспалительные и ангиогенные свойства, повышает их мультипотентные свойства и выживаемость клеток после трансплантации. Кроме этого было обнаружено, что кондиционная среда от 3D сфероидной культуры МСК человека более эффективно ингибировала продукцию воспалительных цитокинов TNF- α , IL-6, IL-12p40, IL-23 и CXCL2 и повышала уровень противовоспалительных цитокинов IL-1ra и IL-10 в ЛПС стимулированных макрофагах, чем кондиционная среда, полученная от монослойной культуры МСК [6]. В другом исследовании было продемонстрировано, что иммуносупрессивные эффекты 3D сфероидов МСК человека могут быть значительно усилены за счет комбинированной обработки цитокинами IFN- γ и TNF- α . В частности было выявлено, что 3D сфероиды МСК человека прекоондиционированные IFN- γ и TNF- α более сильнее подавляют продукцию TNF- α макрофагами, чем необработанные 3D сфероиды [7]. Эти перечисленные литературные данные, хорошо согласуются с нашими полученными результатами по обработке 3D сфероидов МСК компактной кости мышей рекомбинантным TNF- α , где был обнаружен наибольший иммуномодулирующий эффект, по сравнению с другими комбинациями прекоондиционирования.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что оптимальными условиями для эффективного повышения иммуномодулирующих свойств МСК является совместное применение 3D сфероидной культуры МСК и TNF- α . Считаем, что получение прекоондиционированных 3D сфероидов представляет собой уникальные возможности в улучшении терапевтического потенциала МСК и их применения в клеточной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Short B., Brouard N., Occhiodoro-Scott T., Ramakrishnan A., Simmons P.J. Mesenchymal stem cells // Arch Med Res. – 2003. – № 34 – P. 565–571.
- Hass R. et al. Different populations and sources of human mesenchymal stem cells (MSC): a comparison of adult and neonatal tissue-derived MSC // Cell Commun Signal. 2011. № 9. P. 12.
- Wang Y., Chen X., Cao W., Shi Y. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications // Nat Immunol. – 2014. – № 15 (11) – P. 1009–1016.
- Kokabu S., Lowery J.W., Jimi E. Cell fate and differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells // Stem Cells Int. – 2016. – № 2016 – P. 3753581.
- Saparov A., Ogay V., Nurgozhin T., Jumabay M., Chen W.C. Preconditioning of human mesenchymal stem cells to enhance their regulation of the immune response // Stem Cells Int. – 2016. – № 2016 – P. 3924858.
- Ylostalo J.H., Bartosh T.J., Coble K., Prockop D.J. Human mesenchymal stem/stromal cells cultured as spheroids are selfactivated to produce prostaglandin E2 that directs stimulated macrophages into an anti-inflammatory phenotype // Stem Cells. – 2012. – Vol. 30, № 10 – P. 2283–2296.
- Zimmermann J.A., Mcdevitt T.C. Pre-conditioning mesenchymal stromal cell spheroids for immunomodulatory paracrine factor secretion // Cytotherapy. – 2014. – Vol. 16, № 3 – P. 331–345.