
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 612.419.014-073

НАТАЛІЯ ГРИГОРІВНА СКОРОБОГАТОВА, НАТАЛІЯ ЄВГЕНІВНА УЗЛЕНКОВА

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

МЕЗЕНХІМАЛЬНІ СТРОМАЛЬНІ КЛІТИНИ КІСТКОВОГО МОЗКУ: БІОЛОГІЧНІ І РАДІОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проаналізовано класичні і сучасні дані стосовно біології і радіобіології мезенхімальних стромальних клітин (МСК) кісткового мозку (КМ) дорослого організму. Розглянуто дослідження радіочутливості колонієутворюючих одиниць фібробластів (КУОф), які включають мезенхімальні стовбурові клітини і їх нащадків з різним проліферативним та диференціовальним потенціалом. Показане дозозалежне зменшення кількості КУОф КМ після опромінення. Доведено існування високорадіочутливої популяції МСК з високим проліферативним потенціалом у загальному пулі стромальних клітин КМ. Насамкінець порушуються питання про необхідність поглиблення досліджень особливостей радіоушкодження цих клітин та перспективність пошуку засобів радіопротекції, спрямованих на забезпечення відновлення строми КМ як кровотворної «ніші» та збереження резерву мультіпотентних МСК КМ в опроміненому організмі.

Ключові слова: мезенхімальні стромальні клітини, колонієутворюючі одиниці фібробластів, кістковий мозок, радіочутливість.

Одним з основних питань сучасної радіобіологічної науки є вивчення регіональних стовбурових клітин та їх найближчих комітованих нащадків. У центрі уваги дослідників кістковий мозок (КМ), який містить як мінімум два типи регіональних стовбурових клітин — стовбурові кровотворні клітини (СКК) і мультіпотентні мезенхімальні стромальні клітини (МСК), що беруть участь у локальних та дистантних механізмах регуляції гемопоєзу. Підвищений інтерес до пулу МСК пов'язаний з тим, що МСК посідають центральне місце у строми КМ, здатні до експансії *ex vivo* і спрямованого диференціювання в різні типи клітин. Ці властивості МСК стали підґрунтям для ефективного використання їх у клітинній терапії при лікуванні патологічних станів у кровотворній системі [1–2], а також ушкоджень у різних органах і тканинах [3–4].

Незважаючи на те, що пул МСК активно досліджується у різних лабораторіях світу, його потенціал залишається недостатньо вивченим, особливо у радіобіологічному аспекті.

Мета даного огляду — узагальнити відомості про визначення МСК, проаналізувати класичні та сучасні уявлення з біології і радіочутливості пулу МСК КМ, а також їх роль в організмі.

РЕЗУЛЬТАТИ

Визначення і біологія МСК КМ. Відкриття МСК КМ відносять до ранніх робіт лабораторії О.Я. Фріденштейна, який вперше описав їх як мультіпотентну популяцію негемопоетичних клітин [5–7]. Однією з основних властивостей цього типу клітин була їх здатність прикріплюватися до субстрату (скло або пластик), проліферувати за умов моношарового культивування та утворювати адгезивні колонії фібробластоподібних клітин. Це дало можливість ізолювати і потім культивувати дані клітини *in vitro*, які у ранній науковій літературі отримали назву «колонієутворюючі одиниці фібробластів» (КУОф) [8, 9].

За даними класичних досліджень, колонієутворююча активність є важливою характеристикою цієї унікальної популяції мезенхімальних попередників. Було доведено, що кожна колонія фібробластоподібних клітин, незалежно від її розмірів та структури, походить з однієї клітини і виступає окремим клітинним клоном [10]. Крім того, у нормі більшість КУОф здатні до тривалої самопідтримки, а це важлива властивість стовбурових клітин, тому саме вони вважаються головними претендентами на роль мультіпотентних МСК КМ. Доведено, що до 90 % КУОф у КМ дорослого організму перебувають поза проліферативним пулом, знаходячись у фазі G_0 , але мітогенні фактори

(тромбоцитарний фактор росту, епідермальний фактор росту, основний фактор росту фібробластів, інсуліновий фактор росту I) стимулюють проліферацію цих клітин *in vitro* [11]. Завдяки їх високому проліферативному потенціалу і здатності до самопідтримки досягнуто багаторазове пасирування культур мезенхімальних клітин зі збереженням їх диплоїдного набору хромосом. Кількісні характеристики КУОф у КМ дорослого організму людини коливаються у межах 1–2 КУОф на 10 000–100 000 моноклеарних клітин [12].

За результатами класичних і сучасних досліджень у культурі встановлено неоднорідність проліферативного пулу КУОф КМ [8, 13]. При культивуванні окремих КУОф було виявлено 3 типи колоній фібробластоподібних клітин, які відрізнялися за розміром і структурою [13]. Найбільший проліферативний потенціал продемонстрували клітини, що утворювали великі колонії, у складі яких було понад 500 клітин. Реклонування цього типу колоній призводило до утворення нових, це свідчило про здатність родоначальних КУОф до самопідтримки. Попередники іншого типу формували середні колонії, які вміщували від 100 до 500 клітин, що характеризувались розсипчастим розташуванням. Частина з них також були здатні до колонієутворення при субкультивуванні. Третій тип — малі колонії (до 100 клітин) — утворювали більш зрілі мезенхімальні клітини, що не давали ріст новим КУОф при пасируванні.

Ще однією важливою характеристикою клоногенних МСК КМ, виявленою за результатами ранніх досліджень, визнана їх здатність до остеогенного диференціювання, що стало наступним етапом в отриманні

знань про біологію МСК КМ. Саме завдяки остеогенному потенціалу МСК КМ беруть участь у ремоделюванні кісткової тканини [14].

На сучасному етапі продемонстровані мультипотентні властивості МСК КМ, серед яких найбільш вивченими є остеогенне, хондрогенне і адипогенне диференціювання цих клітин [15]. У деяких лабораторіях проведені роботи з індукції *in vitro* диференціювання МСК в інших напрямках. З цього типу клітин-попередників отримано міоцити, кардіоміоцити, гепатоцити та нейрональні клітини [16–18].

Вперше кількісна оцінка диференціовального потенціалу пулу МСК КМ дана у роботі Muraglia A. зі співавт. [19]. Було встановлено, що лише 24 % клоногенних МСК із КМ пацієнтів віком до 30 років здатні до 3 видів мезенхімального диференціювання — остеогенного, хондрогенного й адипогенного; 71 % — до 2 видів диференціювання — остеогенного і хондрогенного та близько 4 % — тільки до остеогенного диференціювання. Таким чином, автори оцінили диференціовальний профіль популяції КУОф у КМ людини і показали, що тільки 1/3 досліджуваних клітин мультипотентні, й саме вони входять до стовбурового компартменту пулу МСК КМ. Загальний пул МСК КМ значно ширший за компартмент мезенхімальних стовбурових клітин. Він охоплює безпосередньо мультипотентні МСК та їх нащадків з більш обмеженими проліферативними і диференціовальними можливостями. Автори [20] запропонували теоретичну модель загального пулу МСК КМ у вигляді схеми (рис.). Згідно з нею пул МСК КМ умовно поділяється на 2 компартменти: компартмент стовбурових клітин і компартмент комітованих клітин.

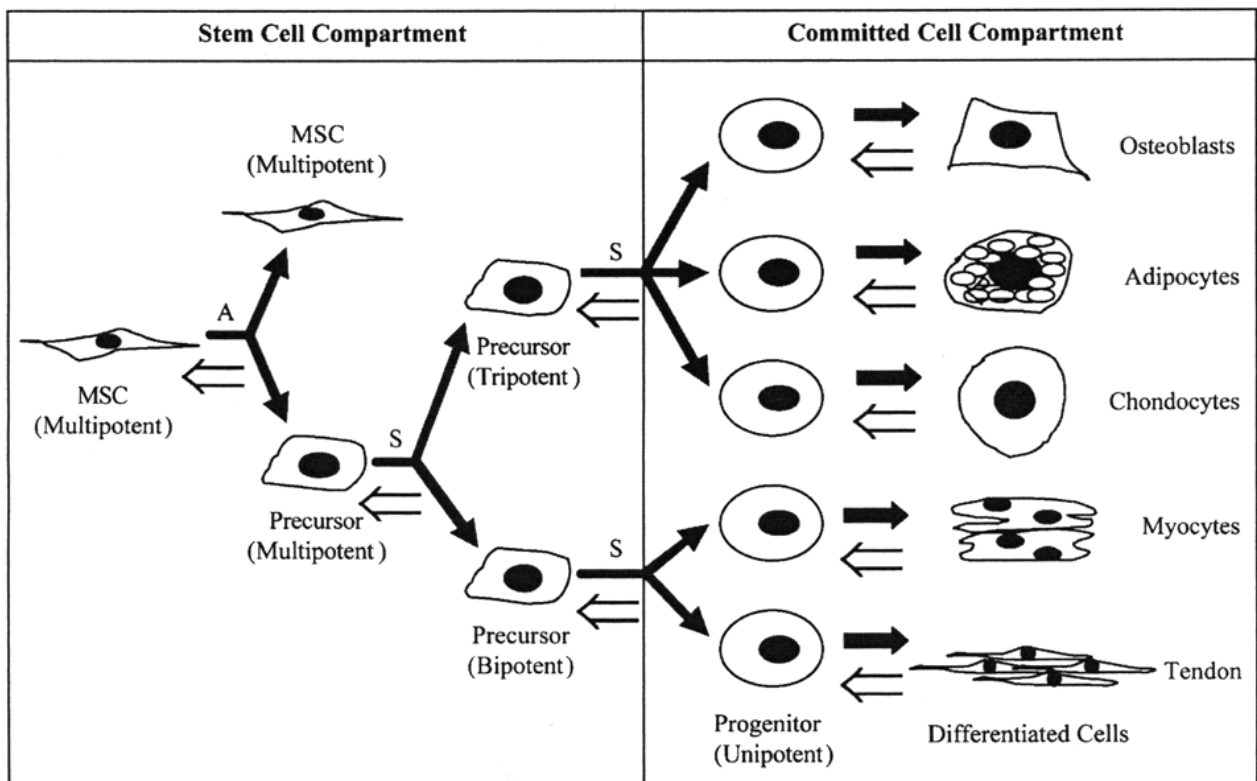


Рис. Схематична модель диференціювання пулу МСК (за D. Baksh, 2004)

Компартмент стовбурових клітин складається з мультипотентних МСК зі здатністю до проліферації за асиметричним типом і завдяки цьому до самопідтримки, а також з три- і біпотентних прогеніторних клітин-попередників. Компартмент комітованих клітин представлений уніпотентними попередниками та диференційованими мезенхімальними клітинами.

Незважаючи на велику кількість даних, до цього часу не вдалося точно ідентифікувати мезенхімальні стовбурові клітини у складі загального пулу МСК КМ. За багатьма спробами не змогли встановити суцільно специфічні характеристики імунофенотипу цих клітин. На сьогодні виявлено, що практично всі МСК, ізольовані із КМ дорослих людей і культивовані *in vitro*, експресують антигени CD29, CD44, CD49, CD73, CD105 та водночас є негативними для CD34, CD45, CD50 [11, 15, 20–21]. Вони несуть на своїй поверхні значну кількість рецепторів, що забезпечують їх взаємодію з гемопоетичними клітинами, а також міграцію і хомінг в організмі [22].

На сучасному етапі, з погляду на різнопланові характеристики МСК, що отримані у різних лабораторіях світу, Міжнародним комітетом з клітинної терапії (International Society for Cell Therapy, ISCT) сформульовані загальні мінімальні критерії для мультипотентних МСК КМ, які були визначені як пул адгезивних до пластику клітин з фібробластоподібною морфологією, що характеризуються імунофенотипом CD105+, CD73+, CD90+, CD45–, CD34–, CD14– або CD11b, CD79α– або CD19– и HLA–DR– і здатні до остеогенного, хондрогенного та адипогенного диференціювання [23–24].

Дещо пізніше фенотипічні й диференціальні характеристики мультипотентних МСК були доповнені не стільки їх адгезивними властивостями, скільки здатністю цих клітин до колонієутворення *in vitro* [25].

Головними функціями МСК КМ в організмі вважають формування кровотворного мікрооточення, створення периваскулярних ніш для СКК КМ, ініціацію і підтримку гемопоезу; регуляцію міграції СКК КМ та інших типів гемопоетичних клітин-попередників, а також імунокомпетентних клітин у КМ [25]. Показано, що в умовах культивування *in vitro* МСК КМ продукують гемопоетичні ростові фактори (гранулоцитарно-макрофагальний і макрофагальний колонієстимулюючий фактори — CFU-GM і CFU-M), інтерлейкіни (IL-1, 2, 3, 4, 6, 10, 11), фактор стовбурових клітин — SCF, фактор інгібування лейкемії — LIF, Flt-3 ліганд та інші, необхідні для функціонування гемопоетичних клітин. МСК КМ характеризуються імуномодулюючою активністю, а саме, супресують проліферацію та активність Т-лімфоцитів [26, 27], знижують прозапальну і антиген-презентуючу активність дендритних клітин [28] та цитотоксичну активність NK-кілерів [29]. Механізми імуномодулюючої дії МСК КМ до кінця не розкриті, але вважається, що істотне значення має секреція ними широкого спектра хемокінів (CCL2–CCL7, CCL20, CCL26, CX3CL1, CXCL5, CXCL8, CXCL10, CXCL11 і CXCL12), рецептори до яких експресують імунні клітини та їх

попередники [30]. Крім того, МСК КМ несуть функціональні Toll-like рецептори (TLR_s), які розпізнають патоген-асоційовані молекули [31].

Радіобіологічні дослідження МСК КМ. Другий важливий аспект у класичних та сучасних роботах присвячений радіобіологічним дослідженням МСК КМ. Відомо, що за ступенем радіаційного ураження КМ є критичною системою для життєздатності організму, у зв'язку з тим, що кровотворна тканина високорадіочутлива, особливо її незрілі бластні клітини [32, 33]. Відносно стромальних клітин КМ встановлено, що тотальне опромінення призводить до редукції пулу МСК КМ, а також зниження їх остеогенних властивостей [34].

На сьогоднішній день не існує єдиної точки зору відносно радіочутливості МСК КМ. За даними одних авторів, цей тип клітин за своєю радіочутливістю близький до СКК КМ, але ж інші автори роблять висновок про відносну радіорезистентність МСК КМ [35, 36].

За результатами класичних досліджень лабораторії О.Я. Фріденштейна, величина D_0 для клоногенних стромальних клітин КМ становила 2,0 Гр [37]. За своєю радіочутливістю ці клітини були майже у 2 рази більш радіорезистентними ніж СКК КМ. Для порівняння величина D_0 для СКК КМ дорівнювала 1,1 Гр. У радіобіологічних дослідженнях *in vitro* ними була вперше встановлена залежність «доза–ефект» для мезенхімальних попередників з КМ, які утворювали колонії у культурах. Практично повне пригнічення колонієутворення спостерігалось після опромінення клітин у дозі 6 Гр.

При тотальному опромінюванні *in vivo* тварин у дозах 1,5 і 4,0 Гр саме аналіз ефективності колонієутворення дозволив оцінити радіаційні зміни в стромі КМ. Встановлене зменшення кількості клоногенних клітин у стромі КМ відразу після опромінення узгоджувалося з величиною їх радіочутливості, визначеною при опроміненні *in vitro*, але через 6 год. кількість цих клітин збільшувалася практично вдвічі. Виявлені зміни кількості клітин неможливо було пояснити проліферацією стромальних клітин-попередників, що залишилися після опромінення, оскільки на це потрібно 18–20 год. За припущенням авторів, встановлені на цей час зміни у стромі КМ були результатом репарації потенційно летальних ушкоджень мезенхімальних клітин-попередників, що перебували у фазі G_0 [38].

Водночас встановлена радіочутливість клоногенних стромальних клітин КМ була такою, що дозволяла передбачати практичну відсутність цих клітин у КМ протягом кількох тижнів після опромінення у дозах, що викликають кістковомозковий синдром. Це було підтверджено у ранній роботі А.Г. Коноплянникова і співавт. [39], за результатами якої встановлено також, що при локальному опромінуванні у дозі 10 Гр кількість стромальних клітин-попередників відновлювалася приблизно до 70 %, але при збільшенні дози до 20 Гр їх відновлення в КМ практично не відбувалося.

У роботі [40] за методом гетеротопної трансплантації було показано дефектність строми КМ при опроміненні кінцівки миші у дозі 20 Гр, яка не регенерувала за рахунок репопуляції мезенхімальних клітин-попередників зі строми неопромінених ділянок.

У сучасних дослідженнях відзначають парадоксальний факт високої радіочутливості МСК КМ за умов їх росту в культурі, з одного боку, й водночас відносної радіорезистентності клітин строми КМ при тотальному опроміненні організму [41].

Різні автори звертали увагу на неоднорідність популяції стромальних клітин-попередників КМ за показниками кількості клітин у клонах та їх щільності росту в моношаровій культурі. За показниками радіочутливості у дослідженнях, виконаних ще на ранніх етапах, було визначено 2 типи колонієутворюючих стромальних клітин [42]. Встановлено, що популяція стромальних клітин, які формували великі колонії зі щільним ростом, відзначалася високою радіочутливістю за величиною D_0 — 1,43, а популяція клітин, що характеризувались утворенням середніх і дрібних колоній була радіорезистентною за величиною D_0 — 4,31. Ці результати підтверджують гетерогенність пулу МСК КМ і свідчать про те, що серед них присутні високорадіочутливі попередники та субпопуляції радіорезистентних клітин. Такими даними можна пояснити суперечливі факти відносно радіочутливості стромальних клітин КМ загалом. У загальному пулі МСК КМ слід розрізняти, з одного боку, радіочутливі клоногенні стромальні клітини з високим проліферативним потенціалом, які при переносі *in vivo* створюють нові ділянки кровотворного мікрооточення, і, скоріш за все, включають мезенхімальні стовбурові клітини, а з іншого — радіорезистентні комітовані й більш диференційовані нащадки клоногенних мезенхімальних клітин здатні продукувати гемопоетичні фактори. Це узгоджується зі встановленим фактом більш високої радіочутливості МСК КМ, культивованих на перших пасажах (до 5-го), тобто пулу ранніх клітин, у порівнянні з клітинами 45-го пасажу [43].

Таким чином, вважається, що у процес відновлення КМ після радіаційного впливу, насамперед, включаються збережені радіорезистентні комітовані мезенхімальні стромальні клітини-попередники і уніпотентні остеогенні клітини, тоді як стовбуровий компартмент МСК КМ, що є більш радіочутливим, потребує часу для репарації.

Одним із невирішених питань у галузі радіобіології МСК КМ залишається вплив опромінення на диференціальні властивості цих клітин. В окремих роботах показано, що при радіаційному впливі у високих дозах відбувається, з одного боку, посилення апоптозу, а з іншого — старіння МСК КМ. При цьому знижується їх здатність відповідати на стимули для остеогенного, хондрогенного і адипогенного диференціювання [44]. Встановлено, що опромінення призводить до інгібування проліферативної активності значної частини МСК КМ, а також їх здатності до остеогенного диференціювання. Максимальний супресивний ефект остеогенної активності МСК КМ було

визначено після опромінення у дозі 12 Гр. Зниження здатності до адипогенного диференціювання до 50 % було виявлено при опроміненні у дозі 4 Гр. Спроби авторів застосувати ретиноєву кислоту для радіопротекції не дали бажаного результату [45].

Слід також зазначити, що залишаються маловивченими питання впливу малих доз радіації на властивості МСК КМ. Показано, що опромінення у дозі 75 мГр може активувати МАРК-шлях у цих клітинах і стимулювати їх проліферацію [46].

Клінічні напрямки застосування МСК КМ. На підставі отриманих знань про властивості МСК КМ на сьогодні сформувалися такі напрямки їх застосування у клінічній практиці: трансплантація МСК для лікування аутоімунних захворювань, зниження ризику розвитку реакції «трансплантат проти хазяїна», приживлення СКК при ко-трансплантації із МСК; використання в галузі тканинної інженерії і регенеративної медицини, а також дослідження ролі МСК у розвитку пухлинного процесу. Радіобіологічні дослідження МСК КМ набувають особливої актуальності у світлі можливого застосування цих клітин для терапії гострих радіаційних уражень. За даними авторів [47], терапевтичний ефект трансплантації МСК КМ у разі тотального опромінення мишей у дозах 8 Гр і 10 Гр визначався у підвищенні виживаності, зниженні апоптозу клітин КМ та прискоренні відновлення гемопоєзу, в основі якого було зростання кількості гемопоетичних і мезенхімальних колонієутворюючих одиниць у КМ.

Привертає увагу багаторічний позитивний досвід французьких дослідників з трансплантації культивованих МСК КМ для лікування радіаційно-індукованих ушкоджень шкіри, гастроінтестинальних розладів, порушень гемопоєзу [48–50] та уражень печінки [51], що виникають при радіаційних інцидентах, а також як ускладнення радіотерапії. Цими ж авторами зроблено спробу дослідити механізми та виявити розподіл трансплантованих МСК КМ в опроміненому організмі реципієнта [52]. За результатами використання PCR-аналізу було виявлено хомінг МСК та встановлено підвищену здатність цих клітин мігрувати в локально опромінені ділянки, а також доведено їх краще приживлення в організмі після тотального опромінення у порівнянні з неопроміненими тваринами.

Вважається, що в основі виявлених терапевтичних ефектів МСК КМ лежать, насамперед, їх особливі імунобіологічні властивості, а саме імунoprивілейоване становище МСК, обумовлене відсутністю експресії антигенів гістосумісності 2-го класу, а також продукція ними важливих цитокінів, що мають імунomodulatory і протизапальну дію [30]. Необхідно зазначити, що механізми більшості імунобіологічних ефектів МСК, які спостерігаються, досі нерозкриті й потребують додаткових досліджень.

В усьому світі актуальними і гострими залишаються питання щодо біобезпечності такої клітинної терапії, проводяться дослідження туморогенності МСК. Крім того, мають місце факти про здатність

МСК мігрувати і вбудовуватися у строму пухлин. На такій підставі дослідники планують розробити спосіб пригнічення пухлинного процесу завдяки міграції трансплантованих МСК, що пройшли спеціальну генну модифікацію, яка забезпечуватиме спрямовану доставку факторів, що інгібують ріст пухлини [53]. Втім, досі перспектива таких досліджень обмежується теоретичними гіпотезами та експериментальними моделями.

ВИСНОВКИ

За підсумками викладеного вище можна зробити висновок, що МСК КМ займають центральне місце у кровотворній стромі, відповідають за підтримку гемопоезу і відновлення клітинних структур гемопоетичного мікроочередня, мають унікальні диференціальні властивості. МСК виробляють широкий спектр цитокінів та хемокінів, через які безпосередньо впливають на СКК та інші гемопоетичні попередники, а також на імунокомпетентні клітини. Збереження унікальних властивостей МСК за умов культивування відкриває можливості їх ефективного клінічного застосування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Влияние мезенхимальных стромальных клеток на клинико-лабораторные показатели эффективности трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток у больных лимфомами / Е. В. Баторов, Е. Я. Шевела, И. В. Крючкова и др. // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — Т. 85, № 3. Ч. 2. — С. 33–37.
2. Гребнев Д. Ю. Перспектива применения сочетанной трансплантации стволовых клеток для восстановления гемопоеза / Д. Ю. Гребнев // Вестн. Урал. мед. акад. наук. — 2012. — № 3. — С. 67–68.
3. Neurotrauma and mesenchymal stem cells treatment: From experimental studies to clinical trials / A. M. Martinez, C. D. Goulart, B. D. Ramalho et al. // World J. Stem Cells. — 2014. — Vol. 6, N 2. — P. 179–194.
4. Progress of mesenchymal stem cell therapy for neural and retinal diseases / T. K. Ng, V. R. Fortino, D. Pelaez, H. S. Cheung // World J. Stem Cells. — 2014. — Vol. 6, N 2. — P. 111–119.
5. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of hemopoietic tissues. Cloning in vitro and transplantation in vivo / A. J. Friedenstein, R. K. Chailakhyan, N. V. Latzinik et al. // Transplantation. — 1974. — Vol. 17, N 4. — P. 331–340.
6. Friedenstein A. J. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea — pig bone marrow and spleen cells / A. J. Friedenstein, R. K. Chailakhyan, K. S. Lalykina // Cell Tissue Kinet. — 1970. — Vol. 3, N 4. — P. 393–403.
7. Friedenstein A. J. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs / A. J. Friedenstein, J. F. Gorskaja, N. N. Kalugina // Exp. Hematol. — 1976. — Vol. 4, N 5. — P. 267–274.
8. Чертков И. Л. Клеточные основы кроветворения: монография / И. Л. Чертков, А. Я. Фриденштейн. — М.: Медицина, 1977. — 272 с.
9. Owen M. E. Clonal analysis in vitro of osteogenic differentiation of marrow CFU — F / M. E. Owen, J. Cave, C. J. Joyner // J. Cell Sci. — 1987. — Vol. 87, N 5. — P. 731–738.
10. Клональная природа колоний фибробластов, образуемых стромальными костномозговыми клетками в культурах / Н.В. Лациник, А.Г. Грошева, А.Н. Наровлянский и др. // Бюл. экспер. биол. — 1987. — Т. 103, № 3. — С. 257–384.
11. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications / P. Bianco, M. Riminucci, S. Gronthos, P. G. Robey // Stem Cells. — 2001. — Vol. 19, N 3. — P. 180–192.
12. Deans R. J. Mesenchymal stem cells: Biology and potential clinical uses / R.J. Deans, A.B. Moseley // Exp. Hematol. — 2000. — Vol. 28, N 8. — P. 875–884.
13. Изучение способности к дифференцировке в остеогенном и адипогенном направлениях мезенхимальных стромальных клеток костного мозга человека клонального происхождения / Н. Г. Скоробогатова, Ю. А. Петренко, Н. А. Волкова, А. Ю. Петренко // Биотехнология. — 2010. — Т. 3, № 3. — С. 72–77.
14. Фриденштейн А. Я. Стволовые остеогенные клетки костного мозга / А. Я. Фриденштейн // Онтогенез. — 1991. — Т. 22, № 2. — С. 189–197.
15. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells / M. F. Pittenger, A. M. Mackay, S. C. Beck et al. // Science. — 1999. — Vol. 284, N 5411. — P. 143–147.
16. Cell-to-cell contact induces mesenchymal stem cell to differentiate into cardiomyocyte and smooth muscle cell / T. Wang, Z. Xu, W. Jiang, A. Ma // International Journal of Cardiology. — 2006. — Vol. 109, N 1. — P. 74–81.
17. GATA-4 promotes myocardial transdifferentiation of mesenchymal stromal cells via up-regulating IGFBP-4 / H. Li, S. Zuo, Z. Pasha et al. // Cytotherapy. — 2011. — Vol. 13, N 9. — P. 1057–1065.
18. Hepatogenic and neurogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells from abattoir-derived bovine fetuses / F. Duenas, V. Becerra, Y. Cortes et al. // BMC Vet. Res. — 2014. — Vol. 10. — P. 154–163.

19. *Muraglia A.* Clonal mesenchymal progenitors from human bone marrow differentiate in vitro according to a hierarchical model / A. Muraglia, R. Cancedda, R. Quarto // *Journal of Cell Science*. — 2000. — Vol. 113. — P. 1161–1166.
20. *Baksh D.* Adult mesenchymal stem cells: characterization, differentiation, and application in cell and gene therapy / D. Baksh, L. Song, R.S. Tuan // *J. Cell. Mol. Med.* — 2004. — Vol. 8, N 3. — P. 301–316.
21. *Tuan R. S.* Adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering / R. S. Tuan, G. Boland, R. Tuli // *Arthritis Res. Ther.* — 2003. — Vol. 5, N 1. — P. 32–45.
22. *Sohni A.* Mesenchymal stem cells migration homing and tracking / A. Sohn, C.M. Verfaillie // *Stem Cells International*. — 2013. — P. 1–8.
23. *Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells* / M. Dominici, K. Le Blanc, I. Muller et al. // *The International Society for Cellular Therapy*. — 2006. — Vol. 8, N 4. — P. 315–317.
24. *Horwitz E. M.* Mesenchymal Stromal Cells / E. M. Horwitz, M. Andreef, F. Frassoni // *Curr Opin Hematol.* — 2006. — Vol. 13, N 6. — P. 419–425.
25. *Shi C.* Recent progress toward understanding the physiological function of bone marrow mesenchymal stem cells / C. Shi // *Immunology*. — 2012. — Vol. 136. — P. 133–138.
26. *Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide* / M. Kramperra, S. Glennie, J. Dyson et al. // *Blood*. — 2003. — Vol. 101, N 9. — P. 3722–3729.
27. *Allogeneic mesenchymal stem cell and mesenchymal stem cell-differentiated chondrocyte suppress the responses of type II collagen-reactive T cells in rheumatoid arthritis* / Z. H. Zheng, X. Y. Li, J. Ding et al. // *Rheumatology (Oxford)*. — 2008. — Vol. 47, N 1. — P. 22–30.
28. *Mesenchymal stem cells inhibit generation and function of both CD34+-derived and monocyte-derived dendritic cells* / A. J. Nauta, A. B. Kruisselbrink, E. Lurvink et al. // *J. Immunol.* — 2006. — Vol. 83. — P. 2080–2087.
29. *Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2* / G. M. Spaggiari, A. Capobianco, H. Abdelrazik et al. // *Blood*. — 2008. — Vol. 111. — P. 1327–1333.
30. *Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells* / L. Meirelles, A. Fontes, D. Covas, A. Caplan // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2009. — Vol. 6. — P. 419–427.
31. *Toll-like receptors and their ligands control mesenchymal stem cell functions* / M. Pevsner-Fisher, V. Morad, M. Cohen Sfiady et al. // *Blood*. — 2007. — Vol. 109. — P. 1422–1432.
32. *Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanisms of response to ionizing radiation exposure* / T. Fliedner, D. Graessle, C. Pautsen, K. Reimers // *Cancer Biother. Radiopharm.* — 2002. — Vol. 17. — P. 405–426.
33. *The hematologist and radiation casualties* / N. Dainiak, J. Waselenko, J. Armitage et al. // *Hematology*. — 2003. — Vol. 14. — P. 473–496.
34. *Senescence-unrelated impediment of osteogenesis from Flk1+ bone marrow mesenchymal stem cells induced by total body irradiation and its contribution to long-term bone and hematopoietic injury* / J. Ma, J. Li, B. Chen et al. // *Hematological*. — 2007. — Vol. 92, N 7. — P. 889–896.
35. *The sensitivity of human mesenchymal stem cells to ionizing radiation* / M.F. Chen, C.T. Lin, W.C. Chen et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2006. — Vol. 66, N 1. — P. 244–253.
36. *Mesenchymal stem cells retain their defining stem cell characteristics after exposure to ionizing radiation* / N. H. Nicolay, E. Sommer, R. Lopez et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2013. — Vol. 87, N 5. — P. 1171–1178.
37. *Радиочувствительность и пострадиационные изменения стромальных колониеобразующих клеток костного мозга* / Н. В. Лациник, С. Ю. Сидорович, Ю. Ф. Горская и др. // *Радиобиология*. — 1979. — Т. XIX, № 6. — С. 848–857.
38. *Радиочувствительность клеток КМ, образующих колонии фибробластов в монослойных культурах* / Г. Н. Кузьменко, А. Ф. Панасюк, А. Я. Фриденштейн, Н. Н. Кулагина // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. — 1972. — Т. LXXIV, № 10. — С. 94–96.
39. *Конопляников А. Г.* Радиобиология стволовых клеток / А. Г. Конопляников. — М.: Энергоатомиздат, 1984. — 118 с.
40. *Куралесова А. И.* О восстановлении остеогенных свойств костного мозга после облучения по данным гетеротопной трансплантации / А. И. Куралесова // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. — 1975. — № 5. — С. 111–114.
41. *Mesenchymal stem cells show radioresistance in vivo* / S. Singh, F.R. Kloss, R. Brunauer et al. // *J. Cell. Mol. Med.* — 2012. — Vol. 16, N 4. — P. 877–887.
42. *Суворова Л. А.* О гетерогенности стромальных клеток-предшественников КМ человека и морской свинки / Л. А. Суворова, В. И. Гордукова, Г. П. Груздев // *Пробл. гематологии и переливания крови*. — 1981, № 6. — С. 30–33.
43. *Differential effect of ionizing radiation exposure on multipotent and differentiation-restricted bone marrow mesenchymal stem cells* / F. Mussano, K.J. Lee, P. Zuk et al. // *J. Cell. Biochem.* — 2010. — Vol. 111, N 2. — P. 322–332.
44. *Ionizing radiation of mesenchymal stem cells results in diminution of the precursor pool and limits potential for multilineage differentiation* / B. N. Schonmeyer, A. K. Wong, M. Soares et al. // *Plast. Reconstr. Surg.* — 2008. — Vol. 122, N 1. — P. 64–76.
45. *Li J.* The effect of various irradiation doses on the growth and differentiation of marrow-derived human mesenchymal stromal cells / J. Li, D. L. Kwong, G. C. Chan // *Pediatr. Transplant.* — 2007. — Vol. 11, N 4. — P. 379–387.
46. *The low-dose ionizing radiation stimulates cell proliferation via activation of the MAPK/ERK pathway in rat cultured mesenchymal stem cells* / X. Liang, Y. H. So, J. Cui et al. // *J. Radiat. Res.* — 2011. — Vol. 52, N 3. — P. 380–386.
47. *The radiation protection and therapy effects of mesenchymal stem cells in mice with acute radiation injury* / K. X. Hu, Q. Y. Sun, M. Guo, H. Ai // *Br. J. Radiol.* — 2010. — Vol. 83. — P. 52–58.
48. *Cell therapy for the treatment of accidental radiation overexposure* / D. Thierry, J. M. Bertho, A. Chapel, P. Gourmelon // *BJR Suppl.* — 2005. — Vol. 27. — P. 175–179.

49. *New emerging concepts in the medical management of local radiation injury* / M. Benderitter, P. Gourmelon, E. Bey et al. // *Health. Phys.* — 2010. — Vol. 98. — P. 851–857.
50. *Chapel A. Mesenchymal stromal cell therapy to repair radiation-induced intestinal damage: implications for treatment of abdominopelvic malignancy* / A. Chapel // *Cytotherapy.* — 2012. — Vol. 14. — P. 1157–1158.
51. *Human mesenchymal stem cells provide protection against radiation-induced liver injury by antioxidative process, vasculature protection, hepatocyte differentiation and trophic effects* / S. Francois, M. Mouiseddine, B. Allenet-Lepage et al. // *Bio Med Research International.* — 2013. — P. 1–14.
52. *Long-term quantitative biodistribution and side effects of human mesenchymal stem cells engraftment in NOD/SCID mice following irradiation* / S. Francois, B. Usunier, L. Douay et al. // *Stem Cell International.* — 2014. — P. 1–13.
53. *Multipotent mesenchymal stromal cells: clinical applications and cancer modeling* / R. Rodriguez, J. Garcia-Castro, C. Trigueros et al. // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2012. — Vol. 741. — P. 187–205.

Стаття надійшла до редакції 19.05.2014.

Н. Г. СКОРОБОГАТОВА, Н. Е. УЗЛЕНКОВА

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА: БИОЛОГИЧЕСКИЕ И РАДИОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проанализированы классические и современные данные относительно биологии и радиобиологии мезенхимальных стромальных клеток (МСК) костного мозга (КМ) взрослого организма. Рассмотрены исследования радиочувствительности колониобразующих единиц фибробластов (КОЕф), которые включают мезенхимальные стволовые клетки и их потомков с различным пролиферативным и дифференцировочным потенциалом. Показано дозозависимое уменьшение количества КОЕф после облучения. Доказано существование высокорadiочувствительной популяции МСК с высоким пролиферативным потенциалом в общем пуле стромальных клеток КМ. В заключение поднимаются вопросы о необходимости углубления исследований особенностей радиоповреждения этих клеток и перспективности поиска средств радиопротекции, направленных на восстановление стромы КМ как кроветворной «ниши» и сохранение резерва мультипотентных МСК КМ в облученном организме.

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, колониобразующие единицы фибробластов, костный мозг, радиочувствительность.

N.G. SKOROBOGATOVA, N.E. UZLENKOVA

SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv

BONE MARROW-DERIVED MESENCHYMAL STROMAL CELLS: BIOLOGICAL AND RADIOBIOLOGICAL ASPECTS OF RESEARCH

The review analyzes classic and modern data on biology and radiobiology of mesenchymal stromal cells (MSCs) derived from bone marrow (BM) of an adult organism have been. Radiosensitivity of the colony-forming units of fibroblasts (CFUf), including mesenchymal stem cells (MSCs) and their descendants with different proliferation and differentiation potential, was considered. A dose-dependent decrease in the CFUf number after irradiation was shown. The presence of highly radiosensitive population of MSCs in the total pool of BM stromal cells was proved. In conclusion, the questions were raised concerning the necessity of studying the particularities of radiation-induced damage in MSCs and prospects for development of radioprotection agents targeted at BM stroma recovery as hematopoietic «niche» and saving the reserve of multipotent BM MSCs in the irradiated organism.

Keywords: mesenchymal stromal cells, colony-forming units of fibroblasts, bone marrow, radio-sensitivity.

Контактна інформація:

Узленкова Наталя Євгенівна
к. біол. н., старший науковий співробітник,
завідувач лабораторії протирадіаційних препаратів
ДУ ІМР НАМН України
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна
тел.: +38 (097) 511-31-84
e-mail: anuzel@rambler.ru