

В. Н. Залесский, Г. Э. Тимен*

Государственное учреждение “Национальный научный центр “Институт кардиологии
им. Н. Д. Стражеско НАМН Украины”, 03151 Киев

* Государственное учреждение “Институт отоларингологии им. А. С. Коломийченко НАМН Украины”,
03680 Киев

50 ЛЕТ ЛАЗЕРНОЙ МЕДИЦИНЕ: ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК, МОДУЛИРОВАННЫХ НИЗКОИНТЕНСИВНЫМ ЛАЗЕРНЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ (обзор литературы и собственных исследований)

Проанализированы данные литературы и результаты собственных исследований механизмов действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) и его влияния на функциональные свойства мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Влияние НИЛИ направлено, прежде всего, на активацию внутриклеточных и внеклеточных хромофоров и связано с инициацией механизмов клеточной сигнализации. Только в последние годы методы с использованием НИЛИ получили широкое признание в области регенеративной медицины на основе хорошо изученного опыта их применения при заживлении ран, а также в контроле болевых и провоспалительных реакций. Особую роль играет НИЛИ в регуляции функциональной активности МСК, в частности их пролиферации и дифференцировке, благодаря активации механизмов сигнальной трансдукции. В работе представлены молекулярные и клеточные механизмы влияния НИЛИ на МСК.

Ключевые слова: низкоинтенсивное лазерное излучение, мезенхимальные стволовые клетки, регенеративная медицина.

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) являются перспективным терапевтическим инструментом в регенеративной медицине для восстановления поврежденных тканей и в лечении многих заболеваний человека [1, 2]. Дифференцировка МСК происходит в условиях функционирования механизмов активации внеклеточного матрикса, а также с участием пространственной и временной внутриклеточной сигнализации на фоне влияния факторов роста и белков межклеточного взаимодействия. Фундаментальные механизмы дифференцировки МСК остаются недостаточно изученными и до сих пор малопонятно, каким образом такой специфический фактор, как свет, может по-

влиять на дифференцировочные события в судьбе МСК. Эти данные крайне важны для продвижения потенциала МСК в целях восстановления поврежденных или патологически измененных тканей и органов. Для лучшего понимания светозависимых механизмов функциональной активности МСК необходимо более подробно остановиться на особенностях биологического действия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ).

Особенности биологического действия НИЛИ

Впервые *E. Mester* и соавт. [48] в 1967 г. применили маломощный рубиновый лазер ($\lambda = 694$ нм)

Г. Э. Тимен — зав. отделом ЛОР-патологии детского возраста ГУ “Институт отоларингологии

им. А. С. Коломийченко НАМН Украины”, чл.-корр. НАМН Украины

В. Н. Залесский — с.н.с. организационно-методического отдела ГУ “Национальный научный центр “Институт кардиологии им. Н. Д. Стражеско НАМН Украины”, к.м.н. (Zallessky@lasermed.com)

для облучения выбритой поверхности кожи у мышей. Вопреки их ожиданиям, лазерное воздействие вызывало не опухолевый процесс, а стимулировало рост волосяного покрова. Эти и другие исследования [1, 2] стали трамплином для последующих обширных экспериментально-клинических исследований по использованию НИЛИ в восстановительной и реабилитационной медицине для улучшения заживления ран, синтеза коллагена, пролиферативной активности клеток, активизации локального кровотока, коррекции функциональных нарушений, подавления болевых и провоспалительных реакций у пациентов онкологического, кардиологического, неврологического, эндокринологического, гастроэнтерологического и дерматологического профиля [1, 2].

Еще в 1996 г. группой Тайваньских ученых (цит. по [74]) были получены данные, свидетельствующие о том, что *in vitro* He-Ne-лазерное излучение повышает скорость миграции и пролиферации кератиноцитов и их предшественников по сравнению с контролем. Результаты исследований подтвердили существенное увеличение лазерзависимого выхода интерлейкинов (*IL-1α* и *IL-8*), а также повышение экспрессии соответствующих матричных РНК. Эти изменения происходили на фоне индукции миграции кератиноцитов, что позволило авторам частично объяснить стимулирующее действие НИЛИ на заживление ран путем активации процесса цитокинообразования. К тому же, *in vitro* было выявлено He-Ne-лазер-ассоциированное повышение уровней сосудистого эндотелиального фактора роста (*VEGF*) [55], опиоидных пептидов, экспрессии проангиогенных генов и трансформирующего фактора роста-β (*TFR-β*) [33]. Кроме того, было установлено, что облучение мышей лазерным светом ($\lambda = 904$ и 660 нм, Ga-As) с липополисахарид-индуцированным перитонитом [29] и каррагинан-индуцированным плевритом [15] подавляло миграцию провоспалительных клеток в очаг поражения.

Низкоинтенсивная лазерная терапия индуцировала дозозависимое снижение *TNFα* при остром воспалении [4], уровней легочных нейтрофилов и антиапоптотических белков через *NF-κB*-зависимую сигнализацию [5], экспрессию ЦОГ-2 и РНК в мышечных клетках [6], экспрессию провоспалительных медиаторов, нейтрофилов и макрофагов при остром воспалении суставов [11], проявлений коллагеназой индуцированного тендинита [16], содержания макрофагального воспалительного белка 2 (*Macrophage Inflammatory Protein-2* — *MIP-2*) в альвеолярных макрофагах [20], выраженности острого воспалительного процесса, связанного с травмой ахиллова сухожилия у крыс [40], а также

обуславливала мягкое бета-адреноблокирующее действие НИЛИ и его антиахиритмическое и антигипертензивное действие.

Цикл исследований в области регенеративной медицины показал, что НИЛИ ускоряет пролиферацию остеобластов и формирование костной ткани [52], восстановление кости *in vivo* [61]. Оказалось, что НИЛИ стимулирует образование костной ткани, при участии инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) [60], митоген-активированных протеинкиназ (*Erk*, *MARK*) [7] и костного морфогенетического протеина (*BMP*) [47]. Кроме этого, НИЛИ вызывает физиологические реакции регенерации поврежденных нейронов [28], суставного хряща [13] и мышечной ткани [42], а также обладает иммуномодулирующим эффектом при воздействии на периферический кровоток.

Предложен ряд механизмов биологического действия НИЛИ, хотя ни один из них не имеет надежного подтверждения на уровне фундаментальных исследований. К их числу отнесено повышение клеточных уровней АТФ [10], модуляция уровней индуцибельной синтазы оксида азота (*iNOS*) [49], подавление провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-α [25]), интерлейкинов (*IL-1β* [15], *IL-8* [15, 26]), повышение активности факторов роста (*PDGF*, *IGF-1*, и *FGF2*) [57], изменение митохондриального мембранного потенциала [69], фотоакцепция хромофоров дыхательной цепи митохондрий [31], оптимизация активности протеинкиназы *C* (*PKC*) [75], модуляция активности ядерного фактора транскрипции (*NF-κB*) [5], индукция активных форм кислорода (АФК) [37], модификация компонентов внеклеточного матрикса [30], ингибирование апоптоза [29], стимуляция дегрануляции тучных клеток [62], повышение активности белков теплового шока [18] и уровней опиоидных пептидов.

НИЛИ-индуцированные клеточные ответы

В основе механизма действия НИЛИ лежит поглощение фотонов молекулами хромофоров [64]. Ключевой особенностью НИЛИ является то, что эффекты опосредуются не путем индукции теплового действия, а благодаря процессу фотобиостимуляции. Установлено, что фотоакцепторные молекулы входят в состав дыхательной цепи митохондрий.

Митохондриальный фермент цитохром *c*-оксидаза был предложен в качестве эндогенного фотоакцептора в видимой и ближней инфракрасной (ИК) области (более 600 нм) спектра [32]. На уровне отдельных нейронов, активированных тетродотоксином, свет ближнего ИК диапазона восстанавливал активность цитохром *c*-оксидазы путем из-

менения окислительно-восстановительного статуса молекулы [68]. Облучение He-Ne-лазером митохондрий *in vitro* приводило к повышению активности цитохром *c*-оксидазы, регистрируемому определением уровней O_2 и АТФ полярографическим методом [54]. Большая часть работ посвящена регистрации индукции синтеза АТФ после лазерного облучения и изменениям активности цитохром *c*-оксидазы [12, 39, 69].

Порфирины, в качестве фотоакцепторных молекул, представлены группой макроциклических органических соединений, которые в составе молекулы содержат четыре пиррольных субъединицы, соединенные метиновыми мостиками. Они имеют специфические спектры поглощения и флуоресценции [1]. В режиме фотодинамической терапии порфириновые соединения используются для продукции АФК с помощью локального лазерного облучения с целью торможения роста и последующей гибели опухолевых клеток или эпителия сосудистых новообразований [1, 2, 66].

Флавопротеины представляют собой группу белковых комплексов, содержащих рибофлавины. Наиболее известны флавопротеины, содержащие ионы металлов (Fe, Mn, Cu) в качестве кофакторов [1]. Эти белки имеют основные пики поглощения ($\lambda = 350-500$ нм) и опосредуют широкий спектр таких биологических процессов, как биолюминесценция, стресс-индуцированное радикалообразование, репарация РНК, контроль апоптоза [58] и участие в процессах внутриклеточной фотоакцепции [22, 35, 36].

Кроме трех основных приведенных выше групп фотоакцепторов существуют и другие фотоакцепторные соединения, включающие родопсин, билирубин, меланин, птерин, витамины B_6 , К, никотинамидадениндинуклеотид, уроганиновую кислоту и триптофан.

Многие исследователи считают, что энергия фотона, захваченная внутриклеточными акцепторными молекулами, приводит к изменениям генной и белковой экспрессии через серию процессов, затрагивающих внутриклеточную сигнальную трансдукцию. Тем не менее, мало известно, как свет стимулирует хромофоры для трансформации энергии оптических сигналов в энергию импульсов, участвующих в экспрессии целевых генов и ядерных белков. Однако известно, что фотоны синего лазерного света, выступая в качестве “молекулярных переключателей” после акцепции криптохромами (CRY-1, белками циркадного ритма) МСК, способствуют их транслокации из цитоплазмы в ядро (для регуляции экспрессии специфических регуляторных транскрипционных белков, способствующих экстраклеточному процессу кальцификации МСК и управлению центральным ядерным осцил-

лятором на фоне супрессии транскрипции CRY-1) [35, 36]. Эти данные позволили уточнить механизмы, лежащие в основе индукции и подавления остеогенной дифференцировки МСК костного мозга.

Механизм НИЛИ-индуцированного контроля клеточных функций связан не только с регулированием активности фотоакцепторных молекул, но и внутриклеточного уровня АФК [41]. Хотя конкретные события лазер-индуцированной внутриклеточной генерации АФК остаются малопонятными, некоторые исследователи основным считают фотоакцепторный механизм переноса энергии в клетке с участием NO, NOS, iNOS [37]. После обнаружения АФК клетка активирует пути самозащиты, изменяя экспрессию специфических генов-регуляторов пролиферации [44], при этом АФК выступают в качестве вторичных мессенжеров [59], играющих ключевую роль в регуляции клеточных функций [21].

Активация редокс-зависимой сигнализации в клетке запускает цепочку изменений в экспрессии многих транскрипционных факторов [56]. При этом изменение экспрессии ядерного фактора транскрипции *NF-κB* может одновременно индуцировать экспрессию *IL-1*, *IL-2*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-12*, *TNF-α* и других провоспалительных цитокинов. *NF-κB* также контролирует экспрессию апоптоз-связанных белков, которые играют важнейшую роль при опухолевом росте. Индуцируемый гипоксией фактор 1 (*HIF-1* — *Hypoxia-Inducible Factor 1*) также является участником тканевой реакции на гипоксию при опухолевом ангиогенезе [76]. Выявлено более 70 генов контроля сайтов связывания *HIF-1* [78].

Известна роль белков циркадного ритма (*BMAL 2* — *brain-muscle Arui-like protein*, *CLOCK*, *CRY*, *cryptochrome*, *RED*) в поддержании темпов деления клеток и других видов клеточной деятельности [57]. Оказалось, что гены циркадной активности опосредуют лептин-зависимый процесс ремоделирования — формирования костной ткани [24], а *E-box motif* криптохрома осуществляет контроль остеобластогенеза с участием костного морфогенетического белка-4 (*BMP-4*) [33]. Эти данные свидетельствуют о регуляторном влиянии CRY-белков циркадного ритма во многих физиологических и гомеостатических событиях с участием *E-box* элементов [24, 33].

Сравнительно недавно проведенные исследования показали, что НИЛИ ($\lambda = 405$ нм) способствовало формированию ядерной локализации CRY-1 и опосредовало экспрессию криптохрома и других белков циркадного ритма на фоне кальцификации МСК костного мозга. Прижизненное иммуноокрашивание ализарином клеток, содержа-

щих *CRY*-белки, выявило круговую зону свечения, соответствующую проекции лазерного луча. Сроки ядерного накопления криптохромов явились важным фактором транскрипционно-трансляционной петли обратной связи, управляющей генерацией механизма циркадного ритма [35]. Оказалось, что НИЛИ ($\lambda = 405$ нм) способствовало подавлению дифференцировки МСК костного мозга в адипоциты [36] и ускоряло хондрогенную дифференцировку МСК [38]. При 3D-моделировании роста МСК на подложке (*in vitro*) НИЛИ стимулировало формирование остеогенного фенотипа МСК на фоне повышения активности кислой фосфатазы в исследуемых образцах на ранних этапах клеточного культивирования и интенсификации процесса кальцификации МСК [3].

Перспективы использования МСК в регенеративной медицине

Медицина XXI века характеризуется созданием новой парадигмы в терапевтических подходах: на смену традиционным методам лечения приходит более эффективное использование внутренних возможностей самого организма. Появилось новое направление в медицине — клеточная заместительная терапия как одна из наиболее важных составляющих регенеративной медицины, учитывающая способность МСК восстанавливать поврежденные (в результате болезни или травмы) ткани и органы человека. В настоящее время клеточная терапия рассматривается как потенциальный инструмент в лечении определенных наследственных и приобретенных заболеваний, считавшихся ранее неизлечимыми с помощью традиционных подходов [1, 2, 47].

В области регенеративной медицины разрабатывается ряд направлений, в том числе лечение различных заболеваний. Активируется процесс создания биоактивных имплантов для замены поврежденных или отсутствующих органов и тканей. Появляются тканеинженерные конструкции (скаффолды), для которых применяются различные материалы (керамика, натуральные и синтетические полимеры, а также их комбинации), которые позволяют благодаря использованию трехмерной печати получать МСК-ассоциированные остеоиндуктивные матриксы на основе трикальцийфосфатов для скаффолдов, предназначенных ускорять репаративный процесс и повышать эффективность остеоинтеграции с тканями живого организма. Такие биотехнологии обеспечивают удовлетворительную биосовместимость и высокие адгезивные свойства матриксов, изготовленных по методу МСК-ассоциированного трехмерного прототипирования.

МСК входят в состав стромы костного мозга — главного кроветворного органа в постнатальном периоде онтогенеза. Они относятся к важным компонентам костномозговой ниши гемопоэтических клеток, являющихся родоначальными элементами кроветворения. Костный мозг включает в себя гемопоэтические и негемопоэтические популяции стволовых клеток, причем в состав последних входят МСК, идентифицированные еще во второй половине прошлого века и способные к дифференцировке в костные, хрящевые, жировые, мышечные и другие клетки. Согласно доминирующей гипотезе, МСК поддерживают гемопоэз и регенерацию тканевых стромальных структур. Важно отметить, что эти клетки встречаются практически во всех тканях эмбрионального и постнатального периодов, а также в кордовой крови, плаценте, дентальных тканях и жировом депо. МСК обладают выраженным иммуносупрессивным (обеспечивающим подавление иммунного ответа при их аллогенном использовании) и противовоспалительным потенциалом, что позволяет существенно расширить их клиническое применение в качестве терапевтического средства [47].

Плюрипотентность МСК (возможность дифференцировки в клетки всех типов, кроме клеток внезародышевых органов — плаценты и желточного мешка), их способность к самоподдержанию (сохранению неизменного фенотипа) и миграции, а также к смене программ развития и к контекст-зависимой дифференцировке (независимо от механизмов последних) дает им решающие преимущества по сравнению с дифференцированными клетками для применения в регенеративной медицине в целях восстановления поврежденных тканей путем трансплантации клеток или создания биоискусственных тканей. Кроме того, получение стволовых клеток необходимо для еще одного направления регенеративной медицины — стимуляции регенерации *in vivo* с использованием собственного потенциала локализованных в тканях МСК [34].

МСК как составная часть тканей внутренней среды представляют собой важнейший интегративный элемент создания и поддержания целостности организма. Результаты исследований последних десятилетий внесли существенный вклад в расширение наших представлений о роли стромальных клеток в обеспечении различных биологических процессов. МСК формируют строму всех тканей и органов, причем их роль не сводится только к обеспечению функционирования механического каркаса. Биологически активные медиаторы, которые продуцируют МСК, способствуют поддержанию функциональной активности соответствующих клеточных компартментов. Кроме

того, малодифференцированные стромальные клетки (прогениторы) принимают участие как в физиологическом замещении тканей, так и в восстановлении поврежденных тканей [47].

В настоящее время МСК рассматриваются как перспективный клеточный компонент для регенеративной медицины. Это обусловлено в первую очередь “иммунопривилегированностью” МСК благодаря отсутствию/низкой экспрессии молекул гистосовместимости класса II (МСК-II) и костимуляторных молекул на клеточной поверхности, что обеспечивает возможность их аллогенного использования. Регенеративный потенциал МСК связан с их способностью продуцировать биологически активные молекулы и дифференцироваться в ткани мезенхимального происхождения. Кроме того, МСК способны к иммуносупрессии, что может обеспечить угнетение иммунной системы при их аллогенном использовании. Предполагается, что для “запуска” супрессивного механизма необходима провоспалительная активация МСК метаболитами активированных иммунных клеток. Кооперативное взаимодействие с иммунокомпетентными клетками может существенным образом влиять на реализацию регенеративного потенциала МСК. Более детальное изучение механизмов, лежащих в основе изменений МСК, представляется крайне важным как с точки зрения их роли в поддержании гомеостатических событий, так и участия в процессах восстановления и замещения тканей организма.

Наблюдается расширение исследований влияния *TLRs* (*Toll*-подобные рецепторы)-лигандов на модуляцию свойств МСК в супрессии иммунного ответа. Проблема влияния *TLRs*-активации на усиление миграции, биораспределения и иммуносупрессивного ответа МСК до настоящего времени остается малоисследованной. Процесс распознавания эндогенных лигандов *TLRs* играет важную роль в регуляции воспалительного ответа как инфекционного, так и неинфекционного генеза. К числу эндогенных лигандов, идентифицированных в настоящее время, относятся белки теплового шока (*HSP60*, *HSP70*, *HSP80*), гепаринсульфат, гиалуронан, экстрадомен-А фибронектина, мочевиная кислота, окисленные липопротеины низкой плотности, неклеточные компоненты фрагментированных клеток, миелоид-связанные белки-8, -14, эозинофилассоциированный нейротоксин и человеческий дефензин-3. Все эти лиганды, доступные для *TLRs* в участках тканевого повреждения или при появлении признаков и неинфекционной угрожающей ситуации, были названы эндогенными сигналами опасности (*danger signals*). Их идентификация продолжается. Однако такой возмож-

ный аспект, как оценка отдаленных реакций активации и модуляции МСК под влиянием эндогенных сигналов опасности находится в начальной стадии изучения. Большой интерес представляет анализ эффективности количества МСК-модуляторов иммунного ответа, активируемых эндогенными сигналами опасности как для поддержания тканевого гомеостаза, так и регуляции процессов физиологического замещения и восстановления поврежденных тканей [1, 2].

Накоплено значительное количество работ, указывающих на новую фундаментальную особенность соматических стволовых клеток, а именно способность СК, дающих начало клеткам ткани определенного типа, к направленной дифференцировке в клетки других “неродственных” типов тканей, даже если они онтогенетически принадлежат разным зародышевым листкам. Это свойство названо пластичностью МСК, а сам процесс дифференцировки в “несвойственный” тип клеток часто называют трансдифференцировкой или, что более корректно, трансдетерминацией. Например, установлено, что СК костного мозга, происходящие из мезодермы, способны дифференцироваться в клетки нейрональной ткани, берущие начало из эктодермы, и, напротив, нейрональные СК, полученные из взрослого головного мозга, могут дифференцироваться в гемопоэтические клетки.

Среди приверженцев пластичности стволовых клеток постепенно формируется консенсус, состоящий в том, что пластичность существует в действительности, но наблюдается прежде всего при повреждении тканей. В то же время, в научном сообществе пока еще отсутствует общий взгляд на пластичность СК, однако вряд ли можно отрицать сам факт существования механизмов, позволяющих соматическим СК преодолевать эпигенетические барьеры и менять свою судьбу либо путем слияния с клетками органа-мишени, либо в результате прямого воздействия сигналов клеточного окружения. Это дает возможность соматическим СК включаться в структуру “неродственных” органов и тканей, что и определяет важнейший механизм терапевтического действия этих клеток при восстановлении тканевого повреждения.

Эффективность применения МСК-терапии зависит от устойчивости МСК к повреждающим воздействиям, в том числе окислительному стрессу, развитие которого отмечено в очагах поражения. Так, установлено, что при инфаркте миокарда чрезмерная продукция АФК наблюдается как во время реперфузии ишемизированных участков, так и до нее. Показано, что МСК обладают довольно высокой устойчивостью к окислительному стрессу вследствие увеличения экспрессии ряда

антиоксидантных ферментов по сравнению с дифференцированными клетками. Кроме того, обнаружено, что МСК способствуют повышению устойчивости к окислительному стрессу и клеток окружающих их тканей. В ответ на окислительный стресс в МСК включаются сигнальные пути контроля антиоксидантных и антиапоптотических функций, среди которых супероксиддисмутаза, белки, связывающие инсулиноподобный фактор роста *IGF-BR*, гранулоцит-колониестимулирующий фактор *G-CSF*, фактор транскрипции *HIF*. Для генерации АФК мезенхимальные СК используют преимущественно гликолиз, а отказ от окислительного фосфорилирования приводит к сокращению образования АФК [47].

При снижении содержания кислорода для МСК как и для некоторых других типов стволовых клеток характерно увеличение экспрессии гипоксияассоциированных генов, принимающих участие в процессах хелатирования металлов, клеточной пролиферации (*IL1A*, *LEP*, *MT3*, *VEGFA*), метаболизма глюкозы (*GPI*, *SIC2A1*, *SIC2A4*), ангиогенеза (*VEGFA*). Особое внимание следует обратить на то, что при умеренной гипоксии повышается экспрессия гена *VEGFA*, продукт которого способствует пролиферации и оказывает антиапоптотическое действие, что делает МСК применимыми в клеточной терапии. В данных условиях для МСК показано увеличение экспрессии лептина. Как известно, лептин стимулирует пролиферацию, в том числе и стволовых клеток, а также участвует регуляции процессов дифференцировки и секреции цитокинов. К тому же в среде с низким содержанием O_2 (1 %) наряду с изменением экспрессии генов, кодирующих проапоптотические белки, регуляторы метаболизма и пролиферации, повышается уровень экспрессии генов ряда паракринных факторов благодаря чему МСК могут более эффективно поддерживать жизнедеятельность в условиях гипоксии и участвовать в регенеративных процессах [47].

Значительный интерес для регенеративной медицины представляют МСК костного мозга. Убедительно показанный на животных существенный дифференцировочный и пролиферативный потенциал дает основание признать за ним существенные возможности для научного и практического применения и, вероятно, позволит этим клеткам конкурировать с эмбриональными СК в решении многих медицинских проблем. Использование аутотрансплантации МСК представляется наиболее перспективным на данном этапе развития клинической науки, так как позволяет избежать этические и иммунные проблемы, связанные с трансплантацией от донора к реципиенту.

К настоящему времени уже накоплен значительный опыт трансплантации костного мозга. Одна из наиболее важных особенностей применения МСК — способность восстановления поврежденных костных тканей, особенно с учетом того, что собственные репаративные процессы в них заторможены из-за малого количества в них микрососудов. Как правило, для лечения дефектов костей применяются различные биоинженерные тканевые конструкции на основе органического поддерживающего матрикса, в который внедряются МСК. Потенциал МСК позволяет использовать их в лечении генетически обусловленных дегенеративных заболеваний скелета. В частности, применение МСК апробировано в клинике для лечения нарушений остеогенеза у детей, вызванных мутациями гена, кодирующего коллаген I типа [1, 2, 47].

Способность МСК дифференцироваться в эндотелиальные клетки сосудов, мышечные клетки и кардиомиоциты определила возможность использования их в терапии ишемической болезни сердца (ИБС). ИБС и инфаркт миокарда — наиболее распространенные заболевания в развитых странах мира. Чаще всего приводят к полной или частичной потере трудоспособности — ишемия головного мозга и острое нарушение мозгового кровообращения. В основе этих недугов лежит полная или частичная непроходимость сосудов вследствие различных заболеваний, в основном атеросклероза, что приводит к недостаточному кровоснабжению и повреждению тканей. Одним из путей лечения может быть стимуляция образования новых сосудов (коллатералей) в обход поврежденных. Клетки костного мозга и культивируемые МСК, как показано во многих работах на животных, являются сегодня наиболее эффективным материалом для трансплантации с целью терапии ИБС, инфаркта миокарда, инфаркта головного мозга, а также ишемии конечностей. Весьма интересной представляется возможность использования МСК в качестве первичных реципиентов рекомбинантных ДНК *ex vivo* при генотерапии наследственных и приобретенных заболеваний [34].

При использовании плазмидной ДНК с геном сосудистого эндотелиального фактора роста (*VEGF*) и композитного материала из коллагена/гидроксиапатита, а также носителя из депротенинизированного костного матрикса удалось создать несколько вариантов ген-активированных костных графтов (ГАКГ), которые исследовались *in vitro* при имплантации в краниальные дефекты (10 мм) кроликов. В ряде случаев использовалась двухкасетная плазида, содержащая также ген зеленого флуоресцентного белка (*GFP*). После введения в дефек-

ты кости животным ГАКГ выявлялась экспрессия плазмид клетками регенерата через 15-120 суток, что приводило к выраженному ангиогенезу на фоне накопления значительной доли костного регенерата в районе ранее созданного дефекта с практически полной консолидацией теменной кости к 120 суткам наблюдения.

Есть серьезные основания предполагать, что комбинированная генно-клеточная терапия не только безопаснее, но и эффективнее отдельного применения данных подходов к терапии различных наследственных и дегенеративных заболеваний. Следует, однако, отметить ограниченную выживаемость МСК, их низкий % приживления при трансплантации и после культивирования, слабо выраженный потенциал дифференцировки и пластичности МСК.

МСК только начинают использоваться в клинической медицине. Очевидно, для их применения требуется решение многих научных проблем. Ниже приведены наиболее важные вопросы, на которые необходимо получить ответы [38, 45, 70].

- Все ли стволовые клетки проходят стадию предшественников перед дифференцировкой, и через какие стадии проходит этот процесс у МСК?
- Каковы механизмы дифференцировки, и каковы механизмы, заставляющие МСК оставаться недифференцированными?
- Является ли пластичность МСК взрослого организма нормальным явлением *in vivo* или это лишь своеобразный артефакт в условиях культивирования их *in vitro*?
- Каковы внутриклеточные сигналы, регулирующие пролиферацию, дифференцировку и предполагаемую пластичность МСК?
- Каковы факторы, стимулирующие миграцию МСК в поврежденные ткани, насколько универсален этот механизм?
- Каковы механизмы включения трансплантированных клеток в структуру и функциональную деятельность органа или ткани, и как эти механизмы можно регулировать?

Несмотря на внушительный список ограничений использования разных видов МСК и нерешенных проблем при их трансплантации, изучение биологии МСК необходимо для глубокого понима-

ния механизмов регенерации и поддержания гомеостаза в целом. Широкое применение МСК имеет блестящие перспективы и, несомненно, окажет серьезное влияние на облик регенеративной медицины будущего.

Модуляция с помощью НИЛИ функциональной активности МСК

МСК костного мозга являются перспективным материалом в регенеративной медицине. Основные данные по модуляции с помощью НИЛИ пролиферации и дифференцировки МСК были опубликованы в основном за последние 3-4 года.

Применение МСК для регенерации тканей является перспективной терапевтической стратегией в лечении тканевых повреждений. Однако, воспалительное микроокружение существенно ограничивает результаты терапии. Оказалось, что НИЛИ ($\lambda = 660$ нм, 4-8 Дж/см²) тормозило ЛПС (липолисахарид)-индуцированную TLR-зависимую продукцию цитокинов (*IL-1 β* , *IL-6*, *IL-8*) МСК из жировой ткани человека за счет увеличения внутриклеточного уровня цАМФ, участвующего в снижении регуляции активности NF- κ B. Эти данные свидетельствуют о том, что НИЛИ может быть частью противовоспалительной стратегии с использованием МСК.

По-видимому, в будущем регенеративная медицина и клеточная терапия получат новые инновационные комбинированные методики лечения, в частности совмещенные программы терапии СК и низкоинтенсивным лазерным излучением. Сегодня ученые проводят интенсивные фундаментальные и клинические исследования в области лазерной медицины и фотобиологии, с целью разработки новых диагностических программ и терапевтических методов воздействия. Представленные некоторые из последних данных на клеточном уровне связаны с воздействием НИЛИ на функциональные свойства мезенхимальных СК (таблица). При надлежащем применении НИЛИ могут быть достигнуты оптимальные темпы пролиферации культивируемых МСК перед их пересадкой с лечебной целью в организм человека. Это также является чрезвычайно важным для тканевой инженерии и дальнейшего продвижения регенеративной медицины в целом.

Влияние НИЛИ на функциональное состояние МСК

Авторы, год публикации	Краткое описание полученных результатов
Alexandrov B. S. et al., 2010 [9]	К импульсному терагерцовому лазерному излучению (на частоте 10 ТГц) оказались чувствительными белки теплового шока <i>HSP 105</i> , <i>HSP 90</i> и <i>CPR</i> , а также гены адипонектина, <i>GLUT-4</i> , <i>PPARγ</i> МСК мыши.
Bock J. et al., 2010 [14]	Широкий спектр терагерцового излучения ускоряет дифференцировку МСК костного мозга в адипоциты и позволяет осуществлять перепрограммирование клеток млекопитающих.
Saygur I. et al., 2012 [58]	Излучение диодного лазера ($\lambda = 685$ нм, 2 Дж/см ²) усиливало пролиферацию остеобластов (выращенных после посева МСК <i>in vitro</i> в остеогенную среду), а также стимулировало высвобождение из них факторов роста (<i>BFGF-β</i> , <i>IGF-1</i> , <i>IGFBP-3</i>).
Soleimani M. et al., 2012 [63]	Излучение диодного лазера ($\lambda = 810$ нм, 2-6 Дж/см ²) дозозависимо повышало пролиферацию МСК костного мозга и их дифференцировку в нейроны, оцениваемую с помощью иммуноцитохимического анализа (при использовании нейрон-специфической энзимы).
Wang J. et al., 2012 [67]	НИЛИ ($\lambda = 635$ нм, 0,5 Дж/см ²) индуцировало активацию молекул <i>miR-193</i> , секретируемых МСК костного мозга человека, и связанных с регуляцией фаз клеточного цикла, через <i>ING3/CDK2</i> сигнальные пути, а также регуляцию пролиферации МСК.
Wu J.-Y. et al., 2012 [72]	НИЛИ ($\lambda = 635$ нм, 4 Дж/см ²) существенно повышало пролиферацию клеток (линия <i>D1</i>) и дозо-зависимо продвигало остеогенную дифференцировку МСК костного мозга у мышей благодаря активации <i>IGF1</i> и <i>BMP2</i> сигнализации в клетке.
Wu Y. H. et al., 2012 [71]	Высоким пролиферативным потенциалом отличались МСК костного мозга после лазерного ($\lambda = 635$ нм) облучения. Микрочиповый анализ выявил активацию экспрессии трех генов (<i>Akt 1</i> , циклина <i>D1</i> и фосфатидилинозитол 3-киназы) после НИЛИ воздействия, на фоне подавления активности <i>Ptpn 6</i> - и <i>Stk 17b</i> -генов. Пять генов (<i>Akt 1</i> , <i>Ptpn 6</i> , <i>Stk 17b</i> , <i>Ccnd 1</i> и <i>Pik 3ca</i>) были идентифицированы в качестве регуляторов влияния НИЛИ на пролиферацию МСК.
Alexandrov B. S. et al., 2013 [8]	Терагерцовое лазерное излучение на частоте 2,52 ТГц способствовало модуляции экспрессии генов МСК. Выявлен дозо-зависимый эффект облучения стволовых клеток в условиях стабильности температурных изменений.
Choi K. et al., 2013 [17]	Сочетание МСК из жировой ткани с НИЛИ ($\lambda = 632,8$ нм) приводило к полному восстановлению дефектов свода черепа у животных, а также увеличению минеральной плотности костной ткани и усилению пролиферативного потенциала НИЛИ на фоне активизации регенерации кости.
Giannelli M. et al., 2013 [27]	Диодный ($\lambda = 635$ нм) лазер оказался эффективным подходом для прекодиционирования костномозговых МСК в пробирке перед клеточной трансплантацией в стоматологии. Существенное повышение пролиферативного потенциала МСК ассоциировалось с активацией <i>Notch-1</i> сигнализации и повышением проводимости мембранных K^+ (<i>BK</i> , <i>Kir</i>) каналов, а также Ca^{2+} каналов (<i>T</i> и <i>L</i> типов).
Lipovsky A. et al., 2013 [43]	Освещение широкополосным видимым светом ($\lambda = 635$ нм, 2, 4 и 8 Дж/см ²) повышало пролиферативный потенциал мезенхимальных СК костного мозга на фоне продукции АФК и <i>NO in vitro</i> .
Manuguerra-Gague R. et al., 2013 [45]	Трансплантация МПСК костного мозга в переднюю камеру глаза способствовала регенерации поврежденных тканей на модели лазер-индуцированной открытоугольной глаукомы и развитию процесса лазер-индуцированного ремоделирования на фоне повышения функциональной активности клеток-предшественниц.
Nagata M. J. H. et al., 2013 [50]	Сочетание аспирата костного мозга с НИЛИ (<i>InGaAlP</i> — $\lambda = 635$ нм) существенно повышало восстановление костных дефектов черепа у крыс.
Yang C.-C. et al., 2013 [73]	НИЛИ ($\lambda = 632,8$ нм) применялось в качестве дополнительного средства реабилитационного воздействия при трансплантации МСК с целью восстановления поврежденного седалищного нерва у крыс. Выявлен синергический эффект НИЛИ и МСК.
Park I.-S. et al., 2014 [53]	НИЛИ ($\lambda = 632,8$ нм) усиливало ангиогенный эффект МСК из жировой ткани человека после их пересадки в задние ишемизированные конечности мышей. НИЛИ оказалось эффективным стимулятором сфероидобразования МСК, активировало репаративный потенциал мышечной ткани и стимулировало секрецию факторов роста (<i>VEGF</i>) в ишемизированных конечностях.
Farfada D. et al., 2015 [23]	С помощью НИЛИ удалось повысить функциональную активность МСК костного мозга с целью восстановления неврологических реакций и уровней содержания β -амилоида на мышинной модели болезни Альцгеймера. Стимуляция МСК с помощью НИЛИ повышала активность фагоцитоза, когнитивные функции и пространственное обучение у мышей дикого типа на фоне снижения провоспалительных реакций в мозговой ткани.

Список использованной литературы

1. *Залесский В. Н.* Лазерная медицина на рубеже XX-XXI веков. — К.: Віпол, 2010. — 894 с.
2. *Залесский В. Н., Возианов С. А., Дынник О. Б.* Фотодинамическая терапия: к 100-летию открытия (этапы развития и изучения механизмов действия) // Журн. АМН України. — 2004. — **10**. — С. 808-824.
3. *Abramovitch-Gottlieb L., Gross T., Naveh D.* et al. Low level laser irradiation stimulates osteogenic phenotype of mesenchymal stem cells seeded on a three-dimensional biomatrix // *Lasers Med. Sci.* — 2005. — **20**. — P. 138-146.
4. *Aimbire F., Albertini R., Pacheco M. T.* et al. Low-level laser therapy induces dose-dependent reduction of TNF α levels in acute inflammation // *Photomed. Laser Surg.* — 2006. — **24**. — P. 33-37.
5. *Aimbire F., Santos F. V., Albertini R.* et al. Low-level laser therapy decreases levels of lung neutrophils anti-apoptotic factors by a NF-kappaB dependent mechanism // *Int. Immunopharmacol.* — 2008. — **8**. — P. 603-605.
6. *Albertini R., Aimbire F., Villaverde A. B.* et al. COX-2 mRNA expression decreases in the subplantar muscle of rat paw subjected to carrageenan-induced inflammation after low level laser therapy // *Inflamm. Res.* — 2007. — **56**. — P. 228-229.
7. *Aleksic V., Aoki A., Iwasaki K.* et al. Low-level Er:YAG laser irradiation enhances osteoblast proliferation through activation of MAPK/ERK // *Lasers Med. Sci.* — 2010. — **25**. — P. 559-569.
8. *Alexandrov B. S., Phipps M. L., Alexandrov L. B.* et al. Specificity and heterogeneity of terahertz radiation effect on gene expression in mouse mesenchymal stem cells // *Sci. Rep.* — 2013. — **3**. — doi: 10.1038/srep01184.
9. *Alexandrov B. S., Rasmussen K. Ø., Bishop A. R.* et al. Non-thermal effects of terahertz radiation on gene expression in mouse stem cells // *Biomed. Opt. Express.* — 2011. — **2**. — P. 2679-2689.
10. *AlGhamdi K. M., Kumar A., Moussa N. A.* Low-level laser therapy: a useful technique for enhancing the proliferation of various cultured cells // *Lasers Med. Sci.* — 2012. — **27**. — P. 237-249.
11. *Alves A. C., Vieira R., Leal-Junior E.* et al. Effect of low-level laser therapy on the expression of inflammatory mediators and on neutrophils and macrophages in acute joint inflammation // *Arthritis Res. Ther.* — 2013. — **15**, № 5. — P. R116.
12. *Barolet D., Duplay P., Jacomy H., Auclair M.* Importance of pulsing illumination parameters in low-level-light therapy // *J. Biomed. Opt.* — 2010. — **15**. — doi: 10.1117/1.3477186.
13. *Bayat M., Ansari E., Gholami N., Bayat A.* Effect of low-level helium-neon laser therapy on histological and ultrastructural features of immobilized rabbit articular cartilage // *J. Photochem. Photobiol. B.* — 2007. — **87**. — P. 81-87.
14. *Bock J., Fukuyo Y., Kang S.* et al. Mammalian stem cells reprogramming in response to terahertz radiation // *PLoS One.* — 2010. — **5**. — doi: 10.1371/journal.pone.0015806.
15. *Boschi E. S., Leite C. E., Saciura V. C.* et al. Anti-Inflammatory effects of low-level laser therapy (660 nm) in the early phase in carrageenan-induced pleurisy in rat // *Lasers Surg. Med.* — 2008. — **40**. — P. 500-508.
16. *Casalechi H. L., Leal-Junior E. C., Xavier M.* et al. Low-level laser therapy in experimental model of collagenase-induced tendinitis in rats: effects in acute and chronic inflammatory phases // *Lasers Med. Sci.* — 2013. — **28**. — P. 989-995.
17. *Choi K., Kang B. J., Kim H.* et al. Low-level laser therapy promotes the osteogenic potential of adipose-derived mesenchymal stem cells seeded on an acellular dermal matrix // *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* — 2013. — **101**. — P. 919-928.
18. *Coombe A. R., Ho C. T., Darendeliler M. A.* et al. The effects of low level laser irradiation on osteoblastic cells // *Clin. Orthod. Res.* — 2001. — **4**. — P. 3-14.
19. *Correa F., Lopes Martins R. A., Correa J. C.* et al. Low-level laser therapy (GaAs lambda = 904 nm) reduces inflammatory cell migration in mice with lipopolysaccharide-induced peritonitis // *Photomed. Laser Surg.* — 2007. — **25**. — P. 245-249.
20. *De Lima F. M., Villaverde A. B., Albertini R.* et al. Low-level laser therapy associated to N-acetylcysteine lowers macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2) mRNA expression and generation of intracellular reactive oxygen species in alveolar macrophages // *Photomed. Laser Surg.* — 2010. — **28**. — P. 763-771.
21. *Dröge W.* Free radicals in the physiological control of cell function // *Physiol. Rev.* — 2002. — **82**. — P. 47-95.
22. *Eichler M., Lavi R., Shainberg A., Lubart R.* Flavins are source of visible-light-induced free radical formation in cells // *Lasers Surg. Med.* — 2005. — **37**. — P. 314-319.
23. *Farfara D., Tuby H., Trudler D.* et al. Low-level laser therapy ameliorates disease progression in a mouse model of Alzheimer's disease // *J. Mol. Neurosci.* — 2015. — **55**. — P. 430-436.
24. *Fu L., Patel M. S., Bradley A.* et al. The molecular clock mediates leptin-regulated bone formation // *Cell.* — 2005. — **122**. — P. 803-815.
25. *Fukuda T. Y., Tanji M. M., Silva S. R.* et al. Infrared low-level diode laser on inflammatory process modulation in mice: pro- and anti-inflammatory cytokines // *Lasers Med. Sci.* — 2013. — **28**. — P. 1305-1313.
26. *Fushimi T., Inui S., Nakajima T.* et al. Green light emitting diodes accelerate wound healing: characterization of the effect and its molecular basis *in vitro* and *in vivo* // *Wound Repair. Regen.* — 2012. — **20**. — P. 226-235.
27. *Giannelli M., Chellini F., Sassoli C.* et al. Photoactivation of bone marrow mesenchymal stromal cells with diode laser: effects and mechanisms of action // *J. Cell Physiol.* — 2013. — **228**. — P. 172-181.
28. *Gigo-Benato D., Russo T. L., Tanaka E. H.* et al. Effects of 660 and 780 nm low-level laser therapy on neuromuscular recovery after crush injury in rat sciatic nerve // *Lasers Surg. Med.* — 2010. — **42**. — P. 673-682.
29. *Hu W. P., Wang J. J., Yu C. L.* et al. Helium-neon laser irradiation stimulates cell proliferation through photostimulatory effects in mitochondria // *J. Invest. Dermatol.* — 2007. — **127**. — P. 2048-2057.
30. *Ignatieva N., Zakharkina O., Andreeva I.* et al. Effects of laser irradiation on collagen organization in chemically induced degenerative annulus fibrosus of lumbar

- intervertebral disc // *Lasers Surg. Med.* — 2008. — **40**. — P. 422-432.
31. *Karu T. I.* Mitochondrial signaling in mammalian cells activated by red and near-IR radiation // *Photochem. Photobiol.* — 2008. — **84**. — P. 1091-1099.
 32. *Karu T. I., Pyatibrat L. V., Kolyakov S. F., Afanasyeva N. I.* Absorption measurements of a cell monolayer relevant to phototherapy: reduction of cytochrome c oxidase under near IR radiation // *J. Photochem. Photobiol. B.* — 2005. — **81**. — P. 98-106.
 33. *Kawasaki S., Ebara S., Nakayama K., Takaoka K.* The E-Box motif, recognized by tissue-specific nuclear factor(s), is important for BMP-4 gene expression in osteogenic cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1999. — **263**. — P. 560-565.
 34. *Khanna A., Shankar L. R., Keelan M. H.* et al. Augmentation of the expression of proangiogenic genes in cardiomyocytes with low dose laser irradiation *in vitro* // *Cardiovasc. Radiat. Med.* — 1999. — **1**. — P. 265-269.
 35. *Kushibiki T., Awazu K.* Blue laser irradiation enhances extracellular calcification of primary mesenchymal stem cells // *Photomed. Laser Surg.* — 2009. — **27**. — P. 493-498.
 36. *Kushibiki T., Awazu K.* Controlling osteogenesis and adipogenesis of mesenchymal stromal cells by regulating a circadian clock protein with laser irradiation // *Int. J. Med. Sci.* — 2008. — **5**. — P. 319-326.
 37. *Kushibiki T., Hirasawa T., Okawa S., Ishihara M.* Blue laser irradiation generates intracellular reactive oxygen species in various types of cells // *Photomed. Laser Surg.* — 2013. — **31**. — P. 95-104.
 38. *Kushibiki T., Tajiri T., Ninomiya Y., Awazu K.* Chondrogenic mRNA expression in prechondrogenic cells after blue laser irradiation // *J. Photochem. Photobiol. B.* — 2010. — **98**. — P. 211-215.
 39. *Lan C. C., Wu S. B., Wu C. S.* et al. Induction of primitive pigment cell differentiation by visible light (helium-neon laser): a photoacceptor-specific response not replicable by UVB irradiation // *J. Mol. Med.* — 2012. — **90**. — P. 321-330.
 40. *Laraia E. M., Silva I. S., Pereira D. M.* et al. Effect of low-level laser therapy (660 nm) on acute inflammation induced by tenotomy of Achilles tendon in rats // *Photochem. Photobiol.* — 2012. — **88**. — P. 1546-1550.
 41. *Lavi R., Shainberg A., Friedmann H.* et al. Low energy visible light induces reactive oxygen species generation and stimulates an increase of intracellular calcium concentration in cardiac cells // *J. Biol. Chem.* — 2003. — **278**. — P. 40917-40922.
 42. *Leal Junior E. C., Lopes-Martins R. A., Dalan F.* et al. Effect of 655-nm low-level laser therapy on exercise-induced skeletal muscle fatigue in humans // *Photomed. Laser Surg.* — 2008. — **26**. — P. 419-424.
 43. *Lipovsky A., Oron U., Gedanken A., Lubart R.* Low-level visible light (LLVL) irradiation promotes proliferation of mesenchymal stem cells // *Lasers Med. Sci.* — 2013. — **28**. — P. 1113-1117.
 44. *Liu H., Colavitti R., Rovira I. I., Finkel T.* Redox-dependent transcriptional regulation // *Circ. Res.* — 2005. — **97**. — P. 967-974.
 45. *Manuguerra-Gagné R., Boulos P. R., Ammar A.* et al. Transplantation of mesenchymal stem cells promotes tissue regeneration in a glaucoma model through laser-induced paracrine factor secretion and progenitor cell recruitment // *Stem Cells.* — 2013. — **31**. — P. 1136-1148.
 46. *Massey V.* The chemical and biological versatility of riboflavin // *Biochem. Soc. Trans.* — 2000. — **28**. — P. 283-296.
 47. *Mesenchymal stromal cells: Biology and clinical applications (Stem cell biology and regenerative medicine) /* Eds: P. Hematti, A. Keating. — New York: Humana Press., 2013. — 724 p.
 48. *Mester E., Szende B., Gärtner P.* The effect of laser beams on the growth of hair in mice // *Radiobiol. Radiother.* — 1968. — **9**. — P. 621-626.
 49. *Moriyama Y., Nguyen J., Akens M.* et al. In vivo effects of low level laser therapy on inducible nitric oxide synthase // *Lasers Surg. Med.* — 2009. — **41**. — P. 227-231.
 50. *Nagata M. J., Santinoni C. S., Pola N. M.* et al. Bone marrow aspirate combined with low-level laser therapy: a new therapeutic approach to enhance bone healing // *J. Photochem. Photobiol. B.* — 2013. — **121**. — P. 6-14.
 51. *Narasimamurthy R., Hatori M., Nayak S. K.* et al. Circadian clock protein cryptochrome regulates the expression of proinflammatory cytokines // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2012. — **109**. — P. 12662-12667.
 52. *Ozawa Y., Shimizu N., Kariya G., Abiko Y.* Low-energy laser irradiation stimulates bone nodule formation at early stages of cell culture in rat calvarial cells // *Bone.* — 1998. — **22**. — P. 347-354.
 53. *Park I. S., Chung P. S., Ahn J. C.* Enhanced angiogenic effect of adipose-derived stromal cell spheroid with low-level light therapy in hind limb ischemia mice // *Biomaterials.* — 2014. — **35**. — P. 9280-9289.
 54. *Pastore D., Greco M., Petragallo V. A., Passarella S.* Increase in $-H+e-$ ratio of the cytochrome c oxidase reaction in mitochondria irradiated with helium-neon laser // *Biochem. Mol. Biol. Int.* — 1994. — **34**. — P. 817-826.
 55. *Peplow P. V., Chung T. Y., Baxter G. D.* Photodynamic modulation of wound healing: a review of human and animal studies // *Photomed. Laser Surg.* — 2012. — **30**. — P. 118-148.
 56. *Rizzi C. F., Mauriz J. L., Freitas Corrêa D. S.* et al. Effects of low-level laser therapy (LLLT) on the nuclear factor (NF)-kappaB signaling pathway in traumatized muscle // *Lasers Surg. Med.* — 2006. — **38**. — P. 704-713.
 57. *Saygun I., Karacay S., Serdar M.* et al. Effects of laser irradiation on the release of basic fibroblast growth factor (bFGF), insulin like growth factor-1 (IGF-1), and receptor of IGF-1 (IGFBP3) from gingival fibroblasts // *Lasers Med. Sci.* — 2008. — **23**. — P. 211-215.
 58. *Saygun I., Nizam N., Ural A. U.* et al. Low-level laser irradiation affects the release of basic fibroblast growth factor (bFGF), insulin-like growth factor-I (IGF-I), and receptor of IGF-I (IGFBP3) from osteoblasts // *Photomed. Laser Surg.* — 2012. — **30**. — P. 149-154.
 59. *Schreck R., Baeuerle P. A.* A role for oxygen radicals as second messengers // *Trends Cell. Biol.* — 1991. — **1**. — P. 39-42.
 60. *Shimizu N., Mayahara K., Kiyosaki T.* et al. Low-intensity laser irradiation stimulates bone nodule formation via insulin-like growth factor-I expression in rat calvarial cells // *Lasers Surg. Med.* — 2007. — **39**. — P. 551-559.

61. Silva Júnior A. N., Pinheiro A. L., Oliveira M. G. et al. Computerized morphometric assessment of the effect of low-level laser therapy on bone repair: an experimental animal study // *J. Clin. Laser Med. Surg.* — 2002. — **20**. — P. 83-87.
62. Silveira L. B., Prates R. A., Novelli M. D. et al. Investigation of mast cells in human gingiva following low-intensity laser irradiation // *Photomed. Laser Surg.* — 2008. — **26**. — P. 315-321.
63. Soleimani M., Abbasnia E., Fathi M. et al. The effects of low-level laser irradiation on differentiation and proliferation of human bone marrow mesenchymal stem cells into neurons and osteoblasts — an *in vitro* study // *Lasers Med. Sci.* — 2012. — **27**. — P. 423-430.
64. Sutherland J. C. Biological effects of polychromatic light // *Photochem. Photobiol.* — 2002. — **76**. — P. 164-170.
65. Taylor C. T. Mitochondria and cellular oxygen sensing in the HIF pathway // *Biochem. J.* — 2008. — **409**. — P. 19-26.
66. Verma S., Watt G. M., Mai Z., Hasan T. Strategies for enhanced photodynamic therapy effects // *Photochem. Photobiol.* — 2007. — **83**. — P. 996-1005.
67. Wang J., Huang W., Wu Y. et al. MicroRNA-193 pro-proliferation effects for bone mesenchymal stem cells after low-level laser irradiation treatment through inhibitor of growth family, member 5 // *Stem Cells Dev.* — 2012. — **21**. — P. 2508-2519.
68. Wong-Riley M. T., Liang H. L., Eells J. T. et al. Photobiomodulation directly benefits primary neurons functionally inactivated by toxins: role of cytochrome c oxidase // *J. Biol. Chem.* — 2005. — **280**. — P. 4761-4771.
69. Wu S., Xing D., Gao X., Chen W. R. High fluence low-power laser irradiation induces mitochondrial permeability transition mediated by reactive oxygen species // *J. Cell Physiol.* — 2009. — **218**. — P. 603-611.
70. Wu J. Y., Chen C. H., Wang C. Z. et al. Low-power laser irradiation suppresses inflammatory response of human adipose-derived stem cells by modulating intracellular cyclic AMP level and NF- κ B activity // *PLoS One.* — 2013. — **8**. — doi: 10.1371/journal.pone.0054067.
71. Wu Y. H., Wang J., Gong D. X. et al. Effects of low-level laser irradiation on mesenchymal stem cell proliferation: a microarray analysis // *Lasers Med. Sci.* — 2012. — **27**. — P. 509-519.
72. Wu J. Y., Wang Y. H., Wang G. J. et al. Low-power GaAlAs laser irradiation promotes the proliferation and osteogenic differentiation of stem cells via IGF1 and BMP2 // *PLoS One.* — 2012. — **7**. — doi: 10.1371/journal.pone.0044027.
73. Yang C. C., Wang J., Chen S. C., Hsieh Y. L. Synergistic effects of low-level laser and mesenchymal stem cells on functional recovery in rats with crushed sciatic nerves // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* — 2016. — **10**, № 2. — P. 120-131.
74. Yu H. S., Chang K. L., Yu C. L. et al. Low-energy helium-neon laser irradiation stimulates interleukin-1 alpha and interleukin-8 release from cultured human keratinocytes // *J. Invest. Dermatol.* — 1996. — **107**. — P. 593-596.
75. Zhang L., Xing D., Zhu D., Chen Q. Low-power laser irradiation inhibiting Abeta25-35-induced PC12 cell apoptosis via PKC activation // *Cell Physiol. Biochem.* — 2008. — **22**. — P. 215-222.

Получено 10.12.2015

**50-РОКІВ ЛАЗЕРНОЇ МЕДИЦИНИ: ПОТЕНЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ
ЗАСТОСУВАННЯ В РЕГЕНЕРАТИВНІЙ МЕДИЦИНІ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ
СТВОЛОВИХ КЛІТИН, ЩО МОДУЛЬОВАНІ НИЗЬКОІНТЕНСИВНИМ
ЛАЗЕРНИМ ВИПРОМІНЮВАННЯМ
(огляд літератури та власних досліджень)**

В. М. Залеський, Г. Е. Тімен*

Державна установа “Національний науковий центр “Інститут кардіології
ім. М. Д. Стражеска НАМН України”, 03151 Київ

*Державна установа “Інститут отоларингології ім. О. С. Коломійченка НАМН України”, 03680 Київ

Проаналізовано дані літератури і результати власних досліджень механізмів дії низькоінтенсивного лазерного випромінювання (НІЛВ) і його впливу на функціональну властивість мезенхімальних ствових клітин. Вплив лазерного випромінювання низької інтенсивності направлений, передусім, на активацію внутрішньоклітинних і позаклітинних хромофорів і пов'язаний з ініціацією механізмів клітинної сигналізації. Тільки останніми роками методи з використанням НІЛВ отримали широке визнання в області регенеративної медицини, на основі добре вивченого досвіду застосування НІЛВ при загоєнні ран, а також в контролі больових і прозапальних реакцій. Особливу роль грає НІЛВ в регуляції функціональної активності мезенхімальних ствових клітин (МСК), зокрема їх проліферації і диференціювання, завдяки активації механізмів сигнальної трансдукції. У роботі представлено молекулярні і клітинні механізми НІЛВ і продемонстровані особливості його впливу на МСК.

**50 YEARS OF LASER MEDICINE: POTENTIAL POSSIBILITIES FOR USING
IN THE REGENERATIVE MEDICINE OF MESENCHYMAL STEM CELLS,
MODULATED BY LOW-INTENSITY LASER IRRADIATION
(review of literature and own data)**

V. N. Zalessky, G. E. Timen*

State Institution "National Scientific Center "N. D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS Ukraine", 03151 Kyiv

*State Institution "A. S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology NAMS Ukraine", 03680 Kyiv

Analyzed were the data of literature and own studies of the mechanisms of effect of low intensity laser irradiation (LILI) and its influence on the functional properties of mesenchymal stem cells (MSC). The effect of LILI is aimed primarily at the activation of intra- and extracellular chromophores and is related with the initiation of mechanisms of cell signaling. It is only during recent years that the methods using LILI have been recognized in regenerative medicine, based on extensive experience of their use for wound healing, as well as for control of the pain and proinflammatory reactions. LILI plays a special role in the regulation of functional activity of MSC, particularly, of their proliferation and differentiation owing to activation of the mechanisms of signal transduction. Also presented are molecular and cellular mechanisms of LILI effect on MSC.