

І.С. Нікольський
В.В. Нікольська
Л.І. Тарануха
Я.-М.О. Семенова
К.І. Нікольська

Інститут генетичної та регенеративної медицини
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України»

Ключові слова:

мультипотентні стромальні клітини, регенерація, імунна система, стрес.

ІМУНОЗАЛЕЖНИЙ МЕХАНІЗМ РЕГЕНЕРАТИВНОЇ ДІЇ МСК ПРИ СТРЕСОВОМУ ВИРАЗКОУТВОРЕННІ

У теперішній час актуальним є вивчення можливості використання мультипотентних стромальних клітин (МСК) для стимуляції процесів регенерації при імунodefіцитах, серед яких особливе місце посідають стресові реакції. У роботі розглянуто механізм впливу МСК кісткового мозку на шлункове виразкоутворення і стан імунної системи в умовах гострого та повторювального стресу. У щурів лінії Вістар відтворено іммобілізаційний водно-імерсійний стрес у двох варіантах: гострий та повторювальний. Досліджено кількість і площу стресових виразок, показники тимуса і селезінки, а також гематологічні показники, проліферативну і цитотоксичну активність мононуклеарів периферичної крові, спленоцитів і клітин лімфатичних вузлів, визначено поглинальну активність нейтрофілів. Внаслідок реалізації обох видів стресу у щурів індукується процес виразкоутворення у шлунку з одночасною вираженою перебудовою імунної системи при повторювальному стресі та незначним її залученням при гострому стресі. Введення МСК перед індукцією гострого стресу або перед останньою індукцією, якою завершується формування повторювального стресу, призводить до вираженого пригнічення виразкоутворення тільки при повторювальному стресі з розвитком при цьому характерних змін в системі імунітету.

Регенеративна активність МСК формується в певних умовах композиції імунної системи, що є необхідним і для прояву власної імунотропної дії МСК, певні механізми якої можуть сприяти підсиленню регенеративної активності клітин. Імунозалежний механізм регенеративної дії МСК бажано брати до уваги при розробці методів лікування за допомогою трансплантації МСК. Трансплантація МСК кісткового мозку щурам перед відтворенням у них гострого іммобілізаційного водно-імерсійного стресу не впливає на інтенсивність виразкоутворення у шлунку, а введення клітин перед останньою індукцією повторювального стресу призводить до значного пригнічення шлункового виразкоутворення зі зменшенням кількості та площі виразок. Ефективна регенеративна дія МСК відзначається тільки при повторювальному стресі, коли відбувається значно більша перебудова імунної системи, що свідчить про імунозалежну дію МСК. Також трансплантовані МСК демонструють власну імунотропну активність, ефективно впливаючи на проліферативну активність тимоцитів і поглинальну активність нейтрофілів при гострому стресі, а також поглинальну активність нейтрофілів при повторювальному стресі.

ВСТУП

У сучасній медицині активно розробляються лікувальні заходи з використанням стовбурових клітин, серед яких особливе місце належить стовбуровим клітинам, які за Міжнародною класифікацією від 2005 року отримали назву «мультипотентні стромальні клітини» (МСК) [1]. Раніше вони визначалися як мезенхімальні стовбурові клітини. Перейменування здійснене з двох основних причин: по-перше, МСК дійсно з'являються у мезенхімі, але у позаембріональний період такої тканини в організмі немає. По-друге, МСК містять-

ся в сполучній тканині скрізь, де вона є, і, поряд з основними властивостями, успадкованими від мезенхімальних клітин, мають риси, притаманні МСК певної органної та тканинної компартментної локалізації [2, 3, 4]. Особливе місце МСК посідають і в імунній системі, де виконують багато функцій: від підтримки паренхіми до участі в імунних реакціях [5–16].

Але багато в чому активність МСК вивчена недостатньо. Причому часто це стосується участі МСК у важливих процесах загально-біологічного і медичного значення, серед яких виділяють і стрес, у роз-

виту якого велика роль належить імунній системі, оскільки для її функціонування необхідні МСК.

Таким чином, відомо про значну роль імунної системи у розвитку стресу, також визначена необхідність МСК для нормального формування імунітету, проте вплив МСК на імунні механізми при стресі залишається невизначеним. Між тим, зрозуміло, що питання потребує уваги, оскільки дослідження у цьому напрямку можуть бути перспективними для розробки методів регенерації імунної системи при стресі.

Стрес є стандартною адаптаційною реакцією на надзвичайну ситуацію, що створюється сильними чинниками, які потенційно загрожують організму [17]. Видів стресу багато, і найчастіше вони визначаються за факторами, що їх викликають. У даній роботі вивчається іммобілізаційний водно-імерсійний гострий та повторювальний стрес. Одним з ключових чинників розвитку стресу вважаються глюкокортикоїди, катехоламіни, деякі інші гормони та фактори, що продукуються у підвищеній кількості, дія яких спрямована в основному на лімфоцити і спричиняє виражені порушення в імунній системі.

Класичними проявами стресу є гормонозалежні зміни, які були виділені Г. Сельє: гіпертрофія надниркових залоз, гіпотрофія тимуса і виразкоутворення у шлунку [18]. З боку імунної системи важливими і вираженими компонентами стресу є лейкоцитарна реакція і тимчасовий імунодефіцит.

Розвиток стресу визначається властивостями індукуючих факторів: сили, частоти і тривалості їх впливу, а також станом реактивності, у тому числі імунологічної, організму, що реагує [19]. За цими критеріями основні стреси поділяються на гострий, повторювальний і хронічний.

У теперішній час є дані про суттєву різницю між ними у механізмах формування і реалізації ефекту. Але ці питання недостатньо вивчені. Особливості розвитку стресової реакції залежно від властивостей діючих факторів і стану імунологічної реактивності продовжують всебічно досліджувати. Нині у вивченні стресу намітилися нові тенденції. Велике значення у подальшому розкритті стресових механізмів має їх висвітлення з позицій прогресу імунологічних підходів до вивчення стовбурових клітин.

Метою роботи було дослідити участь імунної системи у реалізації регенеративної активності МСК при стресовому виразкоутворенні.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліди проведені на самцях щурів лінії Вістар масою 220–260 г з розплідника Інституту патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, які знаходилися у стандартних умовах віварію. Утримання тварин та робота з ними здійснювалися відповідно до міжнародних прийнятих правил проведення робіт з експериментальними тваринами. Усі роботи з експериментальними тваринами проводили з дотриманням вимог статті 26 Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 21.02.2006 р.) та «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою» (Страсбург, 1986), а також з дотриманням усіх принципів біоетики та норм біологічної безпеки.

Експериментальне виразкоутворення у шлунку піддослідних тварин викликали методом іммобілізаційного водно-імерсійного стресу. Згідно з даною моделлю, іммобілізованих тварин витримували 3 год у воді (23 °С), що доходила до рівня мечоподібного відростка [20]. Схема експерименту представлена на рис. 1. Стрес відтворювали у двох варіантах: гострий та повторювальний. Для отримання гострого стресу тварин стресували одноразово. Для отримання повторювального стресу щурів стресували тричі з інтервалом у 24 год у перші 3 дні, потім через 96 год, тобто через час, за який могли відбуватися більш-менш стабільні стрес-індуковані зміни в імунній системі, ще раз відтворювали стрес.

Для трансплантації використовували МСК кісткового мозку щурів лінії Вістар. Кістковий мозок отримували зі стегнової кістки методом механічної дезагрегації строми. Адгезуючі до пластику фракцію клітин культивували до 2-го пасажу. Враховуючи, що для проведення експерименту потрібна достатня кількість клітин, пул МСК 2-го пасажу накопичували кріоконсервуванням, яке проводили за методикою, що розроблена в Інституті проблем кріобіології та кріомедицини НАН України [21] на програмному заморожувачі KRYO-516 (Planer, Англія) в кріопробірках (Nunc, США) по 1,8 мл з ви-

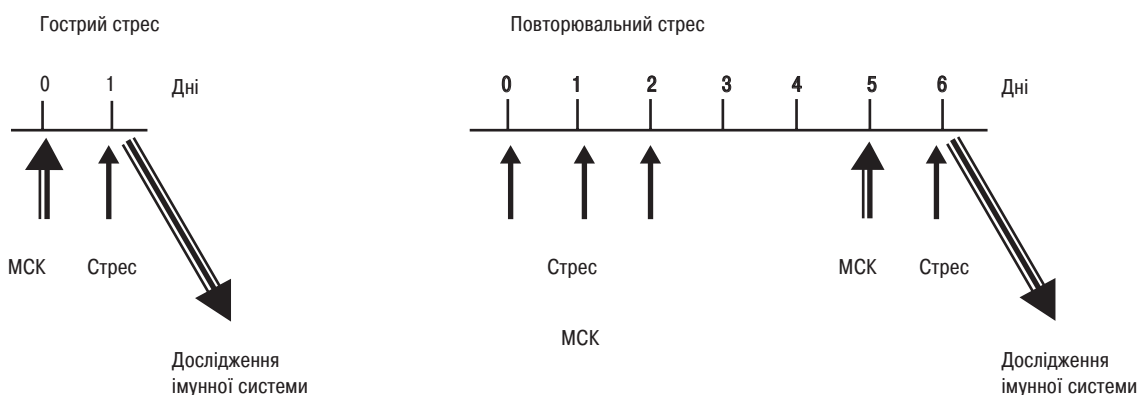


Рис. 1. Схема дослідження впливу МСК на імунну систему щурів з гострим та повторювальним іммобілізаційним водно-імерсійним стресом

користанням диметилсульфоксиду (ДМСО) (5%). Процес заморожування клітин проводили згідно з 4-етапною програмою. Після завершення програми кріопробірки переносили в низькотемпературний банк для довгострокового зберігання в рідкому азоті до використання в експерименті.

Розморожені МСК кісткового мозку ($4 \cdot 10^6$ в $0,2$ мл середовища DMEM/F12) вводили у хвостову вену за 24 год до гострого стресу або останнього відтворення стресу при моделюванні повторювального стресу.

Сформовано 5 експериментальних груп тварин: I — контрольна (інтактні щури) ($n=14$), II — щури, яким відтворювали гострий стрес ($n=11$), III — щури, яким вводили МСК кісткового мозку і відтворювали гострий стрес ($n=8$), IV — щури, яким відтворювали повторювальний стрес ($n=6$), V — щури, яким вводили МСК кісткового мозку і відтворювали повторювальний стрес ($n=6$).

Експериментальні дослідження здійснювали відразу після припинення дії стресових факторів. Розмір виразок (середній діаметр) в шлунках вимірювали за допомогою біокулярної лупи з окуляр-мікрометром, визначаючи кількість та сумарну площу виразок в мм^2 . Визначали абсолютну і відносну масу тимуса і селезінки, кількість тимоцитів і спленоцитів, клітинність (кількість клітин в 1 мг органу) тимуса і селезінки, а також кількість клітин кісткового мозку. Кількість лейкоцитів, лімфоцитів, гранулоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, концентрацію гемоглобіну в периферичній крові визначали на автоматичному гематологічному аналізаторі PARTICLE COUNTER (модель PCE-210) (ERMA INC, Японія). Вивчення проліферативної активності мононуклеарів периферичної крові, спленоцитів, клітин лімфатичних вузлів і природної цитотоксичності здійснювали МТТ-методом. Визначали також здатність нейтрофілів поглинати інактивовані клітини *Staphylococcus aureus*.

Отримані результати оброблені методами варіаційної статистики за допомогою програм Excell (MS Office XP) та Statistica 8.0 (StatSoft, Inc.). Для визначення відмінностей між досліджуваними групами

використовували непараметричний критерій Манна — Уїтні (U) [22]. Усі дані на діаграмах представлені як медіана (Median), 25 та 75% проценти, мінімальне та максимальне значення [23]. При інтерпретації результатів критичною величиною рівня значущості вважали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як можна побачити на рис. 2, у контрольній групі щурів лінії Вістар патології слизової оболонки шлунка не виявлено. Візуальне дослідження одразу після індукції стресу свідчить про умовно дві форми виразкових уражень у піддослідних тварин: перша — малі виразки (площею $< 0,5 \text{ мм}^2$), друга — великі виразки (площею $> 4 \text{ мм}^2$) з меншою кількістю малих виразок.

Кількість виразок та їх площа при гострому і повторювальному холодному стресі достовірно не відрізнялися. Але з рис. 2 також видно, що обидва показники помітно вищі при повторювальному стресі. У результаті претрансплантації МСК тваринам з гострим стресом кількість виразок практично не змінювалася. Проте у щурів, які отримували МСК перед останньою індукцією повторювального стресу, кількість уражень значно зменшувалася. Так, саме у щурів цієї групи значно зменшувалася і площа виразок (див. рис. 2). Виходить, що введення МСК суттєво пригнічує виразкоутворення тільки при повторювальному стресі.

Щоб з'ясувати причетність певних імунологічних змін до реалізації дії МСК, треба було перш за все вивчити особливості впливу обох видів стресу на імунну систему. Дані представлені у табл. 1.

Встановлено, що реакція імунної системи на досліджені види стресу дійсно значно відрізняється. Так, при гострому стресі відхилення від норми відзначають за двома показниками. Відносна маса тимуса збільшується, а цитотоксична активність спленоцитів суттєво знижується. При повторювальному стресі підвищуються кількість лейкоцитів і лімфоцитів у крові і проліферативна активність клітин лімфатичних вузлів, зменшуються кількість гемоглобіну, відносна маса і клітинність селезінки. Таким

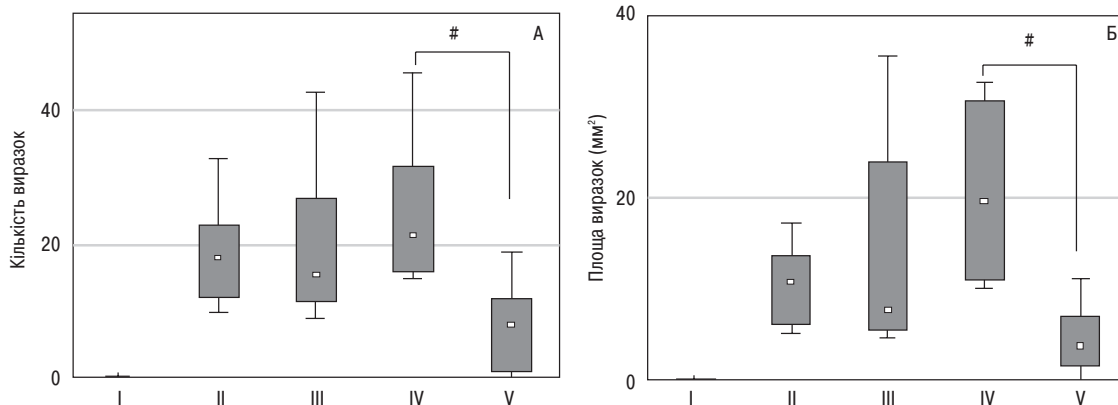


Рис. 2. Кількість (А) та сумарна площа (Б) виразкових уражень шлунка стресованих щурів. I — контрольна група, II — щури, яким відтворювали водно-імерсійний стрес, III — щури, яким вводили МСК кісткового мозку і відтворювали гострий водно-імерсійний стрес, IV — щури, яким відтворювали повторювальний водно-імерсійний стрес, V — щури, яким вводили МСК кісткового мозку і відтворювали повторювальний водно-імерсійний стрес. * $p < 0,05$ між групами.

чином, на відміну від гострого, при повторювальному стресі від норми відрізняються 6 показників. Причому зміни обох задіяних показників при гострому стресі йдуть при повторювальному стресі в протилежний бік. Слід відмітити, що достовірні зміни при обох видах стресу теж значно відрізняються в групах за величиною показників: відносною маси тимуса і клітинності селезінки, цитотоксичної активності тимоцитів і спленоцитів, проліферативної активності лімфатичних вузлів.

Таким чином, реакція на стрес за показниками імунної системи має кількісні відмінності від норми і якісні та кількісні протилежні зміни між гострим і повторювальним стресом, що в цілому свідчить про більш значну і суттєво різну перебудову активності імунної системи при обох видах стресу.

Певна імунна композиція при обох видах стресу, мабуть, зумовлює різні зміни в імунній системі і після введення МСК. Як показано у табл. 2, пре-трансплантація МСК при гострому стресі призводить до підвищення поглинальної активності нейтрофілів і проліферативної активності тимоцитів, а при повторювальному стресі трансплантація МСК викликає тільки підвищення кількості лімфоци-

тів. При цьому введення МСК індукує зниження поглинальної активності при повторювальному стресі по відношенню до такого в групі тварин з гострим стресом, які отримували МСК. Дані свідчать про складний механізм дії МСК на імунну систему, результат реалізації якого залежить від вихідного стану імунної системи.

Можна припустити, що при повторювальному стресі перебудова імунної системи попередніми стресовими реакціями створює умови, що сприяють реалізації притаманної МСК адаптогенної і регенеративної дії.

Значення певних імунних порушень для реалізації регенеративної дії МСК не з'ясовано [24]. Питання потребує подальшого вивчення на основі комплексного підходу з урахуванням особливостей функціонування імунної системи в цілому, а виражена регенеративна антивиразкова дія МСК може бути розглянута сьогодні як перспективна у майбутньому для клінічного застосування.

ВИСНОВКИ

Трансплантація МСК кісткового мозку щурам перед відтворенням у них гострого іммобілізаційного

Таблиця 1

Показники імунної системи при гострому і повторювальному іммобілізаційному водно-імерсійному стресі

Показники	Здорові тварини (n=14)	Тварини після гострого стресу (n=11)	
		Тварини після гострого стресу (n=11)	Тварини після повторювального стресу (n=6)
Лейкоцити, 10 ⁶ /мл	12,9 11,4–14,5	14,1 11,8–20,1	24,8* 18,2–29,5
Лімфоцити, 10 ⁶ /мл	9,0 7,3–10,0	11,8 8,6–13,9	15,9* 13,8–23,3
Гемоглобін, г/л	125 120–139	131 122–136	115* 108–121
Відносна маса тимуса, %	0,09 0,07–0,11	0,12* 0,11–0,17	0,07* 0,06–0,09
Відносна маса селезінки, %	0,49 0,40–0,60	0,41 0,36–0,42	0,33* 0,29–0,41
Клітинність селезінки, 10 ⁶ /мг	0,36 0,34–0,48	0,32 0,26–0,40	0,17** 0,09–0,27
Цитотоксична активність тимоцитів, %	38 17–50	26 22–43	9* 8–13
Цитотоксична активність спленоцитів, %	57 48–68	34* 28–42	51* 47–55
Проліферативна активність клітин ЛВ, у.о.	1,43 1,35–1,73	1,16 1,08–1,36	2,15** 1,87–2,24

*Порівняно з групою контрольних тварин;

**порівняно з групою тварин після гострого стресу.

Таблиця 2

Відміни у впливі МСК на імунні порушення при гострому і повторювальному іммобілізаційному водно-імерсійному стресі

Показники	Здорові тварини (n=14)	Тварини після гострого стресу		Тварини після повторювального стресу	
		Без введення МСК (n=14)	Із введенням МСК (n=14)	Без введення МСК (n=14)	Із введенням МСК (n=14)
Лімфоцити, 10 ⁶ /мл	9,0 7,3–10,0	11,8 8,6–13,9	8,8 7,7–14,9	15,9* 13,8–23,3	14,5* 12,9–14,6
Відносна маса тимуса, %	0,09 0,07–0,11	0,12* 0,11–0,17	0,06* 0,06–0,07	0,07* 0,06–0,09	0,08* 0,05–0,10
Проліферативна активність тимоцитів, у.о.	0,87 0,82–0,92	0,93 0,89–1,20	1,12* 1,08–1,21	0,97* 0,88–0,99	0,96 0,86–1,11
Поглиняльна активність нейтрофілів, %	56 52–60	60 58–62	63,5** 62–71	59 52–69	55,5 [§] 54–61

*Порівняно з групою контрольних тварин;

**порівняно з групою тварин після гострого стресу;

§порівняно з групою тварин після гострого стресу і введення МСК.

водно-імерсійного стресу не впливає на інтенсивність виразкоутворення у шлунку, а введення клітин перед останньою індукцією повторювального стресу призводить до значного пригнічення шлункового виразкоутворення зі зменшенням кількості і площі виразок.

Ефективна регенеративна дія МСК виявляється тільки при повторювальному стресі, коли відзначається значно більша перебудова імунної системи, що свідчить про імунозалежну дію МСК. Також трансплантовані МСК демонструють власну імунотропну активність, ефективно впливаючи на проліферативну активність тимоцитів і поглинальну активність нейтрофілів при гострому стресі, а також поглинальну активність нейтрофілів при повторювальному стресі.

Наявність імунозалежного механізму регенеративної дії МСК бажано брати до уваги при розробці методів терапії за трансплантації МСК.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Horwitz E.M., Le Blanc K., Dominici M. et al. (2005) International Society for Cellular Therapy. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 7(5): 393–395. doi: 10.1080/14653240500319234. PMID: 16236628.
2. Urrutia D.N., Caviedes P., Mardones R. et al. (2019) Comparative study of the neural differentiation capacity of mesenchymal stromal cells from different tissue sources: An approach for their use in neural regeneration therapies. *PLoS One*, 14(3): e0213032. doi:10.1371/journal.pone.0213032.
3. Guerrouahen B.S., Sidahmed H., Al Sulaiti A. et al. (2019) Enhancing Mesenchymal Stromal Cell Immunomodulation for Treating Conditions Influenced by the Immune System. *Stem. Cells Int.*, 5: 7219297. doi:10.1155/2019/7219297.
4. Нікольський І.С., Бутенко Г.М. (2021) Клітинна терапія в ревматології: можливі напрямки. *Український ревматологічний журнал*, 86(4): 8–17. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.86.16532.
5. Nikolskaya K.I., Butenko G.M. (2016) Structural-functional organisation of the bone marrow hematopoietic stem cells niches. *Cell and Organ Transplantation*, 4(1): 101–117. doi:10.22494/COT.V4i1.9.
6. Nikolska K.I. (2018) Peculiarities of culture and in vitro contact interaction of cryopreserved thymic multipotent stromal cells and hemopoietic cells. *Probl. Cryobiol. Cryomed.*, 28(1): 5–13. doi.org/10.15407/cryo28.01.005.
7. Coulson-Thomas V.J., Coulson-Thomas Y.M., Gesteira T.F. et al. (2016) Extrinsic and Intrinsic Mechanisms by Which Mesenchymal Stem Cells Suppress the Immune System. *Ocul. Surf.*, 14(2): 121–134. doi:10.1016/j.jtos.2015.11.004.
8. Hong J., Hueckelhoven A., Wang L. et al. (2016) Indoleamine 2,3-dioxygenase mediates inhibition of virus-specific CD8(+) T cell proliferation by human mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy*, 18(5): 621–629. doi:10.1016/j.jcyt.2016.01.009.
9. Denton A.E., Linterman M.A. (2017) Stromal networking: cellular connections in the germinal centre. *Curr. Opin. Immunol.*, 45: 103–111. doi: 10.1016/j.coi.2017.03.001.
10. He S., Gleason J., Fik-Rymarkiewicz E. et al. (2017) Human Placenta-Derived Mesenchymal Stromal-Like Cells Enhance Angiogenesis via T Cell-Dependent Reprogramming of Macrophage Differentiation. *Stem. Cells*, 35(6): 1603–1613. doi:10.1002/stem.2598.
11. Galleu A., Riffo-Vasquez Y., Trento C. et al. (2017) Apoptosis in mesenchymal stromal cells induces in vivo recipient-mediated immunomodulation. *Sci. Transl. Med.*, 9(416): eaam7828. doi:10.1126/scitranslmed.aam7828.
12. Li N., Hua J. (2017) Interactions between mesenchymal stem cells and the immune system. *Cell Mol. Life Sci.*, 74(13): 2345–2360. doi: 10.1007/s00018-017-2473-5.
13. Pistoia V., Raffaghello L. (2017) Mesenchymal stromal cells and autoimmunity. *Int. Immunol.*, 29(2): 49–58. doi: 10.1093/intimm/dxx008.
14. Alexandre Y.O., Mueller S.N. (2018) Stromal cell networks coordinate immune response generation and maintenance. *Immunol Rev.* 283(1): 77–85. doi: 10.1111/imr.12641.
15. Wang M., Yuan Q., Xie L. (2018) Mesenchymal Stem Cell-Based Immunomodulation: Properties and Clinical Application. *Stem Cells Int.* 2018: 3057624. doi: 10.1155/2018/3057624.
16. Wang S., Huang S., Gong L. et al. (2018) Human Neonatal Thymus Mesenchymal Stem Cells Promote Neovascularization and Cardiac Regeneration. *Stem. Cells Int.*, 2018: 8503468. doi:10.1155/2018/8503468.
17. Selye H. (1998) A syndrome produced by diverse noxious agents. 1936. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, 10(2): 230–231. doi:10.1176/jnp.10.2.230a.
18. Szabo S., Yoshida M., Filakovszky J. et al. (2017) «Stress» is 80 Years Old: From Hans Selye Original Paper in 1936 to Recent Advances in GI Ulceration. *Curr. Pharm. Des.*, 23(27): 4029–4041. doi: 10.2174/1381612823666170622110046.
19. Krizanova O., Babula P., Pacak K. (2016) Stress, catecholaminergic system and cancer. *Stress*, 19(4): 419–428. doi:10.1080/10253890.2016.1203415.
20. Zhao D.Q., Xue H., Sun H.J. (2020) Nervous mechanisms of restraint water-immersion stress-induced gastric mucosal lesion. *World J. Gastroenterol.*, 26(20): 2533–2549. doi:10.3748/wjg.v26.i20.2533.
21. Grishchenko V.I., Lobyntseva G.S., Votyakova I.A. et al. (1988) Hematopoietic cells of the embryonic liver. *Naukova Dumka*, 192 p.
22. Гржибовский А.М. (2016) Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии. *Наука и здравоохранение*, 2: 5–28.
23. Реброва О.Ю. (2002) Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA. *Медиа Сфера*, 312 с.
24. Нікольський І.С., Нікольська В.В., та ін. (2018) Вплив трансплантації мультипотентних стромальних клітин тимуса на імунну систему мишей в умовах її регенерації. *Фізіологічний журнал*, 64(4): 3–11.

IMMUNE-DEPENDENT MECHANISM OF REGENERATIVE ACTION OF MSCS DURING STRESS ULCER FORMATION

I.S. Nikolskyi, V.V. Nikolska, L.I. Taranukha, Ya.-M.O. Semenova, K.I. Nikolska

Institute of Genetic and Regenerative Medicine State University «National Scientific Center «Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Acad M.D. Strazheska of the National Academy of Sciences of Ukraine»

Abstract. *Currently, it is relevant to study the possibility of using multipotent stromal cells (MSCs) to stimulate regeneration processes in immunodeficiencies, among which stress reactions occupy a special place. The paper examines the mechanism of the effect of bone marrow MSCs on gastric ulcer formation and the state of the immune system under conditions of acute and repeated stress. Immobilization water immersion stress was reproduced in Wistar rats in two variants: acute and repetitive. The number and area of stress ulcers, indicators of the thymus and spleen, as well as hematological indicators, the proliferative and cytotoxic activity of peripheral blood mononuclear cells, splenocytes and lymph*

node cells were studied, and the absorptive activity of neutrophils was determined. As a result of the implementation of both types of stress in rats, the process of ulcer formation in the stomach is induced, with a simultaneous pronounced restructuring of the immune system during repeated stress and its slight involvement during acute stress. The introduction of MSCs before the induction of acute stress or before the last induction, which completes the formation of repeated stress, leads to a pronounced inhibition of ulceration only in the case of repeated stress with the development of characteristic changes in the immune system. The regenerative activity of MSCs is formed under certain conditions of the composition of the immune system, which is also necessary for the manifestation of the own immunotropic effect of MSCs, certain mechanisms of which can contribute to strengthening the regenerative activity of cells. It is desirable to take into account the immune-dependent mechanism of regenerative action of MSCs when developing methods of MSC transplantation treatment. Transplantation of bone marrow MSCs in rats before reproduction of acute

immobilization water-immersion stress does not affect the intensity of ulceration in the stomach, and the introduction of cells before the last induction of repeated stress leads to a significant suppression of gastric ulceration with a decrease in the number and area of ulcers. The effective regenerative effect of MSCs is manifested only in case of repeated stress, when there is a significantly greater restructuring of the immune system, which indicates the immune-dependent effect of MSCs. Transplanted MSCs also demonstrate their own immunotropic activity, effectively affecting the proliferative activity of thymocytes and the absorptive activity of neutrophils during acute stress and the absorptive activity of neutrophils during repeated stress.

Key words: multipotent stromal cells, regeneration, immune system, stress.

Адреса для листування:

Семенова Яніна-Марія Олексіївна
04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 67
E-mail: yanina-mariya@ukr.net

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Чи попереджає вітамін D симптоми з боку м'язів при застосуванні статинів?

За матеріалами jamanetwork.com

Згідно з даними нещодавнього дослідження, вживання вітаміну D під час лікування статинами не може запобігти ані пов'язаним із цим симптомам з боку м'язів, ані припиненню терапії статинами. Результати опубліковано в «JAMA Cardiology»*.

Для того щоб оцінити можливий позитивний вплив вітаміну D щодо зменшення вираженості побічних реакцій статинів, серед учасників дослідження VITAL (зосереджене на вивченні вітаміну D і омега-3 жирних кислот) відібрали осіб, яким нещодавно призначили статини. Серед них 1033 учасники отримували по 2000 міжнародних одиниць колекальциферолу (вітаміну D₃) щодня, а 1050 — плацебо.

Основні результати: м'язовий біль або дискомфорт, що триває кілька днів (первинний результат), і припинення прийому статину через пов'язані з ним симптоми з боку м'язів.

Середній вік учасників, дані яких було проаналізовано, становив 66,8 року, і 49% були жінками. Протягом 4,8 року спостереження про пов'язані із статинами симптоми з боку м'язів повідомили 317 учасників (31%), які отримували вітамін D, і 325 тих, що приймали плацебо (31%). Скориговане відношення ризиків становило 0,97. Прийом статинів припинили 137 пацієнтів (13%), які отримували вітамін D, і 133, що приймали плацебо (13%) зі скоригованим відношенням ризиків 1,04. Ці результати зафіксовані за всіх рівнів 25-гідроксिवітаміну D перед лікуванням (значення р взаємодії = 0,83). Серед учасників з рівнями, нижчими за 20 нг/мл, про пов'язані зі статинами симптоми з боку м'язів повідомили 28 із 85 осіб, які отримували вітамін D (33%), і 33 з 95, що приймали плацебо (35%).

Автори дійшли висновку, що додавання вітаміну D не попереджає пов'язані зі статинами симптоми з боку м'язів та не знижує вірогідність припинення прийому цих препаратів. Ці результати були сталими за всіх рівнів 25-гідроксिवітаміну D до лікування.