

REFERENCES

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017 // [Electronic resource]. – Mode of access: – <http://goldcopd.org/>. – Data of access: 28.05.2018.
2. Avdeev SN. Sovremennyye podhody k antibakterial'noi terapii obostrenii khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh. Pul'monologiya. 2012; 3: 109–114.
3. Wang Jin-Xiang, Zhang Shu-Ming, Li Xiao-Hui, Zhang Yao, Zhen-Yang Xu, Bin Cao. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. International Journal of Infectious Diseases. 2016; 48: 40-45. doi.org/10.1016/j.ijid.2016.04.024.
4. Lin C, Pang Q. Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided treatment in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. The Clinical Respiratory Journal. 2016. DOI:10.1111/crj.12519.
5. Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A, Mortensen K, Jensen BN, Andreassen HF, Porsbjerg C, Knudsen JD, Jensen JU. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2016; 11: 1381-1389. doi: 10.2147/COPD.S104051.
6. Pavord ID, Jones PW, Burgel PR, Rabe KF. Exacerbations of COPD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2016; 11 (Spec Iss): 21-30. doi.org/10.2147/COPD.S85978
7. Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, Fitzgerald AS, Frank I, Yadav A, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:957–963.
8. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of Sputum Color to Nature and Outpatient Management of Acute Exacerbations of COPD. CHEST. 2000; 117(6): 1638-1645. DOI: 10.1378/chest.117.6.1638
9. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD010257. doi: 10.1002/14651858.CD010257.
10. Miravittles M, Moragas A, Hernandez S, Bayona C, Llor C. Is it possible to identify exacerbations of mild to moderate COPD that do not require antibiotic treatment? CHEST. 2013; 144(5): 1571-1577. doi: 10.1378/chest.13-0518.
- U.S. Food & Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA updates warnings for oral and injectable fluoroquinolone antibiotics due to disabling side effects. Updated 9 August 2016. Retrieved from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm511530.htm>. Accessed 29 November 2016.

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
кафедра фтизиопульмонологии
e-mail: druzanoff@mail.ru

Рузанов Дмитрий Юрьевич

Сведения об авторах

Воропаев Евгений Викторович, к.м.н., доцент, проректор по научной работе УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Воробей Виктория Александровна, ассистент кафедры фтизиопульмонологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Миронова Светлана Валерьевна, врач эндоскопического отделения УЗ «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница».

Осипкина Ольга Викторовна, заведующий НИЛ УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Семенова Лариса Николаевна, заведующий пульмонологическим отделением УЗ «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница».

Буйневич Ирина Викторовна, к.м.н., доцент, заведующий кафедры фтизиопульмонологии УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Зятков Алексей Александрович, научный сотрудник НИЛ УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Рубаник Наталья Николаевна, лаборант НИЛ УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Бонда Наталья Александровна, старший научный сотрудник НИЛ УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Address for correspondence

246000, The Republic of Belarus,
Gomel, Lange Str., 5,
Gomel State Medical University,
TB and pulmonology Department
e-mail: druzanoff@mail.ru
Ruzanov Dmitry Y.

Information about the authors

Voropaev Evgeny V., PhD, Associate Professor, Vice-Rector for Research of the EE «Gomel State Medical University».

Vorobei Victoria A., Assistant of the TB and pulmonology Department of EE «Gomel State Medical University».

Mironova Svetlana V., doctor of the endoscopic department of the «Gomel Regional Tuberculosis Clinical Hospital».

Osipkina Olga V., Head of the Scientific Research Laboratory of the EE «Gomel State Medical University».

Semenova Larisa N., Head of the Pulmonology Department of the «Gomel Regional Tuberculosis Clinical Hospital».

Buynevich Irina V., PhD, Associate Professor, Head of the TB and pulmonology Department of EE «Gomel State Medical University».

Zyatkov Alexey A., Researcher of the Scientific Research Laboratory of the EE «Gomel State Medical University».

Rubanik Natalia N., Laboratory Assistant, Scientific Research Laboratory, EE «Gomel State Medical University».

Bonda Natalya A., Senior Researcher, Scientific Research Laboratory, EE «Gomel State Medical University».

Поступила 14.05.2019

УДК 576.3:611.013.395[-097]

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ В МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ И МАКРОФАГАХ ПРИ ИХ СОВМЕСТНОМ КУЛЬТИВИРОВАНИИ

А. Н. Кондрачук¹, Э. А. Надыров¹, А. Е. Козлов², М. В. Матвеев², А. С. Шафорост¹,
А. А. Зятков¹, А. Н. Переволоцкий³, Т. В. Переволоцкая³, В. Н. Беляковский¹

¹Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

²Государственное научное учреждение

«Институт радиобиологии» Национальной академии наук Беларуси

г. Гомель, Республика Беларусь

³Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии»

г. Обнинск, Российская Федерация

Цель: определить спонтанный и индуцированный уровень экспрессии генов цитокинов в мезенхимальных стромальных клетках (МСК) и макрофагах при их совместном культивировании как модель изучения иммуномодуляторных свойств мезенхимальных стромальных клеток.

Материалы и методы. Анализировали культуры клеток лабораторных мышей линии C57Bl/6: в качестве контрольных групп изучали обособленные краткосрочные интактные культуры мезенхимальных стромальных клеток и макрофагов. Культуры мезенхимальных стромальных клеток и перитонеальных макрофагов при их совместном культивировании в условиях стимуляции липополисахаридом *Escherichia coli* в концентрациях 1 и 5 мкг/мл выступали как экспериментальные группы.

Результаты. Установлены статистически значимые различия ($p < 0,05$) по величине нормализованной экспрессии генов TNF- α и IL-1 β между контрольными группами и группами мезенхимальных стромальных клеток, стимулированных липополисахаридом в концентрациях 1 и 5 мкг/мл, что свидетельствует об отличиях в спонтанной и митоген-индуцированной продукции биологически-активных медиаторов.

Заключение. Установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), которые характеризовались снижением уровня нормализованной экспрессии генов TNF- α и IL-1 β между контрольными группами (интактные культуры МСК и перитонеальные макрофаги) и группами стимулированных липополисахаридом МСК в концентрациях 1 и 5 мкг/мл. Проведенные исследования позволяют предложить мезенхимальные стромальные клетки и макрофаги в качестве клеток, осуществляющих регуляцию иммунного ответа при заболеваниях, связанных с риском хронизации воспалительного процесса. Результаты исследования в перспективе будут использованы для создания модели, позволяющей экстраполировать условия *in vitro* к процессам, протекающим в очаге воспаления в живом организме.

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, макрофаги, цитокины.

Objective: to determine the spontaneous and induced level of cytokine gene expression in mesenchymal stromal cells (MScs) and macrophages during their joint cultivation as a model for studying the immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells.

Materials and methods. C57Bl/6 cell cultures of laboratory mice were analyzed: isolated short-term intact cultures of mesenchymal stromal cells and macrophages were studied as control groups. The cultures of mesenchymal stromal cells and peritoneal macrophages at their joint cultivation under conditions of *Escherichia coli* lipopolysaccharide stimulation in concentrations of 1 and 5 $\mu\text{g/ml}$ acted as experimental groups.

Results. Statistically significant differences ($p < 0.05$) in the value of normalized expression of TNF- α and IL-1 β genes between control groups and groups of mesenchymal stromal cells stimulated by lipopolysaccharide in concentrations of 1 and 5 $\mu\text{g/ml}$ were found, which indicates differences in spontaneous and mitogen-induced production of biologically active mediators.

Conclusion. Statistically significant differences ($p < 0.001$) were found, which were characterized by a decrease in the normalized expression of TNF- α and IL-1 β genes between the control groups (intact MSc cultures and peritoneal macrophages) and the groups of MSc stimulated by lipopolysaccharide in concentrations of 1 and 5 $\mu\text{g/ml}$. The studies performed allow us to propose mesenchymal stromal cells and macrophages as cells that regulate the immune response in diseases associated with the risk of chronization of the inflammatory process. In the long term, the results of the study will be used to create a model that allows extrapolating *in vitro* conditions to the processes occurring in the inflammation zone in a living organism.

Keywords: mesenchymal stromal cells, macrophages, cytokines.

A. N. Kondrachuk, E. A. Nadyrov, A. Y. Kozlov, M. V. Matveyenkov, A. S. Shaforost, A. A. Zyatskov, A. N. Perevolotsky, T.V. Perevolotskaya, V.N. Belyakovskiy
Changes in Cytokine Gene Expression Levels in Mesenchymal Stromal Cells and Macrophages During Their Joint Cultivation
Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Apr-Jun; Vol 60 (2): 102–107

Введение

Известно, что любые клетки, введенные в организм с терапевтической целью, в первую очередь сталкиваются с факторами врожденного иммунитета. Важным аспектом влияния мезенхимальных стромальных клеток (МСК) на врожденный иммунитет является взаимодействие их с моноцитами и происходящими от них клетками воспаления. Моноциты и макрофаги под влиянием микроокружения, проходят поляризацию для обеспечения либо мощных локальных фагоцитарных реакций, либо для продукции ряда противовоспалительных факторов, участвуя в фазе разрешения и восстановления тканевых повреждений [1]. В настоящее время известны две взаимодополняющие концепции влияния МСК на другие клетки *in vivo*: взаимодействие реализуется как

за счет непосредственных клеточных контактов, так и посредством продукции ими паракринных факторов. Спектр секретируемых МСК факторов не постоянен и зависит от взаимной регуляции МСК, клеток иммунной системы, медиаторов иммунного ответа, то есть от локального микроокружения, в том числе воспалительного [2].

В то же время, согласно современной гипотезе, сами МСК по иммуномодулирующей активности можно условно разделить на два типа в зависимости от активации Toll Like рецепторов на клетках: МСК-1 — провоспалительные и МСК-2 — иммуносупрессивные, что, очевидно, характеризуется спектром продуцируемых ими цитокинов и в целом позволяет определить общий эффект МСК на иммунную систему как «иммуномодулирующий» [3].

Эффективное использование МСК как пула малодифференцированных стромальных предшественников в клинической практике невозможно без всестороннего изучения их физиологии с учетом их места и роли *in situ*, в конкретной тканевой локализации. В связи с этим изучение влияния факторов микроокружения на функциональную активность как этих клеток, а также паракринное влияние самих МСК на другие клетки является важной практической и фундаментальной задачей.

Цель работы

Определить спонтанный и индуцированный уровень экспрессии генов цитокинов в МСК и макрофагах при их совместном культивировании как модель изучения иммуномодуляторных свойств МСК.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования проводились в соответствии с «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» [4]. Для исследования были сформированы 4 группы культур клеток от 8–10 особей лабораторных мышей линии C57Bl/6 в каждой группе. Первую и вторую группу составили краткосрочные интактные культуры МСК и перитонеальных макрофагов, как контрольные группы, третью и четвертую группы — культуры МСК и перитонеальных макрофагов при их совместном культивировании в условиях индукции липополисахаридом, как группы сравнения. В качестве стимулирующего фактора использован готовый коммерческий препарат липополисахарида — Lypopolysaccharide from *Escherichia coli* 055:B5 (Sigma, США) в концентрациях 1 и 5 мкг/мл (группы «МСК-1» и «МСК-5» соответственно).

МСК жировой ткани получали по адаптированной общепринятой методике выделения путем ферментативной обработки ткани коллагеназой I типа [5]. Концентрацию клеток довели до 1×10^6 /мл полной культуральной средой и разливали по 3 мл в лунки 6-луночного планшета для адгезионных культур (Sarstedt, Германия). В качестве полной культуральной среды использовали DMEM/F-12 (Gibco-Invitrogen, США) с 10% FBS (HyClone, США). Клетки культивировали в CO_2 инкубаторе при 37°C , 5% CO_2 в виде первичной культуры в течение 7–9 дней с 50% заменой среды каждые 2 дня. На протяжении всего срока культивирования в разные сроки состояние культуры мониторировали с помощью инвертированного микроскопа. К 7–9-м суткам доминирующей популяцией были фибробластоподобные элементы. Для оценки экспрессии генов цитокинов клет-

ки снимались с пластика с помощью 0,25% раствора трипсин/EDTA.

Взятие перитонеального экссудата для получения макрофагов проводили по адаптированным общепринятым методикам [6]. После выделения макрофаги подсчитывали в камере Горяева (в среднем выделяется около 1×10^6 клеток в мл). До момента посева культуры клетки сохраняли на льду.

Для сокультивирования использовали мембранные вставки ThinCert™ (Greiner Bio-one, Германия) для 6-луночных планшетов с размером пор 0,4 мкм. В лунки планшета высевали МСК в концентрации 25×10^4 клеток/мл. В ячейки мембранных вставок высевали перитонеальные макрофаги в концентрации 1×10^6 /мл. Клетки стимулировали, как описано выше. После прикрепления клеток к мембране вставок их переносили в лунки планшета и сокультивировали МСК и макрофаги в течение 16 часов. В качестве контроля использовали активированные и интактные культуры МСК и макрофагов, культивируемые в аналогичных режимах и условиях.

Для проведения сравнительной характеристики уровней спонтанной и митоген-индуцированной продукции цитокинов в культурах МСК и макрофагов выбраны уровни экспрессии генов кодирующих продукцию цитокинов TNF- α и IL-1 β .

Для статистической обработки результатов была использована программа «Statistica», 12.0. В качестве нулевой гипотезы (H_0) принято предположение об отсутствии различий между исследованными группами образцов по нормализованной экспрессии генов IL-1 β и TNF- α . Расчет мощности исследования проводился с использованием двухстороннего T-критерия. Нормальность распределения числовых признаков проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При анализе числовых данных было установлено, что числовые ряды не подчинялись закону нормального распределения. В этой связи представленные данные были выражены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q^1 - Q^3). Сравнительный анализ между группами проводился с использованием критерия Краскела-Уоллиса (множественные сравнения), сравнение между группами проводилось с использованием критерия Манна-Уитни. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [7].

Оценку уровня потенциальной продукции цитокинов проводили по экспрессии соответствующих генов при помощи метода Real-Time PCR с применением красителя SYBR Green. Структура праймеров, использованных для оценки уровня экспрессии, приведена в таблице 1.

Таблица 1 — Структура праймеров для проведения ПЦР

Название локуса	Название праймера, пробы	Нуклеотидная последовательность
GAPDH	mGAPDH-прямой	GGAGGAACCTGCCAAGTATG
	mGAPDH-обратный	TGGGAGTTGCTGTTGAAGTC
IL-1b	mIL-1b-прямой	GGAGAACCAAGCAACGACAAAATA
	mIL-1b-обратный	TGGGGAACCTCTGCAGACTCAAAC
TNF- α	mTNF- α -прямой	TGGCCAGACCCCTCACACTCAG

Алгоритм обработки данных

На первом этапе анализа определяли значения показателя эффективности протекания ПЦР на экспоненциальной фазе для каждого выявляемого локуса. Для этого предварительно выбирали образец кДНК со значением C_t , равным 20–22 циклам, и готовили следующие варианты разведения: 1:0; 1:1(2 \times); 1:3(4 \times); 1:7(8 \times).

Эффективность протекания реакции рассчитывали по формуле 1.

$$E = (R2/R1)^{1/(Ct2-Ct1)}, \quad (1)$$

где: R — степень разведения образца, C_t — цикл уровня пороговой флуоресценции (наиболее часто значение уровня пороговой флуоресценции находится в пределах 0,05–0,1 единиц флуоресценции). При этом разница C_t между разведениями должна быть примерно одинаковой, в ином случае расчет эффективности амплификации для данного локуса будет недостоверным. В качестве гена нормализатора выступал ген GAPDH. Обработку данных выполняли на основании следующего алгоритма:

- Для каждого образца определяли значение порогового цикла (C_t) гена-нормализатора и гена интереса.

- Показатель экспрессии изучаемого гена относительно экспрессии гена-нормализатора (нормализованная экспрессия) рассчитывали по формуле 2:

$$N = E_n^{(C_{t\text{ген}} - C_{t\text{нормализатор}})}, \quad (2)$$

где: E_n — среднее арифметическое значение показателя эффективности амплификации (в настоящей работе принят как 1,86); $C_{t\text{ген}}$ — значение порогового цикла для гена интереса; $C_{t\text{нормализатор}}$ — значение порогового цикла для гена-нормализатора.

*Результаты и их обсуждение**Морфологическая характеристика культур МСК*

Полученные клеточные культуры отличались различной концентрацией посева, скоростью роста, количеством клеток в первичной культуре. К 7-9-м суткам культивирования преобладающей фракцией клеток были крупные колонии, состоящие из клеток с многочисленными отростками, различной степени зрелости, с четко выраженным ядром (рисунок 1).

На первом этапе исследования был проведен анализ с использованием критерия Краскела-Уоллиса. Рассчитанное значение этого критерия ($H = 24,255$ при уровне значимости $p < 0,001$) свидетельствует о статистически значимом различии между исследованными группами по величине нормализованной экспрессии гена TNF- α . Аналогичный показатель для IL-1 β составил: $H = 24,255$ при уровне значимости $p < 0,001$, что также отражало значимость различий по данному показателю. В дальнейшем сравнительный анализ проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Результаты сравнительного анализа TNF- α и IL-1 β в группах исследования представлены в таблице 2.

Рисунок 1 — Морфология нативной культуры МСК. Увеличение $\times 100$

Таблица 2 — Значения нормализованной экспрессии локусов генов, отвечающих за синтез интерлейкинов в экспериментальных группах исследований (Ме [Q₁; Q₃])

Цитокины	Группа				p
	МСК контроль (1)	Макрофаги (2)	МСК-1 (3)	МСК-5 (4)	
TNF- α	34,32 [21,95; 46,82]	82,982 [32,37; 175,67]	1,419 [0,737; 2,142]	1,700 [0,864; 2,976]	p _{1,2} = 0,127 p _{1,3} < 0,001 p _{1,4} < 0,001 p _{2,3} < 0,001 p _{2,4} < 0,001 p _{3,4} = 0,270
IL-1 β	1059,15 [265,84; 285,58]	532,07 [275,83; 1131,96]	2,844 [1,824; 4,0536]	5,950 [3,247; 8,237]	p _{1,2} = 0,563 p _{1,3} < 0,001 p _{2,3} < 0,001 p _{2,4} < 0,001 p _{3,4} = 0,040

Как видно из данных таблицы 2, максимальный уровень экспрессии TNF- α наблюдался во 2-й группе (макрофаги без стимуляции) и составил 82,982 [32,37; 175,67]. Указанный уровень экспрессии был статистически значимо выше в сравнении с тремя другими группами клеток: 1-й группой (МСК без стимуляции), где уровень экспрессии составил 34,32 [21,95; 46,82], 3-й группой (МСК-1) — 1,419 [0,737; 2,142] и 4-й группой (МСК-5) — 1,700 [0,864; 2,976]. Статистическая значимость для всех групп составила $p < 0,001$.

При анализе уровней экспрессии IL-1 β максимальные значения определялись в контрольных группах (интактные культуры МСК и макрофагов) и составило 1059,15 [265,84; 1285,58] и 532,07 [275,83; 1131,96] для 1-й и 2-й групп соответственно. При проведении сравнительного анализа статистически значимых различий установлено не было ($p > 0,05$), что, по-видимому, связано с большим разбросом числовых значений. В 1-й группе указанный показатель статистически превышал аналогичный уровень в 3-й группе — 2,844 [1,824; 4,0536] ($p < 0,001$) и соответствующий показатель в 4-й группе — 5,950 [3,247; 8,237], а также при попарном сравнении показателей экспрессии гена IL-1 β между группами ($p < 0,001$). В то же время были обнаружены различия в значениях в зависимости от концентрации бактериального стимулятора липополисахарида. При стимуляции в концентрации 5 мкг/мл уровень экспрессии IL-1 β был в два раза выше, чем при стимуляции в концентрации 1 мкг/мл.

Известно, что продукция цитокинов является ответом только на определенный стимул, хотя МСК (как и иммунокомпетентные клетки) потенциально являются «запрограммированными» на экспрессию генов определенного спектра цитокинов. Но снятие или изменение этой «программы» не реализуются в культурах

in vitro, а возможно только в организме, в условиях взаимодействия с клетками микроокружения. Этот факт свидетельствует в пользу общепринятого предположения о том, что число МСК, например, в очагах воспаления также, как и синтез цитокинов в первичных культурах будут находиться под влиянием активированных антигенами иммунокомпетентных клеток (макрофаги, лимфоциты).

Заключение

Установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$), которые характеризовались снижением уровня нормализованной экспрессии генов TNF- α и IL-1 β между контрольными группами (интактные культуры МСК и перитонеальные макрофаги) и группами стимулированных липополисахаридом МСК в концентрациях 1 и 5 мкг/мл. Выявленные изменения свидетельствуют об отличиях в модели спонтанной и дозозависимой митогениндуцированной продукции цитокинов.

Таким образом, проведенное исследование расширяет существующие представления о иммуномодуляторных свойствах МСК и их влиянии на иммунокомпетентные клетки, в частности, макрофаги. Интерес к вероятным процессам активации и поляризации макрофагов объясняется тем, что они играют ведущую роль в регуляции репаративных процессов и воспаления. В этой связи взаимовлияние МСК и макрофагов в качестве регуляторных клеток могут рассматриваться в качестве потенциальных кандидатов при разработке новых клеточных технологий, осуществляющих регуляцию иммунного ответа при заболеваниях, связанных с риском хронизации воспалительного процесса. Кроме того, полученные в ходе выполнения работы результаты в перспективе будут использованы для создания модели, позволяющей экстраполировать условия *in vitro* к процессам, протекающим в очаге воспаления в живом организме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carty F, Mahon BP, English K. The influence of macrophages on mesenchymal stromal cell therapy: passive or aggressive agents? *Clin Exp Immunol.* 2017;188:1–11. doi:10.1111/cei.12929.
2. Ren G, Zhao X, Zhang L, Zhang J, L'Huillier A, Ling W, et al. Inflammatory cytokine-induced intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in mesenchymal stem cells are critical for immunosuppression. *J Immunol.* 2010;184:2321–8. doi:10.4049/jimmunol.0902023.
3. DelaRosa O, Lombardo E. Modulation of Adult Mesenchymal Stem Cells Activity by Toll-Like Receptors: Implications on Therapeutic Potential. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:e865601-9. doi:http://dx.doi.org/10.1155/2010/865601.
4. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No. 123). Guidelines for Accommodation and Care of Animals. Approved by the multilateral consultation 1986. 11 p.
5. Gimble JM, Bunnell BA, editors. Adipose-Derived Stem Cells: Methods and Protocols. Humana Press; 2011. 473 p. doi:10.1007/978-1-61737-960-4.
6. Zhang X, Goncalves R, Mosser DM. The isolation and characterization of murine macrophages. *Curr Protoc Immunol.* 2008;Chapter 14:Unit 14.1. doi:10.1002/0471142735.im1401s83.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера; 2002. 312 с.

REFERENCES

1. Carty F, Mahon BP, English K. The influence of macrophages on mesenchymal stromal cell therapy: passive or aggressive agents? *Clin Exp Immunol.* 2017;188:1–11. doi:10.1111/cei.12929.
2. Ren G, Zhao X, Zhang L, Zhang J, L'Huillier A, Ling W, et al. Inflammatory cytokine-induced intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in mesenchymal stem cells are critical for immunosuppression. *J Immunol.* 2010;184:2321–8. doi:10.4049/jimmunol.0902023.
3. DelaRosa O, Lombardo E. Modulation of Adult Mesenchymal Stem Cells Activity by Toll-Like Receptors: Implications on Therapeutic Potential. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:e865601-9. doi:http://dx.doi.org/10.1155/2010/865601.
4. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No. 123). Guidelines for Accommodation and Care of Animals. Approved by the multilateral consultation 1986. 11 p.
5. Gimble JM, Bunnell BA, editors. Adipose-Derived Stem Cells: Methods and Protocols. Humana Press; 2011. 473 p. doi:10.1007/978-1-61737-960-4.
6. Zhang X, Goncalves R, Mosser DM. The isolation and characterization of murine macrophages. *Curr Protoc Immunol.* 2008;Chapter 14:Unit 14.1. doi:10.1002/0471142735.im1401s83.
7. Rebrova O.YU. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm STATISTICA. Moskva, RF: MediaSfera; 2002. s. 60-74. (in Russ.).

Адрес для корреспонденции

246000, Республика Беларусь,
г. Гомель, ул. Ланге, 5,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
Научно-исследовательская лаборатория,
тел. моб.: +375 44 7243340,
e-mail: allkond@mail.ru
Кондрачук Алексей Николаевич.

Сведения об авторах

Кондрачук Алексей Николаевич, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Надыров Эльдар Аркадьевич, к.м.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Матвеевков Матвей Владимирович, младший научный сотрудник лаборатории комбинированных воздействий, ГНУ «Институт радиобиологии» Национальной академии наук Беларуси.

Козлов Александр Евгеньевич, младший научный сотрудник лаборатории эндокринологии и биохимии, ГНУ «Институт радиобиологии» Национальной академии наук Беларуси.

Шафорост Александр Сергеевич, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Зятков Алексей Александрович, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Переволоцкий Александр Николаевич, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории математического моделирования и программно-информационного обеспечения, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научный исследовательский институт радиологии и агроэкологии» (ФГБНУ ВНИИРАЭ).

Переволоцкая Татьяна Витальевна, к.б.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории математического моделирования и программно-информационного обеспечения, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научный исследовательский институт радиологии и агроэкологии» (ФГБНУ ВНИИРАЭ).

Беляковский Василий Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет».

Address for correspondence

246000, The Republic of Belarus,
Gomel, Lange Str., 5,
Gomel State Medical University,
Research laboratory,
Mob.tel.: +375 44 7243340,
e-mail: allkond@mail.ru
Kondrachuk Aleksey Nikolayevich

Information about the authors

Kondrachuk Aleksey Nikolayevich, Senior Researcher of Research laboratory, EE «Gomel State Medical University».

Nadyrov Eldar Arkadyevich, PhD, Ass. Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, EE «Gomel State Medical University».

Kozlov Aleksandr Yevgenyevich, Junior Researcher, State scientific institution «Institute of radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus».

Matveyenkov Matvey Vladimirovich, Junior Researcher, State scientific institution «Institute of radiobiology of the National Academy of Sciences of Belarus».

Shafarost Alexander Sergeevich, Researcher of Research laboratory, EE «Gomel State Medical University».

Zyatskov Aleksey Aleksandrovich, Researcher of Research laboratory, EE «Gomel State Medical University».

Perivolotsky Aleksandr Nikolaevich, Doctor of biological sciences, leading researcher laboratory of the mathematic modeling and software and information support

Russian Institute of Radiology and Agroecology.

Perivolotskaya Tatyana Vitalievna, PhD in biology, associate professor, senior researcher laboratory of the mathematic modeling and software and information support Russian Institute of Radiology and Agroecology.

Belyakovskiy Vasily Nikolayevich, Sc.D., Doctor of medical sciences, Professor, Department of Oncology, EE «Gomel State Medical University».

Поступила 14.05.2019