

Научная статья

УДК 616.013.11+575.113

EDN: <https://elibrary.ru/WZHIDW>

К вопросу об истории развития клеточных технологий на кафедре патологической физиологии Уральского государственного медицинского университета

Владимир Викторович Базарный✉, Дмитрий Юрьевич Гребнев,
Ирина Юрьевна Маклакова

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ vlad-bazarny@yandex.ru

Аннотация. А. П. Ястребов (1934–2019), заведующий кафедрой патологической физиологии (1974–2017) и ректор Свердловского государственного медицинского института (с 1995 г. — Уральской государственной медицинской академии; 1984–2005), за свою педагогическую деятельность подготовил десятки кандидатов и докторов наук. Диссертационные исследования на кафедре охватывали широкий круг вопросов современной общей патологии и патофизиологии. В некоторых из них в 70–80-е годы прошлого века были сделаны попытки патогенетического обоснования дальнейшей разработки методов регенеративной терапии с использованием клеточных технологий. В этой статье представлен краткий обзор диссертационных исследований на кафедре патологической физиологии Уральского государственного медицинского университета, посвященных методикам трансплантации иммунокомпетентных и стволовых клеток для целей экспериментальной клеточной терапии.

Ключевые слова: клеточные технологии, лимфоциты, стволовые клетки, патологическая физиология

Для цитирования: Базарный В. В., Гребнев Д. И., Маклакова И. Ю. К вопросу об истории развития клеточных технологий на кафедре патологической физиологии Уральского государственного медицинского университета // Вестник УГМУ. 2023. № 4. С. 40–47. EDN: <https://elibrary.ru/WZHIDW>.

On the History of the Development of Cellular Technologies at the Department of Pathological Physiology of the Ural State Medical University

Vladimir V. Bazarnyi✉, Dmitry Yu. Grebnev, Irina Yu. Maklakova

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ vlad-bazarny@yandex.ru

Abstract. A. P. Yastrebov (1934–2019) — Head of the Department of Pathological Physiology and Rector of the Sverdlovsk State Medical Institute (since 1995 — Ural State Medical Academy; 1984–2005). During his teaching career, he trained dozens of doctors and candidates of sciences. Dissertation research at the department covered a wide range of issues of modern general pathology and pathological physiology. In some of them, in the 70s and 80s of the last century, attempts were made to pathogenetical foundatione the further development of cellular technologies of regenerative therapy. This article provides a brief overview of dissertation research at the Department of Pathological Physiology of the Ural State Medical University on the methods of transplantation of immunocompetent and stem cells for the purposes of experimental cell therapy.

Keywords: cell technologies, lymphocytes, stem cells, pathological physiology

For citation: Bazarnyi VV, Grebnev DI, Maklakova IYu. On the history of the development of cellular technologies at the Department of Pathological Physiology of the Ural State Medical University. *Bulletin of USMU*. 2023;(4):40–47. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/WZHIDW>.

А. П. Ястребов (1934–2019) — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патологической физиологии (1974–2017) и ректор Свердловского государственного медицинского института (с 1995 г. — Уральской государственной медицинской академии; 1984–2005) — за всю свою педагогическую деятельность подготовил десятки кандидатов и докторов наук. Диссертационные исследования на кафедре охватывали широкий круг вопросов современной общей патологии и патологической физиологии. В некоторых из них была использована модель трансплантации лимфоцитов от донора с «возмущенным» репаративным потенциалом тканей сингенному реципиенту. В этих работах были расшифрованы лимфоцитарные механизмы регуляции регенераторных процессов в тканях. Эти, возможно, несколько устаревшие исследования сегодня можно рассматривать как попытку патогенетического обоснования для дальней-

шей разработки методов регенеративной терапии с использованием клеточных технологий.

Цель статьи — представить краткий научно-исторический обзор диссертационных исследований на кафедре патологической физиологии Уральского государственного медицинского университета за последние 45 лет, посвященных методикам трансплантации иммунокомпетентных и стволовых клеток для целей экспериментальной клеточной терапии.

Еще в 60–70-е гг. XX в. рядом авторов была описана морфогенетическая функция иммунокомпетентных клеток. Она заключается в способности лимфоидных клеток транспортировать регенераторную информацию в условиях адаптивного переноса [1]. Такой методический подход тогда рассматривался как инструмент для изучения патогенеза нарушенной регенерации.

Одной из первых работ в этом направлении на кафедре стала кандидатская диссертация М. В. Попугайло «Изучение роли лимфоидных клеток в регуляции гемопоэза при экстремальных воздействиях на организм» (1979). В ней он показал феномен стимуляции эритропоэза у интактных реципиентов тимоцитами от сингенных доноров, подвергнутых гипоксической гипоксии. Исследования проводились на лабораторных крысах линии Wistar, помещенных с помощью барокамеры на «высоту» 6000 м [2].

В дальнейшем механизмы такого переноса эритропоэтического стимула были рассмотрены в кандидатской диссертации В. В. Базарного. На модели железодефицитной анемии (ЖДА) было показано, что трансплантация тимоцитов от интактных крыс не вызвала изменений кроветворения у железодефицитных реципиентов. Под влиянием «гипоксических» тимоцитов (от крыс, подвергнутых 6-часовой гипоксической гипоксии) отчетливо были видны признаки стимуляции эритропоэза. Это проявлялось увеличением числа эритроидных клеток в костном мозге, что сопровождалось усилением в них синтетических процессов, которые оценивали по включению в ДНК миелокариоцитов меченого тимидина. Одновременно увеличилась концентрация гемоглобина и содержание ретикулоцитов в периферической крови. Внесение в «трансплантат» суспензии спленоцитов (смесь Т- и В-лимфоцитов) существенно не изменило эритропоэтический эффект, а степень ответа у реципиентов была даже несколько ниже. Это указывает, скорее всего, на то, что преимущественную роль в стимуляции эритропоэза играют молодые Т-лимфоциты. Интересным в этих экспериментах оказалось то, что тимические клетки от «железодефицитных» доноров не вызвали у реципиентов заметной активации эритроидного кроветворения.

В дальнейшем установили, что стимуляция «железодефицитных» тимоцитов *in vitro* неспецифическим митогеном приводила к частичному восстановлению гемопоэзстимулирующей активности. Возможно, это связано с тем обстоятельством, что под влиянием представленного митогена усиливалась продукция цитокинов клетками, в т. ч. обладающих бурстпромо-

торной (стимулирующей эритроидные клетки-предшественники) активностью [3].

Позднее эти выводы были подтверждены в совместном исследовании с З. Иванович (англ. Z. Ivanovic), выполненном в Белградском университете (Республика Сербия), на крысах линии Belgrade, гомозиготные особи которой характеризуются тяжелой врожденной ЖДА [4].

Стимуляцию эритропоэза донорскими тимоцитами у реципиентов связали с миграцией трансплантируемых лимфоцитов в костный мозг, где происходит их межклеточная кооперация с кроветворными клетками с участием цитокинов. Позже в кандидатской диссертации С. В. Сазонова «Состояние регенераторных процессов в почке при воздействии холода на организм» было показано значение морфогенетической способности лимфоцитов на модели трансплантации клеток селезенки от нефрэктомизированного донора. Под влиянием донорских лимфоцитов наблюдалась более ранняя и продолжительная стимуляция пролиферативных процессов в почечном эпителии [5].

Лимфоидные клетки способны стимулировать регенерацию костного мозга, почки, а также печени. В частности, нами было установлено, что трансплантация тимических клеток доноров после частичной резекции печени интактным реципиентам вызывала увеличение числа двуядерных гепатоцитов и содержания ДНК в них, т. е. активировался процесс внутриклеточной регенерации. ЖДА у доноров приводила к снижению этой способности Т-лимфоцитов [3; 6].

В начале XXI в. стало возможным изучать влияние мезенхимальных и гемопоэтических клеток на репаративные процессы. Совместно с Институтом медицинских клеточных технологий сотрудниками кафедры были разработаны и модифицированы способы выделения, культивирования и использования этих клеток.

Одной из первых по этой тематике была защищена кандидатская диссертация И. Ю. Маклаковой «Влияние мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, выделенных из плаценты, на регенерацию быстрообновляющихся тканей зрелых и старых лабораторных животных при воздействии экстремальных факторов» (2010). Автором показано, что в условиях возрастной инволюции отмечены более низкие показатели пролиферативной активности быстрообновляющихся тканей. Трансплантация суспензии мезенхимальных мультипотентных стволовых клеток (ММСК) зрелым лабораторным животным в физиологических условиях оказывала стимулирующее действие на эритропоэз, а у старых животных происходило снижение количества цитогенетически измененных клеток. Внутривенное введение суспензии ММСК лабораторным животным в условиях ионизирующего излучения и острой кровопотери приводило к активации гемопоэза и снижало индуцированный мутагенез. Трансплантированные ММСК также вызывали увеличение содержания криптального эпителия тощей кишки и повы-

шение его пролиферативной активности, а у старых животных еще и ингибицию апоптоза [7].

В 2015 г. была защищена докторская диссертация Д. Ю. Гребнева «Влияние стволовых клеток на процессы регенерации быстрообновляющихся тканей при старении и после воздействия экстремальных факторов». В ней впервые было показано, что сочетанная трансплантация ММСК и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) также сопровождалась активацией регенерации тканей. При этом в условиях действия экстремальных факторов ответ на введение стволовых клеток более выраженный, чем в физиологических условиях. Использование аллогенной сочетанной трансплантации плацентарных ММСК и ГСК в физиологических условиях приводило к снижению содержания цитологических аномалий в миелоидной ткани у старых лабораторных животных и вызывало у них активацию эритропоэза. Аналогичные по направленности процессы были установлены и при воздействии экстремальных воздействий на организм. Восстановление морфометрических и цитологических показателей селезенки после сочетанной трансплантации ММСК и ГСК зависело как от возраста, так и от характера повреждения [8].

Эти исследования были продолжены уже под руководством Д. Ю. Гребнева в кандидатской диссертации В. Ч. Вахрушевой «Патофизиологическое обоснование использования плацентарных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при повреждении печени в зрелом и старом организме» (2020). В ней показано, что при трансплантации плацентарных ММСК зрелым и старым лабораторным животным в физиологических условиях не происходит изменений биохимических показателей периферической крови и морфометрических показателей печени. Однако трансплантация ММСК при резекции печени и токсическом гепатите у зрелых лабораторных животных стимулирует клеточные и внутриклеточные механизмы регенерации печени, в то время как у старых животных регенерация печени реализуется преимущественно за счет внутриклеточных механизмов.

Определенный промежуточный итог исследований был подведен в докторской диссертации И. Ю. Маклаковой «Патогенетические механизмы коррекции стволовыми клетками морфофункционального состояния печени при ее повреждении и старении» (2021). В ней обобщены результаты экспериментальных исследований и сделано заключение о том, что для коррекции морфофункционального состояния печени после ее повреждения выбор трансплантируемых стволовых клеток, используемых для трансплантации, определяется видом повреждения печени. После частичной гепатэктомии целесообразно использовать сочетанную трансплантацию мультипотентных мезенхимальных стромальных и перисинусоидальных клеток печени. При токсическом повреждении печени более значимый эффект на восстановление структуры печени оказывает котрансплантация ММСК и ГСК.

Одним из ключевых механизмов действия мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток является активация системы репарации ДНК, обеспечивающая снижение запрограммированной клеточной гибели, уменьшение уровня патологических митозов [10]. В дальнейшем на основании проведенных исследований была показана возможность использования стволовых клеток в терапии экспериментального гепатита [11].

Однако на этом исследования в области клеточных технологий не прекратились, они активно продолжаются и скоро новые данные будут представлены молодыми учеными. Эта работа по-прежнему ведется учениками А. П. Ястребова совместно с Институтом медицинских клеточных технологий (заместитель главного врача по научной работе — профессор С. В. Сазонов, заместитель главного врача по лечебной работе — В. Н. Мещанинов) [13]. Под руководством другого известного ученика А. П. Ястребова — профессора О. Г. Макеева — выполнен целый цикл исследований по обоснованию использования клеточных продуктов в клинической практике [14].

Список источников

1. Бабаева А. Г. Регенерация и система иммуногенеза. М. : Медицина, 1985. 256 с.
2. Попугайло М. В. Изучение роли лимфоидных клеток в регуляции гемопоэза при экстремальных воздействиях на организм : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1979. 26 с.
3. Базарный В. В. Значение лимфоидной регуляции гемопоэза в патогенезе железодефицитной анемии : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1989. 20 с.
4. Базарный В. В. К вопросу о лимфоцитарной регуляции кроветворения // Очерки экспериментальной патофизиологии. Екатеринбург, 1999. С. 116–121.
5. Сазонов С. В. Состояние регенераторных процессов в почке при воздействии холода на организм : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1990. 24 с.
6. К вопросу о клеточной регуляции регенерации печени / В. В. Базарный, И. Ю. Маклакова, Д. Ю. Гребнев [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2019. Т. 16, № 3. С. 357–364. EDN: <https://elibrary.ru/ggnsnl>.
7. Маклакова И. Ю. Влияние мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, выделенных из плаценты, на регенерацию быстрообновляющихся тканей зрелых и старых лабораторных животных при воздействии экстремальных факторов : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2010. 24 с.

8. Гребнев Д. Ю. Влияние стволовых клеток на процессы регенерации быстрообновляющихся тканей при старении и после воздействия экстремальных факторов : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Екатеринбург, 2015. 26 с.
9. Вахрушева В. Ч. Патогенетическое обоснование использования мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при патологии печени в зрелом и старом организме : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2020. 24 с.
10. Маклакова И. Ю. Патогенетические механизмы коррекции стволовыми клетками морфофункционального состояния печени при ее повреждении и старении : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Екатеринбург, 2015. 26 с.
11. Маклакова И. Ю., Гребнев Д. Ю., Базарный В. В Активация репаративной регенерации печени с помощью стволовых клеток // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2022. Т. 66, № 3. С. 101–112. DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2022.03.101-112>.
12. Влияние сочетанной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток и звездчатых клеток печени на морфофункциональное состояние печени после введения CCl₄ / И. Ю. Маклакова, С. В. Цвиренко, В. В. Базарный, Д. Ю. Гребнев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2021. Т. 65, № 3. С. 48–55. DOI: <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.03.48-55>.
13. Способ выделения звездчатых клеток печени : пат. 2802673 РФ. № 2022128830 ; заявл. 07.11.2022.
14. Композиция на основе клеточных продуктов для лечения пародонтита (доклиническое исследование) / Е. Н. Светлакова, Ю. В. Мандра, И. В. Свежухин [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2018. Т. 15, № 4. С. 607–611. DOI: <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-4-607-611>.

Информация об авторах

Владимир Викторович Базарный — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отдела общей патологии центральной научно-исследовательской лаборатории, профессор кафедры патологической физиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>.

Дмитрий Юрьевич Гребнев — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: dr-grebnev77@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5698-8404>.

Ирина Юрьевна Маклакова — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой нормальной физиологии, Уральский государственный медицинский университет (Екатеринбург, Россия). E-mail: makliu@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6895-7947>.

Information about the authors

Vladimir V. Bazarnyi — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russia, Chief Researcher of the Department of General Pathology of the Central Scientific Research Laboratory, Professor of the Department of Pathological Physiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: vlad-bazarny@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>.

Dmitry Yu. Grebnev — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: dr-grebnev77@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5698-8404>.

Irina Yu. Maklakova — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Ural State Medical University (Ekaterinburg, Russia). E-mail: makliu@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6895-7947>.