УДК 612.42:612.017.1

А.О. Соловьева, А.Ф. Повещенко, А.В. Шевченко, О.В. Повещенко, В.И. Коненков

ИЗУЧЕНИЕ ДИНАМИКИ МИГРАЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ СИНГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ IN VIVO У МЫШЕЙ СВА

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН (Новосибирск)

Целью данной работы было изучение миграционной активности in vivo клеток костного мозга самцов линии СВА при сингенной внутривенной трансплантации самкам. В качестве маркера клеток донора был использован sry-ген Y-хромосомы самцов-доноров клеток костного мозга. Исследована динамика миграции и проведен сравнительный анализ распределения sry-позитивных клеток костного мозга доноров самцов в разные сроки после внутривенной трансплантации (через 1 час, 24 часа, 1 месяц, 3 месяца) в коже, лимфатических узлах, печени, селезенке, сердце, головном мозге, костном мозге в органах сингенных реципиентов, самок линии СВА. Обнаружено, что клетки костного мозга мигрируют с различной динамикой во все исследуемые органы, как в лимфоидные, так и в не лимфоидные, во все сроки после трансплантации.

Ключевые слова: *клетки костного мозга, миграция*

BONE MARROW CELL MIGRATION IN LYMPHOID AND NON-LYMPHOID ORGANS

A.O. Solovyova, A.F. Poveshchenko, A.V. Shevchenko, O.V. Poveshchenko, V.I. Konenkov

Institute for Clinical and Experimental Lymphology SB RAMS, Novosibirsk

The purpose of this study was to examine the migration activity in vivo bone marrow cells of male CBA intravenous transplantation in syngeneic females. As a marker of cell donor was used sry-gene Y-chromosome of male donor bone marrow cells. We study the dynamics of migration and a comparative analysis of the distribution of sry-positive cells in the bone marrow donor males at different times after intravenous transplantation (after 1 hour, 24 hours, 1 month, 3 months) in the skin, lymph nodes, liver, spleen, heart, brain, the bone marrow in the organs of syngeneic recipients, female CBA. Found that bone marrow cells migrate to different dynamics in all studied organs, as in lymphoma and in non-lymphoid, at all times after transplantation.

Key words: *bone marrow cells, migration*

В течение последних десятилетий активно разрабатываются методы клеточной терапии, в частности трансплантации стволовых клеток, в том числе стволовых клеток костного мозга, с целью замещения в организме поврежденных клеток и тканевых структур и восстановления функций органов. Успешность клеточной терапии зависит не только от их способности восстанавливать поврежденные ткани, но также главным образом от их способность мигрировать в ткани и органы. Увеличение интереса к трансплантации клеток костного мозга во многом связано с пластичностью стволовых клеток (СК) костного мозга и появлением новых технических возможностей в исследовании их свойств и применении, как наиболее перспективного материала в регенеративной медицине [19]. Изучение свойств и функций стволовых клеток остается важнейшим, фундаментальным направлением современной биологии и медицины. Область применения клеточных технологий в лечении многих патологий неуклонно расширяется. Актуальными и не до конца исследованными остаются такие вопросы как а) определение оптимального вида трансплантируемого клеточного материала – фенотип и специализация клеток, культивированные или свежевыделенные, видовая принадлежность; б) определение оптимальной дозы трансплантированных клеток на одно введение и на весь курс лечения; путь и метод введения клеток; в) механизм действия трансплантированных клеток; г) безопасность самой процедуры трансплантации, отсутствие побочных эффектов после нее. д) исследование миграционной активности клеток костного мозга в норме и при патологии. Миграция – фундаментальная клеточная функция, благодаря которой клетки способны покидать костный мозг, заселять периферические ткани и возвращаться в костный мозг.

Целью данного исследования было изучение миграционной активности клеток костного мозга в условиях внутривенной трансплантации клеток костного мозга сингенным реципиентам in vivo. Актуальность исследования обусловлена тем, что эффективность регенерации тканей и органов во многом зависит от направления и интенсивности миграции трансплантированных клеток костного мозга в органы и ткани реципиента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовались мыши линии СВА в возрасте 8–12 недель. Животные находились на стандартной сбалансированной диете в виварии СО РАМН. Эксперименты на животных проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» Приложения к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755. Суспензию костного мозга выделяли из бедренных костей самцов СВА. В стерильных условиях удаляли эпифизы бедренных костей, а диафизы промывали средой RPMI-1640. Клетки костного мозга мышей суспендировали

в среде RPMI-1640 при комнатной температуре. Введение суспензии клеток от самцов-доноров мышам-реципиентам (самкам СВА) осуществлялось в хвостовую вену в концентрации 10×10^6 клеток/мышь, объемом 0,5 мл. Выделение органов реципиентов (самок линии СВА) производили через 1 час, 24 часа, 1 месяц, 3 месяца после трансплантации клеток костного мозга доноров (самцов СВА). Выделялись лимфатические узлы паховые, аксиллярные, селезенка, печень, сердце, кожа, мышцы бедра, головной мозг, костный мозг. Выделенные органы замораживались при температуре −70 °С.

Выделение ДНК

Цельная ДНК была выделена из замороженных органов при помощи стандартной обработки sodium dodecyl sulfate (SDS) с протеиназой К и методом высаливания. Полученную ДНК растворяли в 500 мл воды и замораживали при температуре −20 °С. [6]

Полимеразная цепная реакция

Для обнаружения клеток донорского происхождения в органах реципиента использовали маркер Y-хромосомы (ген *sry*), который был выявлен с помощью вложенной полимеразной цепной реакции (ПЦР). Пробы ДНК приводили к единой концентрации, амплифицировали в реакционной смеси, содержащей мышиные праймеры специфичные для Y-хромосомы. Условия ПЦР: денатурация 95 °С − 3 мин; затем 35 циклов по 50 сек при 94 °С, 50 сек при 52 °С и 50 сек при 72 °С. Далее проводили ПЦР, используя вложенные праймеры [1]. В качестве матрицы использовали 3 мкл первичной ПЦР. Условия амплификации были теми же, что и в случае первичной ПЦР, только с 25 циклами. В результате амплификации был получен фрагмент 320 п.о. В качестве позитивного и негативного контроля использовали ткань интактных самцов и самок соответственно. Полуколичественное определение маркера в органах проводилось при помощи программного обеспечения Quantity One в денситометре Geldok (Bio-Rad) в единицах оптической плотности ампликонов электорофореграммы. Статистическая обработка результатов проводилась при помощи пакета программ StatSoft Statistica 6.0. Результаты выражались в единицах оптической плотности (nt/mm) ± стандартное отклонение ($M \pm \sigma$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из таблицы 1, после введения клеток костного мозга самцов-доноров, ДНК *sry*-гена Y-хромосомы определялась во всех исследуемых органах, во все сроки после трансплантации, то есть клетки костного мозга, введенные внутривенно, мигрируют во все органы и ткани и остаются в них достаточно длительное время.

Однако интенсивность миграции варьирует в зависимости от органа и срока после введения. Так, минимальные показатели миграции и/или накопления *sry*-позитивных клеток донора, были обнаружены в коже через 1 месяц, а максимальные в селезенке через 3 месяца после трансплантации (табл. 1).

В первый час после введения большинство имплантированных клеток, которое определялось по уровню маркера (*sry*-ген), были обнаружены в селезенке, различия были достоверными по сравнению с другими органами. Наименьшая концентрация клеток донорского происхождения через час после введения обнаружена в коже (табл. 1).

Через 24 часа после трансплантации самые высокие показатели миграции *sry*-позитивных клеток, были обнаружены не только селезенке, но и в печени, различия были достоверными по сравнению с другими органами (кроме костного мозга). Через 24 часа после трансплантации в коже была обнаружена наименьшая концентрация клеток донорского происхождения по сравнению с другими органами (табл. 1).

Через месяц после трансплантации увеличиваются показатели накопления *sry*-позитивных клеток,

Таблица 1

Интенсивность миграции клеток костного мозга мышей самцов СВА в органы сингенных реципиентов самок в разные сроки после трансплантации

Орган	Время после трансплантации клеток			
	1 час	24 часа	1 месяц	3 месяца
Паховые лимфатические узлы	444,37 ± 94,39 $p_1 = 0,14$, $p_5 = 0,01$	500,86 ± 135,55 $p_2 = 0,01$, $p_6 = 0,01$	898,50 ± 189,56 $p_3 = 0,34$	707,41 ± 119,53 $p_4 = 0,01$
Аксиллярные лимфатические узлы	404,84 ± 98,44 $p_1 = 0,1$, $p_5 = 0,01$	496,57 ± 161,54 $p_2 = 0,01$, $p_6 = 0,01$	890,74 ±180,86 $p_3 = 0,01$	611,24 ± 218,86 $p_4 = 0,01$
Печень	715,50 ± 142,87 $p_1 = 0,75$, $p_5 = 0,05$	729,68 ± 110,82 $p_2 = 0,06$, $p_6 = 0,01$	841,17 ± 230,12 $p_3 = 0,27$	910,73 ± 126,21 $p_4 = 0,01$
Селезенка	784,11 ± 81,10 $p_1 = 0,76$, $p_5 < 0,01$	668,00 ± 48,86 $p_2 < 0,05$, $p_6 = 0,27$	1007,15 ± 157,66 $p_3 < 0,01$	1059,50 ± 319,69 $p_4 = 0,06$
Сердце	715,9674 ± 65,83 $p_1 = 0,01$, $p_5 = 0,01$	387,96 ±104,58 $p_2 = 0,18$, $p_6 = 0,01$	476,13 ±125,60 $p_3 = 0,16$	616,18 ±143,92 $p_4 = 0,06$
Головной мозг	402,89 ±107,70 $p_1 = 0,45$, $p_5 = 0,33$	360,48 ± 118,19 $p_2 = 0,23$, $p_6 = 0,03$	438,52 ± 256,81 $p_3 = 0,81$	458,40 ± 129,56 $p_4 = 0,07$
Кожа	181,85 ± 78,49 $p_1 = 0,12$, $p_5 = 0,01$	115,44 ± 70,78 $p_2 = 0,01$, $p_6 = 0,54$	36,81± 41,78 $p_3 = 0,03$	96,55 ± 52,43 $p_4 = 0,03$
Костный мозг	652,41 ± 113,23 $p_1 = 0,47$, $p_5 = 0,54$	607,81 ± 84,07 $p_2 = 0,14$, $p_6 = 0,12$	703,02 ±137,6 $p_3 = 0,01$	541,70 ±75,81 $p_4 = 0,06$

Примечания: p_1 – достоверность различий между группами 1 час и 24 часа; p_2 – достоверность различий между группами 24 часа и 1 месяц; p_3 – достоверность различий между группами 1 месяц и 3 месяца; p_4 – достоверность различий между группами 3 месяца и 1 час; p_5 –достоверность различий между группами 1 час и 1 месяц; p_6 – достоверность различий между группами 24 часа и 3 месяца.

в лимфоузлах, печени и селезенке, различия были достоверными по сравнению с другими органами. Причем максимальными были показатели накопления маркера в селезенке, минимальными в коже (табл. 1).

Через 3 месяца после трансплантации (так же как и через месяц) максимальным было накопление клеток в селезенке, минимальным в коже (табл. 1).

При исследовании временной динамики миграции и/или накопления *sry*-позитивных клеток в лимфатических узлах было обнаружено постепенное увеличение с максимальными значениями через месяц после трансплантации с некоторым снижением через три месяца (табл. 1). При исследовании временной динамики миграции и/или накопления *sry*-позитивных клеток в печени и селезенке был обнаружен высокий уровень миграции клеток костного мозга через 1 час и 24 часа, достоверное увеличение через 1 месяц с максимальными значениями через 3 месяца после трансплантации (табл. 1).

При исследовании временной динамики миграции и/или накопления *sry*-позитивных клеток в сердце был обнаружен высокий уровень миграции клеток костного мозга через 1 час и 3 месяца, снижение показателя обнаружено через 24 часа и 1 месяц после трансплантации (табл. 1). Таким образом, среди лимфоидных органов в первые сутки после введения клеток преобладает их миграция в селезенку и костный мозг, в сравнении с региональными и периферическими лимфоузлами. В отдаленные сроки наблюдения (3 мес.) концентрация *sry*-позитивных клеток в селезенке нарастает, тогда, как в остальных лимфоидных органах постепенно снижается. Среди не лимфоидных органов в начальном периоде концентрация трансплантируемых клеток максимальна в печени и сердце, и минимальна в коже и головном мозге. К 3 мес. нарастает концентрация трансплантированных клеток костного мозга в печени и остается стабильной в других органах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Костный мозг является уникальным органом, в котором сосуществуют и функционально взаимодействуют два вида стволовых клеток: гемопоэтические и мезенхимальные. Трансплантация цельной (неразделенной) популяции клеток костного мозга некоторыми авторами считается наиболее предпочтительной, поскольку имеются данные, что котрансплантация мезенхимальных и гемопоэтических клеток значительно увеличивает приживление последних [7, 15]. Мезенхимальные клетки костного мозга представляют собой весьма привлекательный материал для трансплантации, поскольку имеют ряд важнейших функций к которым относятся: формирование гемопоэзиндуцирующего микроокружения, формирование стромального микроокружения, участие в морфогенезе, самоподдержании и восстановлении пула мезенхимальных стволовых клеток, участие в гомеостатических реакциях организма и в процессах регенерации, репарации и адаптации в норме и патологии. Популяция мезенхимальных стволовых клеток (МСК) была впервые описана А.Я. Фриденштейном (1966, 1970) вскоре после открытия гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). Долгое время МСК отводилась роль лишь участника созревания и дифференцировки клеток крови из ГСК путем формирования соответствующего микроокружения. Первоначально изучавшиеся в связи с их ведущей ролью в формировании гематопоэтического микроокружения стромальные стволовые клетки костного мозга, впоследствии оказались в центре внимания с выявлением у них неожиданного дифференцировочного потенциала. МСК обладают мультипотентными свойствами, т.к. после гетеро- и ортотопической трансплантации их in vivo, эти клетки способны дифференцироваться в костные, хрящевые, фиброзные, жировые, эндотелиальные, мышечные, клетки нервной ткани и другие типы тканевых клеток мезенхимального происхождения [10, 18]. Трансплантации МСК костного мозга применяют в клинической медицине для лечения широкого круга патологий, включая аутоиммунные заболевания [16, 17], инфаркт миокарда [12], повреждений печени [11], травм головного и спинного мозга [10], ишемической болезнь сердца, повреждений спинного мозга, болезни Паркинсона, болезней печени, повреждений кожи, МСК применялись для восстановления костей и хряща и при лечении остеоартрита.

Внимание ученых к МСК связано с перспективами их использования в регенеративной медицине и тканевой инженерии. Эффективность трансплантации клеточного материала тесно связана с миграционной активностью клеток костного мозга. Так, нами установлено, что клетки костного мозга мигрируют во все исследуемые органы, во все сроки после трансплантации, поскольку маркер определялся в лимфатических узлах, печени, селезенке, сердце, головном мозге, коже (табл. 1). Особенности миграции клеток костного мозга, возможно, связаны с особенностями кровотока, особенностями органов, в которые мигрируют клетки костного мозга. Очевидно, что миграция зависит от особенностей запроса клеток микроокружения того или иного органа, от запаса пула собственных стволовых клеток в каждом органе. Миграционная активность мезенхимальных и гемопоэтических клеток костного мозга в органы и ткани организма может быть связана с выполняемыми ими функциями. В связи с чем стромальные клетки (их в костном мозге около 0,01 %) мигрируют в органы и ткани, такие как печень, селезенка, кожа, а гемопоэтические клетки (их в костном мозге более 1 %) мигрируют в костный мозг, и возможно в лимфоузлы. Именно гетерогенность трансплантированных клеток костного мозга обусловливает особенности их ремиграции в костный мозг. Так как миграция в костный мозг направлена на поддержание гемопоэза, то в костный мозг «ремигрируют» преимущественно стволовые (гемопоэтические) клетки. Тогда как миграция клеток костного мозга в другие органы связана в большей степени с усилением процессов пролиферации, дифференцировки, репарации, регенерации, клеток органов, то возможно в органы мигрируют мезенхимальные (стромальные) клетки предше-

ственники [19]. Клетки предшественники костного мозга мигрируют в сердечную мышцу, очевидно, для пополнения региональных стволовых клеток, в целом же процессы репарации в сердце изучены недостаточно [5]. В литературе описаны механизмы миграции клеток, связанные с цитокинами, хемокинами и их рецепторами на клетках. Важным цитокином, регулирующим миграцию клеток, является высокомобильный групповой белок-1 (High mobility group box-1- (HMGB1) – негистоновый белок, требующийся для поддержания архитектуры хроматина. Ранее показано, что HMGB1 может пассивно освобождаться гибнущими в результате травмы клетками, являясь сигналом повреждения тканей, он индуцирует стволовые клетки к трансмиграции через эндотелиальный барьер [14]. Инициирующими сигналами к мобилизации МСК служат такие молекулярные сигналы из очага повреждения, как фактор стромальных клеток-1 (stromal cell-derived factor-1 (SDF-1), решающую роль в синтезе которого играет тканевая гипоксия [4] Блокада фактора индуцирующего гипоксию-1 (HIF-1) приводит к снижению синтеза SDF-1 и снижению адгезивной способности стволовых клеток в культуре. Процессы миграции клеток предшественников костного мозга тесно связаны с последующей пролиферацией и дифференцировкой. Так, например увеличение количества маркера в органах через 1 час и 24 часа больше объяснимы именно миграцией клеток, а через 1 мес. и 3 мес. вероятно больше свидетельствуют о пластичности клеток, о регенерации, пролиферации и дифференцировке трансплантированных клеток в органах. Немаловажной для клеточной терапии является не только высокая миграционная способность МСК, но и их пластичность, т.е. способность к дифференцировке в клетки не мезенхимальных тканей (например, в клетки нервной ткани). Результаты нашего исследования совпадают с данными других авторов и указывают на возможности репаративной терапии центральной нервной системы в случае не локальной, а внутрисосудистой трансплантации СК. Полученные нами данные о миграции клеток костного мозга, а также данные литературы позволяют предположить, что мобилизация и хоминг представляют собой цепь взаимосвязанных физиологических событий, представляющих интерес с точки зрения возможности целенаправленного воздействия на ее звенья с целью повышения эффективности репаративной клеточной терапии. Ряд авторов показали, что при внутривенной трансплантации мезенхимальные стволовые клетки уже в первые часы после трансплантации обнаруживаются практически во всех органах, однако через двое суток концентрация введенных клеток в организме реципиента уменьшается [10]. В ходе нашего исследования мы обнаружили, что клетки костного мозга мигрируют во все органы и ткани, в том числе и в головной мозг, причем в течение трех месяцев уровень определяемого маркера клеток донорского происхождения постепенно увеличивается, что может свидетельствовать о пролиферации и дифференцировке трансплантируемых клеток. При этом предполагается переход трансплантируемыми клетками гематоэнцефалического барьера и их активная миграция под действием молекулярных сигналов (например, цитокинов, хемокинов продуцируемых клетками нервной системы и их рецепторов) и химеризация тканей. Полученные нами данные согласуются с данными литературы о том, что мезенхимальные клетки костного мозга обладают способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и мигрировать от места введения к различным областям мозга [8]. Наши результаты показывают, что при трансплантации клеток костного мозга маркер донорских клеток присутствует в органах реципиента в течение, по крайней мере, трех месяцев. Причем в некоторых органах, таких как печень, селезенка, головной мозг, лимфатические узлы, паховые и аксиллярные, количество клеток донорского происхождения увеличивается со временем, что может свидетельствовать о пролиферации и дифференцировке трансплантируемых клеток, что не противоречит теории о приобретении стволовыми клетками фенотипа зрелой клетки путем либо слияния донорской клетки и клетки хозяина [20], либо по средством трогоцитоза [21]. То есть трансплантированные клетки не только мигрируют, но и химеризуют ткани. Важнейшим вопросом является изучение судьбы клеток донора в организме реципиента. Одни авторы считают, что происходит слияние клеток донора с клетками реципиента [20]. Другая группа исследователей, как упоминалось ранее, предложила теорию трогоцитоза, при котором происходит перенос поверхностных клеточных антигенов донора на клетки реципиентов [21]. При этом окончательное решение этого вопроса остается открытым.

ВЫВОДЫ

1. Клетки костного мозга мигрируют во все исследуемые органы во все сроки после трансплантации, поскольку маркер *sry*-гена Y-хромосомы, определялся в лимфатических узлах, печени, селезенке, сердце, головном мозге, костном мозге, коже.

2. Интенсивность миграции варьирует в зависимости от органа и срока после введения. Так, минимальные показатели миграции и/или накопления *sry*-позитивных клеток донора, были обнаружены в коже через 1 месяц, а максимальные в селезенке через 3 месяца после трансплантации.

3. Помимо хорошо известного пути миграции клеток из костного мозга в другие органы, существует и обратный путь миграции клеток из кровотока в костный мозг. Другими словами миграция созревающих в костном мозге клеток с различной стадией дифференцировки и пластичности носит непрерывный характер и является динамическим процессом.

4. Внутривенное введение клеток костного мозга, как известно, содержащего большое количество гемопоэтических и мезенхимальных прогениторных клеток, является технологически наиболее оптимальным способом доставки этого клеточного материала в не лимфоидные органы. Длительная сохранность в не лимфоидных органах в сердце, пече-

ни, коже и головном мозге внутривенно введенных клеток костного мозга, содержащих значительное количество прогениторных клеточных форм, обосновывает возможность использования внутривенного способа аутотрансплантации стволовых клеток и позволяет полагать, что это перспективный путь для разработок в области клеточной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ведина Л.А., Сенников С.В., Труфакин В.А., Козлов В.А. Стволовые клетки эпителиального слоя тонкого кишечника. // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2008. — № 2. — С. 63—67.

2. Annaloro C., Onida F., Lambertenghi Deliliers G. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases // Expert. Rev. Hematol. — 2009. — Vol. 2 (6). — P. 699—715.

3. Bjornson C.R. et al. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo // Science. — 1999. — Vol. 283. — P. 534—537.

4. Hitchon C. et al. Hypoxia-induced production of stromal cell-derived factor 1 (CXCL12) and vascular endothelial growth factor by synovial fibroblasts // Arthritis Rheum. — 2002. — Vol. 46 (10). —P. 2587—2597.

5. Jiang W.H. et al. Migration of intravenously grafted mesenchymal stem cells to injured heart in rats // Sheng Li Xue Bao. — 2005. — Vol. 57 (5). — P. 566—572.

6. Jólkowska J. et al. Hematopoietic chimerism after allogeneic stem cell transplantation: a comparison of quantitative analysis by automated DNA sizing and fluorescent *in situ* hybridization // BMC Blood Disord. — 2005. — Vol. 5 (1). — P. 1—6.

7. Koç O.N. et al. Rapid hematopoietic recovery after co-infusion of autologous-blood stem cells and culture-expanded marrow mesenchymal stem cells in advanced breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy // J. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 18. — P. 307—316.

8. Kopen G.C., Prockop D.J., Phinney D.G. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains // Proc. Natl. Acad. Sci USA. — 1999. — Vol. 96. — P. 10711—10716.

9. Lagasse E. et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo // Nat Med. — 2000. — Vol. 6. — P. 1229—1234.

10. Li Z.H. et al. Intravenous transplantation of allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells and its directional migration to the necrotic femoral head // Int. J. Med. Sci. — 2011. — Vol. 8 (1). — P. 74—83.

11. Mark A.L. et al. Stem cell mobilization is life saving in an animal model of acute liver failure. // Ann Surg. — 2010. — Vol. 252 (4). — P. 591—596.

12. Mazo M. et al. Transplantation of mesenchymal stem cells exerts a greater long-term effect than bone marrow mononuclear cells in a chronic myocardial infarction model in rat // Cell Transplant. — 2010. — Vol. 19 (3). — P. 313—328.

13. Mezey E. et al. Turning blood into brain: cells bearing neuronal antigens generated in vivo from bone marrow // Science. — 2000. — Vol. 290. — P. 1779—1782.

14. Palumbo R., Bianchi M.E. High mobility group box 1 protein, a cue for stem cell recruitment // Biochem. Pharmacol. — 2004. — Vol. 68 (6). — P. 1165—1170.

15. Park S.K. et al. Co-transplantation of human mesenchymal stem cells promotes human CD34+ cells engraftment in a dose-dependent fashion in NOD/SCID mice // J. Korean Med Sci. — 2007. — Vol. 3. — P. 412—419.

16. Rosato E., Pisarri S., Salsano F. Current strategies for the treatment of autoimmune diseases // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. — 2010. — Vol. 24 (3). — P. 251—259.

17. Szodoray P., Varoczy L., Szegedi G., Zeher M. Autologous stem cell transplantation in autoimmune and rheumatic diseases: from the molecular background to clinical applications // Scand. J. Rheumatol. — 2010. — Vol. 39 (1). — P. 1—11.

18. Tomita Y. et al. Application of mesenchymal stem cell-derived cardiomyocytes as bio-pacemakers: current status and problems to be solved // Med Biol Eng Comput. — 2007. — Vol. 45 (2). —P. 209—220.

19. Weidt C. et al. Stem Cell Migration: A Quintessential Stepping Stone to Successful Therapy // Curr. Stem Cell Res. & Ther. — 2007. — Vol. 2 (1). — P. 89—103.

20. Weimann J.M., Charlton C.A., Brazelton T.R. Contribution of transplanted bone marrow cells to Purkinje neurons in human adult brains // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2003. — Vol. 100 (4). — P. 2088—2093.

21. Yamanaka N., Wong C.J., Gertsenstein M. Bone Marrow Transplantation Results in Human Donor Blood Cells Acquiring and Displaying Mouse Recipient Class I MHC and CD45 Antigens on Their Surface // PLoS One. — 2009. — Vol. 4 (12). — P. 84—89.

Сведения об авторах

Соловьева Анастасия Олеговна – аспирант научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН (630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2; тел.; (383) 333-51-22; e-mail: solovey_ao@mail.ru)

Повещенко Александр Федорович – доктор медицинских наук, зам. директора по научной работе научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН (630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2; тел./факс: (383) 333-51-22; e-mail: poveshchenkoa200@mail.ru)

Шевченко Алла Владимировна – к.б.н. старший научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН (630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14; тел.: (383) 227-01-94; e-mail: shalla64@mail.ru)

Повещенко Ольга Владимировна – к.м.н., зав. лабораторией лимфотропной терапии и лимфодиагностики научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН (630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2; тел.: (383) 333-64-09, тел./факс (383) 332-95-31, (383) 333-51-22; e-mail: PoveschenkoOV@yandex.ru)

Коненков Владимир Иосифович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, директор научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, (630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2; тел. (383) 333-64-09, тел./факс: (383) 332-95-31, (383) 333-51-22; e-mail: konenkov@soramn.ru)