

ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ И БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ МЕМБРАННЫХ ВЕЗИКУЛ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК *IN VIVO*

Неустроева О.А., Гомзикова М.О.*, Аймалетдинов А.М., Бондарь О.В.,
Старостина И.Г., Клетухина С.К., Курбангалеева С.В., Ризванов А.А.

Институт фундаментальной медицины и биологии, Казанский Федеральный
Университет, Казань, Россия
*marina.gomzikova.gmo@gmail.com

Введение. Основной характеристикой мезенхимных стволовых клеток (МСК), в виду которой они зачастую рассматриваются в качестве привлекательного терапевтического инструмента, является низкая экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости второго типа (ГКС II) и полное отсутствие молекул главного комплекса гистосовместимости первого типа (ГКС I). Благодаря такому свойству, а также их недифференцированному состоянию, внутривенная инъекция аутологичных МСК не вызывает иммунного ответа. Более того, показано, что МСК проявляют иммуносупрессивную и противовоспалительную активности. В свою очередь, микровезикулы (МВ) стволовых клеток демонстрируют биологическую активность и иммунологические свойства родительских клеток. В отличие от МСК, которые имеют предрасположенность к неограниченному клеточному росту и формированию опухолей, МВ являются наиболее безопасным терапевтическим инструментом, подходящим для крупномасштабного производства, удобным для хранения и использования в клинике. В связи с актуальностью данного вопроса, мы исследовали иммуногенность алогенных МВ, индуцированных цитохлазином В, и их биораспределение *in vivo*.

Материалы и методы. Стволовые клетки и мембранные везикулы, индуцированные цитохлазином В (МВ-ЦВ), были получены из жировой ткани мышей (*Mus musculus*, СВА×С57В1/6). Титр антител против эритроцитов барана в присутствии МСК и МВ-ЦВ был оценен с помощью теста гемагглютинации. Алогенные МВ-ЦВ, предварительно окрашенные мембранным красителем DiD, вводили в животных подкожно и внутримышечно в двух разных концентрациях 1 мг/мл и 0,5 мг/мл. Флуоресцентный сигнал детектировали *in vivo* при помощи IVIS Spectrum (PerkinElmer, USA).

Результаты. В результате иммунизации было обнаружено, что титр антител против эритроцитов барана в сыворотке крови мышей, которые предварительно получили внутривенную инъекцию 75×10^3 алогенных МСК или 15 мкг МВ-ЦВ был в 1,5 и 1,7 раз меньше, соответственно, чем в сыворотке интактных мышей (получивших предварительную инъекцию только фосфатно-солевого буфера). При

подкожном введении 0,5 мг/мл МВ-ЦВ интенсивность флуоресцентного сигнала составляла 2.705 о.е.ф, а при введении удвоенной дозы - 5.534 о.е.ф. (через 1 час). Флуоресцентный сигнал сохранялся через 1 час, 48 часов, и 14 дней после инъекции, как при подкожном, так и при внутримышечном введении. При помощи 3D-моделирования было установлено, что подкожная инъекция локализовалась близко к поверхности кожи, в то время как флуоресцентный сигнал от внутримышечного введения детектировался на разных фокусных расстояниях, что говорит о распространении МВ-ЦВ по ткани.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) Федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.