

© Коллектив авторов, 2017
УДК 612.119:539.1.06:616-092.9

Маклакова И.Ю.^{1,2}, Гребнев Д.Ю.^{1,2}, Ястребов А.П.^{1,2}

Активация регенерации красной и белой пульпы селезенки после проведения сочетанной трансплантации ММСК и ГСК в условиях воздействия ионизирующего излучения

¹ ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620028, г. Екатеринбург, Россия, ул. Репина, д. 3

² ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», 620026, г. Екатеринбург, Россия, ул. Карла Маркса, д. 22 а

Цель — изучение влияния сочетанной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных (ММСК) и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), выделенных из плаценты, на регенерацию белой и красной пульпы селезенки в физиологических условиях и в условиях воздействия ионизирующего излучения. **Методика.** Эксперименты выполнены белых лабораторных беспородных мышках-самцах. Облучение животных проводилось на гамма-терапевтической установке типа АГАТ-С с радионуклидным источником Co-60 типа ГИК-8-4, поглощенная доза составила 4,0 Гр, мощность поглощенной дозы 20 сГр/мин. Животным опытной группы внутривенно вводились аллогенные ММСК и ГСК соответственно в дозе 6 млн клеток/кг и 330 тыс. клеток/кг, суспендированные в 0,2 мл 0,9% раствора NaCl. Выделение гемопоэтических стволовых клеток осуществлялось методом прямой иммуномагнитной сепарации. Проводили морфометрию лимфоидных фолликулов селезенки (средняя площадь, средняя площадь В-зоны, средняя площадь герминативного центра, средняя площадь Т-зоны), а также определялось среднее расстояние между центрами фолликулов и средняя клеточность красной пульпы. **Результаты.** Показано, что после воздействия ионизирующего излучения на фоне сочетанной трансплантации ММСК и ГСК происходит увеличение размеров лимфоидного фолликула за счет площади В-зоны фолликула, площади герминативного центра фолликула, восстановление содержания лимфобластов, пролимфоцитов и лимфоцитов до значений нормы. На фоне трансплантации ММСК и ГСК в условиях лучевой нагрузки установлено увеличение плотности клеток в красной пульпе селезенки и, как следствие, увеличение расстояния между центрами лимфоидных фолликулов. Увеличение плотности клеток в красной пульпе происходит как за счет увеличения содержания эритроидных клеток, так и за счет увеличения гранулоцитов. **Заключение.** Проведенные исследования свидетельствуют об эффективности сочетанной трансплантации ММСК и ГСК в отношении основных морфометрических показателей селезенки после воздействия ионизирующего излучения.

Ключевые слова: ионизирующее излучение; мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки; гемопоэтические стволовые клетки; селезенка; регенерация.

Для цитирования: Маклакова И.Ю., Гребнев Д.Ю., Ястребов А.П. Активация регенерации красной и белой пульпы селезенки после проведения сочетанной трансплантации ММСК и ГСК в условиях воздействия ионизирующего излучения. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2017; 61 (2): 22—27.

DOI: 10.25557/0031-2991.2017.02.22-27

Для корреспонденции: Гребнев Дмитрий Юрьевич, зав. каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО УГМУ, доктор мед. наук, ст. науч. сотр. ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», лаб. антивозрастных технологий, e-mail: dr-grebnev77@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.04.2016

Maklakova I.Yu.^{1,2}, Grebnev D.Yu.^{1,2}, Yastrebov A.P.^{1,2}

Activation of regeneration of red and white pulp of the spleen after the combined transplantation of HSC and MSCS in terms of exposure to ionizing radiation

¹ Ural state medical University of the Ministry of health of Russia, Ekaterinburg, Repin street 3, 620028, Russia

² «Institute of medical cell technologies», 620026, Ekaterinburg, Karla Marksa str 22 A, 620026, Russia

The purpose of this work was to study the effect of combined transplantation of multipotent mesenchymal stromal (MSCS) and hematopoietic stem cells (HSCs) isolated from the placenta, on the regeneration of white and red pulp of the spleen under physiological conditions and in conditions of exposure to ionizing radiation. **Methods.** The experiments were performed with laboratory mice-males. We studied the influence of ionizing radiation dose of 4.0 Gy. Animals of the experimental group were intravenously infused into MMSK and GSK respectively at a dose of 6 million cells/kg and 330 thousand

cells/kg, suspended in 0.2 ml of 0.9% NaCl solution. The selection of hematopoietic stem cells was carried out using the direct technique of immune magnetic separation. Were studied the following morphometric parameters of the spleen: the average area of lymphoid follicles, the average area of zone of lymphoid follicles, average size of germinal center of lymphoid follicles, average size T-zones of lymphoid follicles, the average distance between the centers of the follicles, the average cellularity of the red pulp. **Results.** As a result, of research obtained that after exposure to ionizing radiation on the background of combined transplantation of HSC and MSCS there is an increase in size of lymphoid follicle at the expense of area B-zone of the follicle, the area germinative center of the follicle, restoring the content of lymphoblasts and lymphocytes to normal values. On the background of transplantation MMSC and GSK in terms of radiation exposure changes and the red pulp of the spleen. The increase in the density of cells in the red pulp of the spleen and, as a consequence, of the increase of the distance between the centers of lymphoid follicles. The increase in the density of cells in the red pulp occurs due to the increase in the content of erythroid cells and by increasing granulocytes. Key words: ionizing radiation, multipotent mesenchymal stromal cells, hematopoietic stem cells, spleen, regeneration. **Conclusion.** Studies have shown the effectiveness of combined transplantation MSC and GSK in respect of the main morphometric parameters of the spleen after exposure to ionizing radiation.

Keywords: ionizing radiation; multipotent mesenchymal stromal cells; hematopoietic stem cells; spleen; regeneration.

For citation: Maklakova I.Yu., Grebnev D.Yu., Yastrebov A.P. Activation of regeneration of red and white pulp of the spleen after the combined transplantation of HSC and MSCS in terms of exposure to ionizing radiation. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya terapiya. (Patological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal). 2017; 61 (2): 22–27.* (in Russ.) DOI: 10.25557/0031-2991.2017.02.22-27

For correspondence: Grebnev Dmitriy Yurievich (Head. Department of pathological physiology of the USMU is conducted by the Ministry of health of Russia, Ph.D., senior researcher «Institute of medical cell technologies», laboratory of anti-aging technology), e-mail: dr-Grebnev77@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 06.04.2016

Введение

Основная причина катастрофического клеточного опустошения селезенки, происходящего в самые ранние сроки после воздействия ионизирующего излучения (ИИ), состоит в резком торможении процессов клеточного деления, гибели клеток [1–5]. При этом восстановление регенерации обеспечивается небольшим количеством стволовых клеток, сохранившихся в тканях после глубокого начального опустошения и обладающих высоким пролиферативным потенциалом. Восполнение пула стволовых клеток в физиологических условиях, а также после действия экстремальных факторов представляется перспективным в плане активации регенерации тканей [5–8]. Исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о возможности выделения из ткани зрелой плаценты мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) [9–11]. ММСК, обладая выраженными иммуносупрессивными свойствами при совместном введении с ГСК могут обеспечить защиту введенных клеток от иммунной системы реципиента. Способность ММСК вырабатывать факторы, обеспечивающие направленную миграцию ГСК, повышающие их жизнеспособность, а также возможность формировать микроокружение для ГСК может обеспечить лучшее приживание трансплантата [12–14].

Цель исследования — изучение влияния сочетанной трансплантации ММСК и ГСК, выделенных из

плаценты, на регенерацию белой и красной пульпы селезенки в физиологических условиях и в условиях воздействия ионизирующего излучения.

Методика

Эксперименты выполнены на 72 белых лабораторных беспородных мышках-самцах возраста 6–8 мес., массой 20–25 г. Эксперименты по получению культуры ММСК и ГСК выполнены на 6 интактных лабораторных беспородных животных мышках-самках 5–6-месячного возраста, массой 20–25 г, срок гестации 14 дней. Облучение животных проводилось на гамма-терапевтической установке типа АГАТ—С с радионуклидным источником ^{60}Co — 60, поглощенная доза составила 4,0 Гр, мощность поглощенной дозы 20 сГр/мин. Животные были разделены на 2 группы — опыт и контроль. Контрольную группу составили животные, не подвергавшиеся облучению. Животным опытной группы внутривенно вводили аллогенные ММСК и ГСК в дозе 6 млн клеток/кг и 330 тыс. клеток/кг соответственно, суспендированные в 0,2 мл 0,9% раствора NaCl. Контрольной группе вводили 0,9% раствор NaCl — 0,2 мл внутривенно. Внутривенные введения осуществлялись через 1 ч после облучения однократно. Забой животных осуществлялся на 1-е и 7-е сут. после облучения.

Выделение ММСК осуществлялось из плаценты лабораторных животных по методу Тепляшина А.С. Культивирование ММСК проводилось в условиях CO_2 -инкубатора (Termo Scientific) при температуре 37°C с содержанием углекислого газа 5% и влажностью 90%. Для трансплантации лабораторным животным были использованы клетки 3-го пассажа. Для подтверждения принадлежности выделенных клеток к ММСК производилась их дифференцировка в адипогенном и остеогенном направлениях. Идентификация ММСК иммуноцитохимическим методом проводилась с использованием набора — MILLIPORE®'s Mesenchymal Stem Cell Characterization Kit. MILLIPORE®'s Mesenchymal Stem Cell Characterization Kit содержит панель позитивных и негативных маркеров, характеризующих популяцию ММСК. Позитивные маркеры включают антитела, направленные против антигенов, расположенных на поверхности клеток — интегрин- $\beta 1$, CD 54, а также антитела к молекулам внеклеточного матрикса, формирующимся в культуре ММСК — фибронектину и коллагену I типа. К негативным маркерам для ММСК относятся специфичные антигены гемопоэтических клеток — CD 14 и CD45.

Выделение ГСК осуществлялось методом прямой иммуномагнитной сепарации. Иммунофенотипирование суспензии ГСК было проведено методом проточной цитометрии с использованием моноклональных антител, конъюгированных с флуорохромами (Becton Dickinson, США). Во фракции трансплантируемых клеток оценивалось содержание ГСК с иммунофенотипом положительных по CD117+, Sca-1+ и отрицательных по Lin- на проточном цитометре BD. Содержание клеток с иммунофенотипом CD117+, Sca-1+, Lin- составило 85—93%. Жизнеспособность клеток, определенная с использованием трипанового синего, составила 95—97%. Для проведения гистологического исследования селезенки материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, после стандартной принятой в гистологии обработки готовили парафиновые срезы толщиной 5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Морфометрические исследования проводили с использованием программы Biovision 4.0. Исследовали не менее 3 срезов каждого органа, полученных с разного уровня тканевого блока. Определялись следующие показатели:

- 1 — средняя площадь лимфоидного фолликула = суммарная площадь лимфоидных фолликулов/количество лимфоидных фолликулов;
- 2 — средняя площадь В-зоны лимфоидного фолликула = суммарная площадь В-зоны лимфоидных фолликулов/количество лимфоидных фолликулов;
- 3 — средняя площадь герминативного центра лимфоидного фолликула = суммарная площадь герми-

нативных центров лимфоидных фолликулов/количество лимфоидных фолликулов (не менее 40);

4 — средняя площадь Т-зоны лимфоидного фолликула = суммарная площадь Т-зоны лимфоидных фолликулов/количество лимфоидных фолликулов (не менее 40).

5 — среднее расстояние между центрами фолликулов = сумма расстояний между ближайшими фолликулами / количество подсчитанных расстояний (не менее 40);

6 — средняя клеточность красной пульпы определялась как среднее содержание клеток в красной пульпе не менее чем в 60 визуальных тестовых полях ($0,01 \text{ мм}^2$).

Для исследования клеточного состава селезенки образец ткани селезенки промывали, измельчали, обрабатывали раствором Аккутазы (Millipore, США). Раствор аккутазы обеспечивает ферментативное разрушение межклеточных контактов, не разрушая при этом мембрану клеток. Полученную суспензию инкубировали на шейкере при медленном покачивании в течение 7 мин при температуре 37°C , профильтровывали через фильтры на 70 мкм (Millipore, США). Для выделения мононуклеарной фракции настоящую суспензию наносили на раствор лимфолайт-М (Stem-Cell Technologies, США) в соотношении 1:1 и центрифугировали. Из полученного осадка готовили мазки на предметном стекле, аналогично мазку крови. Окраска проводилась по методу Паппенгейма. Использование данного метода окраски позволяет наиболее четко дифференцировать структуру ядер и зернистость лейкоцитов. При увеличении $\times 1000$, подсчитывали в 1000 клеток процент клеток разных рядов кроветворения.

Для каждого ряда значений показателя вычисляли среднюю арифметическую, стандартную ошибку среднего. Статистическую значимость отличий в сравниваемых выборках рассчитывали по критерию Манна—Уитни (U). В некоторых случаях для вычисления статистической значимости полученных результатов использовался критерий χ^2 . Статистическая обработка данных проведена с помощью программного пакета SPSS Statistics (версия 17.0). Вероятность различий считалась статистически значимой при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В физиологических условиях на 1-е сут. после сочетанной трансплантации ММСК и ГСК у зрелых животных при проведении морфометрического и цитологического исследования селезенки не выявлено существенных отличий от данных группы контроля. При проведении морфометрического исследования селезенки

животных на 1-е и 7-е сут. после воздействия ИИ на фоне сочетанной трансплантации ММСК и ГСК отмечен эффект от введения стволовых клеток, что проявлялось увеличением изучаемых показателей по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Тем не менее, по данным цитологического исследования селезенки содержание клеток (макрофаги, моноциты, гранулоцитарные и эритроидные клетки) в красной пульпе было значительно ниже значений нормы (табл. 2).

При проведении морфометрических исследований в селезенке зрелых животных на 7-е сут. после воздействия ИИ на фоне сочетанной трансплантации ММСК и ГСК установлено, что площадь лимфоидного фолликула была статистически значимо больше ($1,06 \pm 0,05 \text{ мкм}^2 \cdot 10^5$, $p < 0,05$), чем в контроле. При этом данный показатель восстановился практи-

чески до значений нормы. При анализе площади герминативного центра выявлено увеличение по сравнению с контрольной группой изучаемого показателя до значений нормы. Проводя сравнительный анализ с площадью В-зоны у интактных животных следует отметить, что произошло восстановление данного показателя до значений близких к норме. При анализе площади Т-зоны в опытной группе выявлено отсутствие эффекта от трансплантации стволовых клеток. Установлено увеличение расстояния между центрами лимфоидных фолликулов относительно контрольной группы. При анализе плотности клеток в красной пульпе обнаружено значимое увеличение изучаемого показателя по сравнению с контрольной группой. При этом данный показатель восстановился до значений нормы (табл. 3).

Таблица 1

Морфометрические параметры селезенки зрелых мышей на 1-е сут. после воздействия ионизирующего излучения на фоне сочетанной трансплантации стволовых клеток ($M \pm m$)

Параметр	Воздействие ИИ		
	Интактные животные (n = 9)	Введение NaCl (n = 9), контроль	Введение стволовых клеток (n = 9), опыт
Площадь лимфоидного фолликула (мкм ²)	109012 ± 6020	71035 ± 4042	71036 ± 3140*
Площадь В-зоны (мкм ²)	102017 ± 6241	70276 ± 3183*	72296 ± 5422*
Площадь герминативной зоны лимфоидного фолликула (мкм ²)	17273 ± 2216	9263 ± 1125*	10165 ± 1253*
Площадь Т-зоны (мкм ²)	09243 ± 502	6712 ± 623*	6312 ± 1262*
Расстояние между центрами фолликулов, мкм	379,86 ± 9,31	279,43 ± 11,80*	275,14 ± 10,16*
Общая клеточность красной пульпы, 0,01 мм ²	244,29 ± 7,76	175,43 ± 8,20*	200,29 ± 7,76* **
Примечание. * — статистически значимое отличие от показателей интактных животных, $p < 0,05$; ** — отличие от показателей контрольной группы животных после воздействия ИИ, достоверно с $p < 0,05$			

Таблица 2

Клеточный состав селезенки зрелых мышей на 1-е сут. после воздействия ионизирующего излучения на фоне сочетанной трансплантации стволовых клеток ($M \pm m$)

Клеточные элементы	Содержание клеток, 10 ⁶		
	Интактные животные (n = 9)	Введение NaCl (n = 9), контроль	Введение стволовых клеток (n = 9), опыт
Общее число клеток	217 ± 8,42	129,43 ± 2,75 *	131,36 ± 4,06*
Лимфобласты	1,99 ± 0,05	1,20 ± 0,20*	1,09 ± 0,24*
Пролимфоциты	9,17 ± 0,58	5,66 ± 0,53*	5,90 ± 0,49*
Лимфоциты	151,86 ± 7,31	82,97 ± 3,05*	84,01 ± 3,93*
Плазматические клетки	0,61 ± 0,10	0,49 ± 0,04*	0,47 ± 0,04*
Макрофаги	6,63 ± 0,55	5,20 ± 0,29*	5,20 ± 0,29*
Моноциты	2,61 ± 0,27	1,93 ± 0,24*	1,93 ± 0,24*
Гранулоцитарные клетки	11,70 ± 0,74	8,41 ± 0,39*	8,84 ± 0,60*
Эритроидные клетки	25,53 ± 0,68	17,44 ± 0,56*	18,13 ± 0,63*
Прочие	7,89 ± 0,58	6,13 ± 0,40*	6,03 ± 0,32*
Примечание. * — статистически значимое отличие от показателей интактных животных, $p < 0,05$			

Таблица 3

Морфометрические параметры селезенки зрелых мышей на 7-е сут. после воздействия ионизирующего излучения на фоне сочетанной трансплантации стволовых клеток (M ± m)

Параметр	Введение NaCl (n = 9), контроль	Введение стволовых клеток (n = 9), опыт
Площадь лимфоидного фолликула (мкм ²)	89156 ± 5235*	106024 ± 4147 **
Площадь В-зоны (мкм ²)	79156 ± 5024*	97153 ± 4024**
Площадь герминативной зоны лимфоидного фолликула (мкм ²)	14238 ± 618*	17237 ± 502 **
Площадь Т-зоны (мкм ²)	7536 ± 2183*	6723 ± 592 *
Расстояние между центрами фолликулов, мкм	304,57 ± 10,33*	338,00 ± 6,86* **
Общая клеточность красной пульпы, 0,01 мм ²	186,71 ± 5,47*	224,57 ± 6,65 **

Примечание. * — статистически значимые отличия от интактных животных, p<0,05; ** — от контрольной группы животных после воздействия ИИ, p<0,05

Таблица 4

Клеточный состав селезенки зрелых мышей на 7-е сут. после воздействия ионизирующего излучения на фоне сочетанной трансплантации стволовых клеток, (M ± m)

Клеточные элементы	Содержание клеток, 10 ⁶	
	Введение NaCl (n = 9), контроль	Введение стволовых клеток (n = 9), опыт
Общее число клеток	130,84 ± 2,78*	204,66 ± 7,10**
Лимфобласты	1,54 ± 0,11*	1,86 ± 0,15 **
Пролимфоциты	5,73 ± 0,44*	8,41 ± 0,72 **
Лимфоциты	82,97 ± 3,05*	146,86 ± 6,98 **
Плазматические клетки	0,49 ± 0,04*	0,53 ± 0,05
Макрофаги	5,20 ± 0,29*	5,41 ± 0,26
Моноциты	1,93 ± 0,24*	2,04 ± 0,24
Гранулоцитарные клетки	8,41 ± 0,25*	10,40 ± 0,71**
Эритроидные клетки	17,44 ± 0,56*	22,57 ± 2,98 **
Прочие	6,13 ± 0,40	6,59 ± 0,41

Примечание. * — статистически значимые отличия от интактных животных, p<0,05; ** — от контрольной группы животных после воздействия ИИ, p<0,05

В то же время при анализе цитологического состава селезенки обнаружено увеличение по сравнению с контролем общего количества клеток в органе на 56,4%. Это увеличение было достигнуто за счет существенного увеличения содержания лимфобластов (+20,4%), пролимфоцитов (+25,1%), лимфоцитов (+77,0%), а также гранулоцитарных (+23,6%) и эритроидных элементов (+29,4%). При этом содержание плазматических клеток, моноцитов и макрофагов существенно не отличалось от значений нормы (табл. 4).

Заключение

Таким образом, проведенные исследования по изучению действия сочетанной трансплантации ММСК и ГСК после воздействия ионизирующего излучения выявили увеличение размеров лимфоидного фолликула за счет площади В-зоны фолликула,

площади герминативного центра фолликула. Эти изменения соответствуют данным цитологического исследования. Так было отмечено восстановление содержания лимфобластов, пролимфоцитов и лимфоцитов до значений нормы. На фоне трансплантации ММСК и ГСК в условиях лучевой нагрузки выявлены изменения и со стороны красной пульпы селезенки. Установлено увеличение плотности клеток в красной пульпе селезенки и, как следствие увеличение расстояния между центрами лимфоидных фолликулов. Увеличение плотности клеток в красной пульпе происходит как за счет увеличения содержания эритроидных клеток, так и за счет увеличения количества гранулоцитов. Выявленные изменения могут быть обусловлены способностью ММСК вырабатывать антиапоптозные факторы (НIF-1α), а также стимулировать экспрессию этих факторов другими клетками. Другой механизм действия сочетанной транс-

плантации ММСК и ГСК может быть обусловлен стимулирующим действием на гемопоэз в миелоидной ткани [9, 10]. Способность ММСК к выработке хемоаттрактанта для аллогенных и аутологических ГСК (SDF-1) может усиливать миграцию последних в селезенку и индуцировать таким образом формирование различных типов колоний.

References

1. Grebnev D.Yu., Maklakova I.Yu., Yastrebov A.P. The prospect of using stem cells for the activation of hematopoiesis in terms of age-related involution on the background of the effects of ionizing radiation. *Uspekhi gerontologii*. 2004; 27(2): 348-52. (in Russian)
2. Grebnev D.Yu., Maklakova I.Yu., Yastrebov A.P. Effect of different doses of GSK in the conduct of combined transplantation with MSCS on regeneration of myeloid tissue after exposure to ionizing radiation. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2014; (5): 73-7. (in Russian)
3. Isaev A.A., Melikhova V.S. The use of umbilical cord blood cells in clinical practice. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2008; 3 (1): 34- 41. (in Russian)
4. Glyukman E. Cord blood as an alternative source of hematopoietic stem cells for transplantation. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2011; 6(1): 12- 5. (in Russian)
5. Grebnev D.Yu., Yastrebov A.P., Maklakova I.Yu. Changes in the morphometric parameters of the spleen of old laboratory animals after exposure to ionizing radiation on the background of stem cell transplantation. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 94 (6): 911-14. (in Russian)
6. Sazonov S.V. T-lymphocytes-regulators of the activity of cell proliferation in the tissue (scientific review). *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2007; (1): 91-4 (in Russian)
7. Mikkola H.K., Gekas C., Orkin S.H. Placenta as a site for hematopoietic stem cell development. *Experimental Hematology*. 2005; Vol. 33: 1048-54.
8. Teplashin A.S., Rostovskaya M.S., Harifullina S.Z. The allocation of mesenchymal stem cells from human placenta and their characterization. *International Symposium on the biology of cells in culture, «Stem cells, regeneration, cell therapy»*. 2004.
9. Patel D.M., Shah J., Srivastava A.S. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells in regenerative medicine. *Stem Cells International*. 2013; Vol. 2013: 15.
10. Sazonov S.V. Morphogenetic properties of lymphoid cells in age-related involution of the organism. *Allergologiya i immunologiya*. 2008; 9(3): 267.
11. Sazonov S.V., Yastrebov A.P. State of proliferative processes in the kidney during cold exposure on the body. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2008; 22(4): 105-7.
12. Yastrebov A.P., Grebnev D.Yu., Maklakova I.Yu. Correction of the regeneration of myeloid tissue after acute blood loss in old experimental animals. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2011; 37(4): 103-5. (in Russian)
13. Zhao T., Zhang Z.N., Rong Z., Xu Y. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells. *Nature*. 2011; Vol. 474: 212-5.
14. Benito A.I., Diaz M.A., Gonzalez-Vicent M., Sevilla J., Madero L. Hematopoietic stem cell transplantation using umbilical cord blood progenitors: review of current clinical result. *Bone Marrow Transplantation*. 2004; Vol. 33: 675-90.

Сведения об авторах:

Маклакова Ирина Юрьевна, канд. мед. наук, ассистент каф. патологической физиологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России; ст. науч. сотр. ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», e-mail: makliu@mail.ru

Ястребов Анатолий Петрович, член-корр. РАН, доктор мед. наук, проф. каф. патологической физиологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий».