

На правах рукописи

Казакова Ирина Александровна

**МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ МАКРОФАГОВ НА
РЕПАРАТИВНУЮ РЕГЕНЕРАЦИЮ**

03.03.01 – физиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Екатеринбург – 2014

Работа выполнена на кафедре физиологии человека и животных ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» и в лаборатории морфологии и биохимии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии УрО РАН.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, ЗДН РФ,
лауреат премии Правительства РФ

Юшков Борис Германович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор кафедры
нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Южно-
Уральский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Сашенков Сергей Львович

доктор биологических наук, профессор, зав.
кафедрой анатомии, физиологии человека и
животных ФГБОУ ВПО «Челябинский
государственный педагогический
университет»

Шибкова Дария Зайтдиновна

Ведущая организация: ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения России, г. Курган.

Защита состоится «___» ноября 2014 г. в 16-00 часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 004.027.01 при Институте иммунологии и физиологии УрО РАН (620049, г.Екатеринбург, ул.Первомайская, 106).

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке УрО РАН (620041, г.Екатеринбург, ул.С. Ковалевской, д.22/20), на сайте ИИФ УрО РАН – www.iip.uran.ru и на сайте ВАК – vak2.ed.gov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2014 г.

Ученый секретарь Совета по защите диссертаций
на соискание ученой степени кандидата наук,
на соискание ученой степени доктора наук
Д 004.027.01 при ИИФ УрО РАН,
д.м.н., проф.

И.А. Тузанкина

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Способность органов и тканей к обновлению и восстановлению после повреждения является фундаментальным свойством всех живых существ, находящихся на разных ступенях филогенетического развития. Нет ни одного патологического процесса, в котором регенерация не выступала бы в качестве важнейшей составляющей.

К настоящему времени достаточно детально исследована динамика репаративных процессов в физиологических условиях, при повреждении и патологии тканей, выделены различные типы регенерации, описаны видовая, органная и тканевая специфики восстановительных процессов.

Вместе с тем, в теории регенерации многие проблемы остаются нерешенными.

Ключевыми представляются исследования, касающиеся расшифровки механизмов регуляции регенерации поврежденных органов, поскольку они определяют направление поиска лекарственных препаратов, ускоряющих или замедляющих этот процесс.

Достаточно хорошо изучена нервная и эндокринная регуляция регенерации (Л.К. Романова, 1984; Е.Д. Гольдберг, 1997; А.М. Дыгай, 2000; А.П. Ястребов, 1998).

В настоящее время большое внимание привлекают вопросы участия иммунной системы в регуляции восстановления органов после повреждения

Предпринимавшиеся попытки использовать для этих целей гуморальные антитела (цитотоксические сыворотки) (А.А.Богомолец, 1940), несмотря на первоначально обнадеживающие результаты, не оправдали надежд исследователей и практических врачей.

В последующем исследования сместились в область изучения отдельных клеток иммунной системы, поскольку это открывает перспективы использования иммуномодуляторов для коррекции репаративных процессов.

Наиболее полно исследовано влияние лимфоцитов на регенерацию. В работах Бабаевой А.Г. показана роль лимфоцитов на ранних этапах развития репарации органов (А.Г. Бабаева, 1987, 1995). Большое внимание уделялось и уделяется исследованиям механизмов лимфоидной регуляции кроветворения (П.Д. Горизонтов,

1976), остеогенеза (Н.К. Горлина и соавт., 1992), восстановления забарьерных органов (Ю.С. Храмцова, 2011).

Доказана роль системы фагоцитирующих мононуклеаров (СФМ) в репаративной регенерации печени, кроветворной ткани, поджелудочной железы и пародонта (А.В. Осипенко, 1997; И.Г. Данилова, 2006; Б.Г. Юшков и соавт., 2011; М.В. Улитко, 2008; С.Ю. Медведева и соавт., 2011). Установлено, что стимуляция СФМ приводит к усилению регенеративных процессов, тогда как блокирование функций макрофагов может в значительной степени замедлять репарацию (Д.Н. Маянский, 1981; И.Г. Данилова 2006).

Признание факта участия СФМ в регуляции регенерации ставит вопрос о расшифровке конкретных механизмов этого процесса.

В последние десятилетия исследователи уделяли внимание в основном синтезируемым макрофагами цитокинам и ростовым факторам.

Клетки Купфера секретируют TNF- α и IL-6, участвующие в запуске ранних сигнальных путей, регулирующих пролиферацию гепатоцитов. Они синтезируют также и основной митоген гепатоцитов – HGF (фактор роста гепатоцитов) (Д.Н. Маянский, 1981; K.L. Stretz et al., 2000; M.R. Tarla et al., 2006; C.P. Wang et al., 2006; C.R. Gandhi, 2012).

Макрофаги почек вырабатывают оказывающие влияние на пролиферацию канальцевых эпителиоцитов HGF и Wnt7b (белок, активирующий сигнальный путь Wnt) (K. Matsumoto et al., 2001; V. Cantaluppi et al., 2008; S.L. Lin et al., 2010).

Появляются публикации, свидетельствующие о роли SCF/CD117 лиганд/рецепторного взаимодействия в регуляции репарации органов, в частности почек и печени (X. Ren et al., 2003, 2008; K.M. Schmidt-Ott et al., 2006; B. Hu et al., 2008; G. Stokman et al., 2010). Клетки Купфера синтезируют SCF (фактор стволовой клетки), а также активируют его синтез гепатоцитами за счет действия TNF- α и IL-6 (E.S. Swenson et al., 2008; T. Mansuroglu et al., 2009). Макрофаги почек хоть и не способны напрямую синтезировать лиганд к CD117, тем не менее, могут активировать его мембрансвязанную форму за счет синтеза матриксной металлопротеиназы 9 (S. Bengatta et al., 2009).

Вместе с тем, другие механизмы макрофагальной регуляции регенерации находятся вне поля зрения исследователей.

Остается не изученным вопрос о значимости макрофагальной регуляции для различных типов регенерации – внутриклеточного и клеточного.

Наличие в органах ростковых зон ставит вопрос об их влиянии на распределение макрофагов в органе в физиологических условиях и при повреждении.

Также абсолютно неисследованным остается вопрос о возможном влиянии макрофагов на экспрессию рецепторов к ростовым факторам.

С открытием стволовых клеток широкое распространение получила гипотеза об их миграции из костного мозга в поврежденный орган и дифференцировки в специфические клетки, обеспечивающие восстановление утраченных структур (E. Lagasse et al., 2000; S. Kale et al., 2003; F. Lin et al., 2003; P.N. Newsom et al., 2003; E. Dalakas et al., 2005; L. Li et al., 2012). Данная гипотеза ставит вопрос о влиянии на эти процессы СФМ.

В регуляции миграции, пролиферации и дифференцировки стволовых клеток костного мозга центральное место отводится SCF (V. Broudy, 1997; B. Heissig et al., 2002). Тем не менее, есть основание предполагать, что рецептор к этому цитокину содержится и на других, более зрелых, пролиферирующих не гемопоэтических клетках (P.G. Natali et al., 1992; K. Fujio et al., 1994; D. Miliaras et al., 2004; S.S. Thorgeirsson et al., 2006), а, значит, сам SCF может выступать в качестве универсального регулятора репарации. Не ясна и связь SCF с макрофагальной регуляцией репаративных процессов.

Цель исследования: изучить механизмы влияния макрофагов на восстановление органов с преобладанием клеточной (почки) и внутриклеточной (печень) регенерации.

Задачи исследования:

1. Выявить новые механизмы влияния макрофагов на регенерацию органов.
2. Оценить действие макрофагов на репарацию органов с преобладанием клеточного (почки) и внутриклеточного (печень) типа регенерации.

3. Провести анализ реакции CD117-позитивных дифференцированных клеток на повреждение.

4. Оценить органные особенности макрофаг-зависимого ответа CD117-позитивных дифференцированных клеток при репаративной регенерации.

5. Сравнить особенности реакции различных субпопуляций CD117-позитивных стволовых клеток костного мозга на повреждение органов с преобладанием клеточной и внутриклеточной регенерации.

6. Проанализировать влияние макрофагов на миграцию CD117-позитивных стволовых клеток из костного мозга к месту повреждения.

Научная новизна работы. Впервые показано, что макрофаги регулируют течение регенерации за счет влияния на степень экспрессии рецепторов к ростовым факторам у дифференцированных клеток поврежденных органов, в частности на экспрессию CD117. Доказано, что миграция гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) является макрофаг-зависимым процессом.

Установлено, что макрофаги преимущественно влияют на тот тип регенерации, который в органе выражен в большей степени (в почках на клеточную регенерацию, в печени – на внутриклеточную). Продемонстрирована различная зависимость клеточной и внутриклеточной регенерации от функционального состояния СФМ.

Установлено, что рецептор к фактору стволовой клетки экспрессируется не только стволовыми клетками костного мозга, но и зрелыми клетками, что позволяет рассматривать SCF/CD117 лиганд/рецепторное взаимодействие как универсальный механизм регуляции регенерации.

Впервые проведена оценка органной специфичности макрофаг-зависимой реакции CD117-позитивных дифференцированных и стволовых клеток.

Теоретическая значимость работы. Результаты исследования носят фундаментальный характер и расширяют представления о макрофагальной регуляции восстановления органов после повреждения.

Полученные данные свидетельствуют о существовании, по крайней мере, двух не описанных ранее механизмов действия макрофагов на репарацию. Во-первых, фагоцитирующие мононуклеары влияют на экспрессию зрелыми клетками

поврежденных органов рецепторов к ростовым факторам, в частности на экспрессию CD117. Изменение степени экспрессии CD117 меняет чувствительность клетки к действию лиганда, что влияет на регенерацию клеток. Во-вторых, макрофаги действуют на CD117-позитивные ГСК, контролируя их миграцию.

Продемонстрировано, что макрофаг-зависимые реакции CD117-позитивных дифференцированных и стволовых клеток имеют отчетливо выраженную органный зависимость.

Результаты исследования дополняют имеющиеся в литературе сведения о влиянии макрофагов на внутриклеточную и клеточную регенерацию. Показано, что макрофаги действуют на тот тип регенерации, который в органе выражен в большей степени.

Проведенное исследование создает теоретическую основу для разработки методов влияния на макрофагальную регуляцию регенерации органов путем изменения функциональной активности СФМ.

Практическая значимость работы. Применяемый в исследовании метод оценки уровня экспрессии рецептора CD117 канальцевыми эпителиоцитами и гепатоцитами на основе анализа оптической плотности данных клеток может быть использован в научной практике при изучении выраженности экспрессии любых других рецепторов.

Результаты исследования могут найти применение при создании новых методов коррекции репаративной регенерации органов путем целенаправленного изменения функционального состояния фагоцитирующих мононуклеаров с помощью иммуномодулирующих лекарственных препаратов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Макрофагальная регуляция регенерации включает в себя влияние СФМ на уровень экспрессии рецепторов к ростовым факторам клетками поврежденных органов и на миграцию клеток-предшественников из костного мозга в поврежденную ткань.

2. Макрофаг-зависимое восстановление поврежденного органа зависит от типа регенерации (клеточный или внутриклеточный), преобладающего в органе в физиологических условиях.

3. Клетки ростковых зон органов экспрессируют рецептор к SCF, что позволяет рассматривать SCF/CD117 лиганд/рецепторное взаимодействие как универсальный механизм регуляции регенерации.

4. При повреждении органов с преимущественно клеточным типом регенерации (почки) и ингибирование, и стимуляция СФМ приводят к одинаковому эффекту – наблюдается увеличение количества CD117-позитивных канальцевых эпителиоцитов, рост степени экспрессии клетками рецептора, торможение миграции ГСК.

При повреждении органов с выраженной внутриклеточной регенерацией (печень) ингибирование функциональной активности макрофагов сопровождается снижением количества CD117-позитивных гепатоцитов с уменьшением степени экспрессии данного рецептора и замедлением миграции ГСК, а стимуляция СФМ вызывает противоположную реакцию.

Внедрение результатов исследования. Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре физиологии человека и животных департамента «Биологический факультет» института естественных наук Уральского Федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, а также в научной работе лабораторий морфологии и биохимии и иммунопатофизиологии Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на I Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Фундаментальные и прикладные исследования в биологии» (Донецк, 2009); XIII Всероссийском научном форуме с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2009); IV Съезде физиологов Урала с международным участием (Екатеринбург, 2009); XV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2010); II Всероссийском с международным участием конгрессе студентов и аспирантов-биологов «Симбиоз-Россия» (Пермь, 2009); Российской конференции с международным участием «Фундаментальные вопросы гематологии. Достижения и перспективы» (Екатеринбург, 2010); IX

Российской конференции иммунологов Урала, посвященной 90-летию профессора Л.Я. Эберта (Челябинск, 2011); школе-конференции для молодых ученых «Клеточные технологии для регенеративной медицины» (Санкт-Петербург, 2011); XII Съезде научного общества гастроэнтерологов России «Классическая и прикладная гастроэнтерология» (Москва, 2012); II Всероссийской с международным участием школе-конференции молодых ученых «Биология будущего: традиции и новации» (Екатеринбург, 2012); 87-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 155-летию со дня рождения Л.О. Даркшевича (Казань, 2013).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 27 работ, в том числе 16 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 168 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы описания материалов и методов, 6-ти глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 280 наименований (из них 205 – зарубежные). Работа содержит 13 рисунков и 54 таблицы.

Содержание работы

Методические вопросы исследования

Работа проведена на 112 белых беспородных мышах-самцах. Все манипуляции с животными осуществлялись с соблюдением этических принципов и в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях.

В качестве органа с преобладающим клеточным типом регенерации выбраны почки; для моделирования их повреждения проводилась частичная нефрэктомия (ЧНЭ): удалялась одна треть левой почки.

Печень выбрана в качестве органа с преобладающим внутриклеточным типом регенерации; для моделирования её повреждения проводилась частичная гепатэктомия (ЧГЭ) по Higgins G.M. и Anderson R.M. (G.M. Higgins et al., 1931).

С целью изменения функциональной активности системы фагоцитирующих мононуклеаров животным вводились препараты, оказывающие на неё

противоположное действие: ингибитор – каррагинан (внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг) и стимулятор – 3-аминофталгидрид (тамерит; внутримышечно в дозе 2 мг/кг). Через 1 сутки животных выводили из эксперимента передозировкой эфира.

Для оценки степени выраженности регенеративного процесса проводилось определение прироста массы органов, содержания в них сухого вещества, показателей внутриклеточной и клеточной регенерации. По процентному содержанию жидкости в органах определялось наличие или отсутствие интерстициального отека.

Показатели внутриклеточной регенерации почек (размер канальцевых эпителиоцитов, их ядер, ядерно-цитоплазматический индекс, размер почечного клубочка и его капсулы) и печени (размер гепатоцитов, их ядер, ядерно-цитоплазматический индекс, общее количество гепатоцитов и количество двуядерных гепатоцитов в единице площади) определялось на гистологических срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Клеточную регенерацию оценивали по количеству пролиферирующих клеток, определяемых по экспрессии маркера пролиферации Ki-67 на срезах, окрашенных иммуногистохимически. Иммуногистохимическое окрашивание применялось и для идентификации CD117-позитивных канальцевых эпителиоцитов почек и гепатоцитов в печени, а также для выявления макрофагов в данных органах (по экспрессии CD172a). Во всех случаях определение антигенов осуществлялось непрямой пероксидазным методом по стандартным протоколам (В.Н. Эллиниди и соавт., 2002).

Для оценки уровня экспрессии клетками CD117 проводилось определение их оптической плотности. Клетки со слабой экспрессией CD117 имели оптическую плотность от 0,06 до 0,12 условных единиц (у.е.); у клеток со средней экспрессией оптическая плотность составила от 0,12 до 0,18 у.е.; у клеток с выраженной экспрессией – более 0,18 у.е. Канальцевые эпителиоциты и гепатоциты с оптической плотностью менее 0,06 у.е. характеризовались как CD117-негативные.

Исследование срезов проводилось на микроскопе марки Leica DM2500 с помощью программы анализа изображений ВидеоТест Морфология 5.0. в 20 полях зрения с пересчетом на 1 мм².

Оценка количества гемопоэтических стволовых клеток в костном мозге и крови мышей проводилась на проточном цитофлюориметре Cytomics FC500 (Beckman Coulter). Типирование клеток осуществлялось выявлением сочетания маркеров стандартным методом прямого иммунофлюоресцентного окрашивания. Определялись клетки двух субпопуляций: CD45^{low}CD117+CD90^{low} (менее дифференцированные) и CD45^{low}CD117+CD38+ (более дифференцированные).

Статистическая обработка данных проведена в пакете программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc. 2001). Данные представлены в виде среднего арифметического (M) ± стандартная ошибка среднего (m). Для проверки гипотезы об однородности двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна Уитни (Mann-Whitney U test). При проверке статистических гипотез использовался 5 % уровень значимости.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные данные свидетельствуют, что макрофаги локализованы в почках и печени неравномерно: в ростковых зонах (в почках – в корковом веществе, в печени – в перипортальной зоне) их значительно больше, что косвенно свидетельствует об их регуляторном влиянии на регенерацию.

Таблица 1 – Содержание макрофагов в почках, кл./мм²

Показатель		Межканальцевый интерстиций		Почечные тельца (M±m)
		Корковое вещество (M±m)	Мозговое вещество (M±m)	
Интактные		44,7±2,08	14,7±3,9	1,31±0,69
Лапаротомия		37,25±4,5	3,1±1,3*	0,94±0,59
ЧНЭ	оперированная почка	101,9±15,3***#	81,5±24,8***#	9,3±5,3
	неоперированная почка	64,5±7,2***#	8,49±3,7#	4,53±1,92
ЧНЭ + ингибирование СФМ	оперированная почка	66,5±1,9***#	13,1±9,1#&	2,83±1,6
	неоперированная почка	102,6±9,7***#&	96,8±19,7***#&	3,97±1,96
ЧНЭ + стимуляция СФМ	оперированная почка	147,1±27,3***#	40,8±18,9	3,39±2,6
	неоперированная почка	66,8±15,2#	15,8±7,6	1,7±1,1

Примечание: * - отличия от интактной группы достоверны (P<0,05); ** - отличия от группы «лапаротомия» достоверны (P<0,05); # - отличия между оперированной и неоперированной почками в пределах одной группы достоверны (P<0,05); & - отличия от группы «частичная нефрэктомия» достоверны (P<0,05); ЧНЭ – частичная нефрэктомия; СФМ – система фагоцитирующих мононуклеаров.

При повреждении количество фагоцитирующих мононуклеаров в органах значительно увеличивается, причем преимущественно в ростковых зонах (таблица 1, 2).

При частичной нефрэктомии (ЧНЭ) в поврежденной почке отмечается макрофагальная инфильтрация как коркового, так и мозгового вещества. В неоперированной почке количество фагоцитирующих мононуклеаров увеличивается только в корковом веществе. Данные изменения сопровождаются активацией пролиферации канальцевых эпителиоцитов в бóльшей степени в оперированном органе (таблица 3).

Таблица 2 – Содержание макрофагов в печени, кл./мм²

Группа Пок-ль	Интактные	Лапаротомия	ЧГЭ	ЧГЭ + ингибирование СФМ	ЧГЭ + стимуляция СФМ
Макрофаги (M±m)	97,37±4,47 (40,3±2,5 в перипортальной зоне)	101,5±2,9 (41,6±1,8 в перипортальной зоне)	115,71±3,94* [!] (51,2±2,3 в перипортальной зоне) * [!]	70,92±7,27 * ^{!#}	130,94±3,61 * ^{!#}

*Примечание: * - отличия от интактной группы достоверны (P<0,05); ! - отличия от группы «лапаротомия» достоверны (P<0,05); # - отличия от группы «ЧГЭ» достоверны (P<0,05); ЧГЭ – частичная гепатэктомия; СФМ – система фагоцитирующих мононуклеаров.*

После частичной гепатэктомии (ЧГЭ) наблюдается накопление клеток Купфера преимущественно в перипортальной зоне печени. Одновременно увеличивается количество пролиферирующих Ki-67+ гепатоцитов (клеточная регенерация) и двуядерных (внутриклеточная регенерация) клеток (таблица 2, 4).

Введение ингибитора или стимулятора СФМ меняет характер развития процессов репарации.

При ингибировании СФМ на фоне ЧНЭ количество макрофагов в корковом веществе оперированной почки увеличивается в меньшей степени, чем при чистой нефрэктомии, а в мозговом – наблюдается отмена реакции. В неоперированном органе идет активное накопление фагоцитирующих мононуклеаров и в корковом, и в мозговом веществе. Стимуляция СФМ сопровождается накоплением макрофагов в корковом веществе оперированной почки, выраженном в той же степени, что и при чистой нефрэктомии, и не влияет на количество макрофагов в неоперированном органе (таблица 1). И ингибирование, и стимуляция СФМ оказывают однонаправленный эффект на пролиферацию клеток канальцев: наблюдается

торможение или ослабление пролиферативной реакции как в оперированном, так и в неповрежденном органах (таблица 3).

Ни при ингибировании, ни при стимуляции СФМ в почечных тельцах количество макрофагов в ответ на повреждение органа не меняется. В тоже время изменение функциональной активности макрофагов (как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения) вызывает падение количества пролиферирующих клеток, данный эффект более выражен при ингибировании СФМ (таблица 1, 3).

Таблица 3 – Показатели внутриклеточной и клеточной регенерации почек

Показатель		ЯЦИ канальцевых эпителиоцитов (M±m)	Ki-67+ канальцевые эпителиоциты, кл./мм ² (M±m)	Ki-67+ клетки почечного тельца, кл./мм ² (M±m)
Интактные		0,59±0,04	102,16±1,53	190,47±1,82
Лапаротомия		1,17±0,38*	79,09±11,65	184,95±4,38
ЧНЭ	оперированная почка	0,73±0,05	134,20±1,88***#	147,19±1,75*,**,#
	неоперированная почка	0,69±0,06	124,09±1,99***#	190,48±2,52#
ЧНЭ + ингибирование СФМ	оперированная почка	1,05±0,31	38,96±1,23***#&	43,29±1,15***#&
	неоперированная почка	0,77±0,07	107,24±1,57***#&	80,81±1,5***#&
ЧНЭ + стимуляция СФМ	оперированная почка	0,78±0,14	122,94±1,79***#&	161,04±1,47***#&
	неоперированная почка	0,76±0,02	108,23±1,62***#&	167,39±1,43***#&

Примечание: * - отличия от интактной группы достоверны ($P < 0,05$); ** - отличия от группы «лапаротомия» достоверны ($P < 0,05$); # - отличия между оперированной и неоперированной почками в пределах одной группы достоверны ($P < 0,05$); & - отличия от группы «частичная нефрэктомия» достоверны ($P < 0,05$). ЧНЭ – частичная нефрэктомия; СФМ – система фагоцитирующих мононуклеаров; ЯЦИ – ядерно-цитоплазматический индекс.

Показатели внутриклеточной регенерации не изменяются ни при ингибировании, ни при стимуляции СФМ (таблица 3).

При повреждении печени ингибирование СФМ сопровождается снижением количества клеток Купфера и торможением внутриклеточной регенерации, что проявляется в уменьшении числа двуядерных гепатоцитов, тогда как стимуляция СФМ оказывает противоположное действие. На клеточную регенерацию в печени изменение функциональной активности макрофагов влияния не оказывает (таблица 2, 4).

Таким образом, эффект действия макрофагов на репаративные процессы определяется тем, какой тип регенерации преобладает в органе в физиологических условиях. В почках, где более выражена клеточная регенерация, фагоцитирующие

мононуклеары контролируют пролиферацию канальцевых эпителиоцитов и клеток клубочков. В печени, где преобладает внутриклеточная регенерация, макрофаги регулируют образование двуядерных гепатоцитов. При этом подавление функциональной активности СФМ сопровождается торможением как клеточной (в почках), так и внутриклеточной (в печени) регенерации, тогда как её стимуляция снижает клеточную регенерацию, а внутриклеточную – активизирует.

Таблица 4 – Показатели клеточной и внутриклеточной регенерации печени

Показатель \ Группа	Интактные	Лапаротомия	ЧГЭ	ЧГЭ + ингибирование СФМ	ЧГЭ + стимуляция СФМ
Количество Ki-67+ однойдерных гепатоцитов, кл/мм ² (M±m)	1,08±0,46	0,68±0,24	3,10±0,24 *;!'	3,10±1,55	2,48±0,45 !
Количество двуядерных гепатоцитов, кл/мм ² (M±m)	243,0±33,1	147,8±17,7*	343,1±14,2 *;!'	116,4±14,6 *;!,#	413,9±12,4 *;!,#

Примечание: * - отличия от интактной группы достоверны ($P < 0,05$); ! - отличия от группы «лапаротомия» достоверны ($P < 0,05$); # - отличия от группы «ЧГЭ» достоверны ($P < 0,05$); ЧГЭ – частичная гепатэктомия; СФМ – система фагоцитирующих мононуклеаров.

Одним из механизмов регуляции макрофагами репаративной регенерации является их способность изменять чувствительность клеток поврежденных органов к действию ростовых факторов за счет влияния на экспрессию рецепторов к ним. Примером может служить влияние на экспрессию CD117.

В почках интактных мышей CD117 экспрессирует около трети канальцевых эпителиоцитов исключительно коркового вещества. Лишь небольшое количество CD117+ канальцевых эпителиоцитов характеризуется средним уровнем экспрессии антигена, бóльшая же их часть слабо экспрессирует данный антиген (таблица 5).

В печени интактных мышей также большинство гепатоцитов иммунонегативны. CD117+ клетки, составляющие около 30% от общего числа гепатоцитов, локализованы вблизи портальных трактов. Как и в почках, при отсутствии повреждения не обнаружены клетки с выраженной экспрессией CD117, подавляющее большинство CD117+гепатоцитов экспрессируют данный антиген слабо (таблица 6). Гепатоциты, несущие больше молекул антигена, локализованы ближе к портальному тракту, а в процессе своего созревания и продвижения вдоль печеночной балки теряют способность экспрессировать CD117.

Таким образом, в обоих исследуемых органах по наличию CD117 можно выделить два типа клеток: CD117-позитивные, то есть чувствительные к фактору стволовой клетки, и CD117-негативные. Особенности же локализации CD117+ клеток в почках (в корковом веществе) и печени (перипортально) свидетельствуют о том, что именно эти клетки формируют ростковую зону в органах.

При повреждении органов наблюдается увеличение количества CD117+ клеток (то есть расширение ростковой зоны), возрастает их чувствительность к действию лиганда.

Таблица 5 – Количество канальцевых эпителиоцитов с различным уровнем экспрессии CD117 в почках мышей

Показатель		Количество клеток со слабой экспрессией, кл/мм ² (M±m)	Количество клеток со средней экспрессией, кл/мм ² (M±m)	Количество клеток с выраженной экспрессией, кл/мм ² (M±m)	Общее количество CD117-позитивных эпителиоцитов, кл/мм ² (M±m)
Интактные		680,7±139,8	62,55±27,9	0	744,5±52,6
Лапаротомия		517,9±81,5	109,9±41,4	0	630,9±88,6
ЧНЭ	Опер. почка	621,2±39	547,35±92,1 *,**	164,9±14,4 *,**	1335,2±65,6 *,**
	Неопер. почка	646,8±36,8	331,4±90,9 *,**	43,7±2,3 *,**, #	1022,7±40 *,**, #
ЧНЭ + ингибирование СФМ	Опер. почка	633,9±45,6#	871,2±50,4 ***, #, &	352,4±33,5 ***, #, &	1858,3±42,3 ***, &
	Неопер. почка	923,7±77,9***, #, &	500,4±63,8 *, **, #	79,8±2,86 ***, #, &	1504,5±46,7 ***, #, &
ЧНЭ + стимуляция СФМ	Опер. почка	401,3±31,4#&	621,2±0,3 *, **, #	192,9±43,4 *, **, #	1216,6±33,2 *, **, #
	Неопер. почка	873,2±37,5***, #, &	694,5±24,7 ***, #, &	84±3,9 ***, #, &	1651,3±20,2 ***, #, &

*Примечание: * - отличия от интактной группы достоверны (P<0,05); ** - отличия от группы «лапаротомия» достоверны (P<0,05); # - отличия между оперированной и неоперированной почками в пределах одной группы достоверны (P<0,05); & - отличия от группы «ЧНЭ» достоверны (P<0,05); ЧНЭ – частичная нефрэктомия; опер. почка – оперированная почка; неопер. почка – неоперированная почка; СФМ – система фагоцитирующих мононуклеаров.*

При повреждении одной из почек отмечается реакция со стороны CD117+ клеток как оперированного, так и неповрежденного органа, что проявляется, во-первых, в увеличении количества CD117+ канальцевых эпителиоцитов, то есть в расширении ростковой зоны почек, а во-вторых, в появлении клеток с сильной экспрессией антигена. При этом, более выраженная реакция наблюдается в оперированной почке (таблица 5).

В печени после частичной гепатэктомии растет число CD117+ гепатоцитов, перипортальная локализация которых сохраняется. Растет чувствительность отдельной клетки к лиганду, так как появляются гепатоциты с выраженной экспрессией антигена, а созревающие гепатоциты теряют CD117 позднее (таблица 6).

Изменение функционального состояния макрофагов влияет на экспрессию CD117 в почках и печени.

В почках при ингибировании СФМ и в оперированном, и в контрлатеральном органах количество CD117+ канальцевых эпителиоцитов растет в большей степени, чем у животных, не получавших препарат. Стимуляция СФМ не влияет на экспрессию CD117+ канальцевыми эпителиоцитами оперированной почки. Однако количество данных клеток в неповрежденной почке возрастает. Увеличивается и чувствительность канальцевых эпителиоцитов к действию фактора стволовой клетки за счет роста уровня экспрессии CD117 как при ингибировании, так и при стимуляции функциональной активности СФМ, что свидетельствует об увеличении чувствительности клеток к ростовому фактору (таблица 5).

Таблица 6 – Количество гепатоцитов с различным уровнем экспрессии CD117 в печени мышей

Показатель \ Группа	Интактные	Лапаротомия	ЧГЭ	ЧГЭ + ингибирование СФМ	ЧГЭ + стимуляция СФМ
Количество клеток со слабой экспрессией, кл/мм ² (M±m)	380,99±3,44	106,69±10,4 *	521,89±4,91 *·!	117,11±11,86 *·#	400,78±37,53 !·#
Количество клеток со средней экспрессией, кл/мм ² (M±m)	22,37±0,55	26,86±7,79	340,61±35,1 *·!	18,75±4,16 [#]	499,12±40,58 *·!·#
Количество клеток с выраженной экспрессией, кл/мм ² (M±m)	0	0	25,85±2,76 *·!	1,68± 0,11 *·!·#	96,99±25,2 *·!·#
Общее количество CD117-позитивных гепатоцитов, кл/мм ² (M±m)	403,4±5,1	133,6±9,5*	888,4±13,4*·!	137,5±5,04*·#	996,9±32,3*·!·#

*Примечание: * - отличия от интактной группы достоверны (P<0,05); ! - отличия от группы «лапаротомия» достоверны (P<0,05); # - отличия от группы «ЧГЭ» достоверны (P<0,05); ЧГЭ – частичная гепатэктомия; СФМ – система фагоцитирующих мононуклеаров.*

Таким образом, макрофаги влияют на экспрессию рецептора CD117 пролиферирующими клетками канальцев. Повышение же количества содержащих

его клеток в почках при ингибции макрофагов дает основание высказать гипотезу о наличии дополнительных путей активирующих экспрессию CD117. Эта гипотеза требует экспериментального подтверждения.

При повреждении печени ингибирование СФМ приводит к уменьшению количества клеток в ростковой зоне: количество гепатоцитов, экспрессирующих CD117, снижается, уменьшается и их чувствительность к действию SCF. Стимуляция же макрофагов, наоборот, приводит к росту количества CD117+ гепатоцитов и, следовательно, их распространению от перипортальной области к периферальной. Возрастает число клеток со средней и выраженной экспрессией антигена (таблица 6). Таким образом, в печени реакция CD117+ гепатоцитов ростковой зоны является макрофаг-зависимым процессом. От функционального состояния СФМ зависит активность регенеративных процессов, что опосредованно через действие на CD117+ гепатоциты. Следует отметить, что активация CD117+ клеток сопряжена в основном с увеличением количества двуядерных гепатоцитов, то есть влияет на внутриклеточную регенерацию.

Репарация органов сопровождается активацией миграции стволовых клеток из костного мозга к месту повреждения, что, вероятно, необходимо для пополнения пула клеток-предшественников.

Таблица 7 – Содержание ГСК с различным фенотипом в костном мозге и крови мышей при повреждении почек

Показатель / Группа	CD45 ^{low} CD117+CD90 ^{low}		CD45 ^{low} CD117+CD38+	
	Костный мозг, кл.*10 ³ /бедр.кость (M±m)	Кровь, кл./1мкл (M±m)	Костный мозг, кл.*10 ³ /бедр.кость (M±m)	Кровь, кл./1мкл (M±m)
Интактные	1,32±0,51	0,799±0,248	5,93±1,75	0,596±0,101
Лапаротомия	0,520±0,087	0,306±0,044	9,87±2,71	0,123±0,044*
ЧНЭ	2,25±0,64**	2,49±0,22***	2,29±0,53**	3,09±0,85***
ЧНЭ +ингибирование СФМ	0,128±0,043***.&	0,306±0,094&	17,22±1,8***.&	0,36±0,08&
ЧНЭ+стимуляция СФМ	1,01±0,28	0,415±0,12&	1,27±0,396**	1,12±0,34**

Примечание: * - отличия от интактной группы достоверны ($P < 0,05$); ** - отличия от группы «лапаротомия» достоверны ($P < 0,05$); & - отличия от группы «частичная нефрэктомия» достоверны ($P < 0,05$). ЧНЭ – частичная нефрэктомия; СФМ – система фагоцитирующих мононуклеаров; ГСК – гемопоэтические стволовые клетки.

При этом, миграция ГСК является макрофаг-зависимым процессом, а действие фагоцитирующих мононуклеаров на CD117-позитивные стволовые клетки костного мозга – еще одним механизмом их регуляторного влияния на регенерацию.

В ответ на ЧНЭ наблюдается реакция со стороны ГСК, причем обоих исследуемых фенотипов, что проявляется в мобилизации данных клеток из костного мозга в кровь и увеличении количества менее дифференцированных ГСК в костном мозге. Изменение функционального состояния СФМ на фоне повреждения почек приводит к торможению выхода ГСК в циркуляцию, как при ингибировании, так и при стимуляции макрофагов (таблица 7).

При повреждении печени наблюдается реакция только со стороны более дифференцированной субпопуляции ГСК. После ЧГЭ CD45^{low}CD117+CD38+ клетки начинают активно пролиферировать в костном мозге и более интенсивно, чем при лапаротомии, выходить в циркуляцию. Ингибирование СФМ при ЧГЭ сопровождается блокированием пролиферации и миграции ГСК, тогда как стимуляция макрофагов приводит к увеличению темпов выхода CD45^{low}CD117+CD38+ ГСК в кровь в ответ на повреждение печени (таблица 8).

Таблица 8 – Содержание ГСК с различным фенотипом в костном мозге и крови мышцей при повреждении печени

	CD45 ^{low} CD117+CD90 ^{low}		CD45 ^{low} CD117+CD38+	
	Костный мозг, кл. *10 ³ /бедр.кость (M±m)	Кровь, кл./1мкл (M±m)	Костный мозг, кл. *10 ³ /бедр.кость (M±m)	Кровь, кл./1мкл (M±m)
Интактные	1,32±0,51	0,799±0,248	5,93±1,75	0,596±0,101
Лапаротомия	0,520±0,087	0,306±0,044	9,87±2,71	0,123±0,044*
Гепатэктомия	1,37±0,52	0,898±0,307	31,02±7,3 *. [!]	0,504±0,077 [!]
ЧГЭ+ингибирование СФМ	0,860±0,398	0,548±0,187	8,09±1,54 #	0,092±0,045*. #
ЧГЭ+стимуляция СФМ	0,82±0,26	1,03±0,33 [!]	2,74±0,89 ^{!.} #	1,899±0,344 *. ^{!.} #

Примечание: * - отличия от интактной группы достоверны ($P < 0,05$); ! - отличия от группы «лапаротомия» достоверны ($P < 0,05$); # - отличия от группы «ЧГЭ» достоверны ($P < 0,05$); ЧГЭ – частичная гепатэктомия; СФМ – система фагоцитирующих мононуклеаров

Таким образом, влияние макрофагов на регенерацию реализуется не только напрямую за счет продукции митогенов, но и за счет действия на экспрессию CD117 клетками ростковых зон органов и на миграцию CD117-позитивных стволовых клеток из костного мозга к месту повреждения, а SCF/CD117 лиганд/рецепторное

взаимодействие следует рассматривать как универсальный механизм регуляции регенерации.

ВЫВОДЫ

1. Регуляция макрофагами физиологической и репаративной регенерации осуществляется с одной стороны путем изменения экспрессии рецепторов к ростовым факторам и чувствительности к ним клеток регенерирующего органа, а с другой – путем влияния на миграцию из костного мозга в место повреждения стволовых клеток.

2. Макрофаги по-разному влияют на клеточную и внутриклеточную регенерацию: если снижение функциональной активности системы фагоцитирующих мононуклеаров сопровождается торможением как клеточной (в почках), так и внутриклеточной (в печени) регенерации, то её повышение, снижая клеточную регенерацию, активирует внутриклеточную.

3. Регуляторный эффект макрофагов зависит от преобладающего в органе типа регенерации: в почках, где более выражена клеточная регенерация, фагоцитирующие мононуклеары контролируют пролиферацию канальцевых эпителиоцитов и клеток почечных телец; в печени, где преобладает внутриклеточная регенерация, макрофаги регулируют образование двуядерных гепатоцитов.

4. Дифференцированные клетки ростковой зоны разных органов (печень, почка) экспрессируют рецептор к фактору стволовой клетки, при этом, в ответ на повреждение увеличивается как количество CD117-позитивных клеток, так и степень экспрессии ими рецептора, что позволяет рассматривать SCF в качестве универсального ростового фактора, регулирующего регенерацию.

5. Экспрессия рецептора к SCF дифференцированными клетками является макрофаг-зависимой и имеет выраженные органно-специфические особенности: стимуляция функциональной активности СФМ приводит к увеличению количества CD117+ дифференцированных клеток и росту чувствительности отдельной клетки к лиганду и в почках, и в печени; ингибирование функциональной активности СФМ в почках сопровождается ростом количества CD117+канальцевых эпителиоцитов и

чувствительности их к лиганду, тогда как в печени наблюдается уменьшение количества CD117+ гепатоцитов и уровня экспрессии ими рецептора.

6. Для пополнения пула клеток-предшественников при повреждении разных органов из костного мозга мигрируют различные субпопуляции CD117-позитивных стволовых клеток: повреждение почки вызывает мобилизацию и $CD45^{low}CD117+CD90^{low}$, и $CD45^{low}CD117+CD38+$ ГСК; при повреждении печени отмечается выход в циркуляцию только клеток $CD45^{low}CD117+CD38+$ субпопуляции.

7. Миграция стволовых клеток из костного мозга является макрофаг-зависимым процессом: при повреждении почек и стимуляция, и ингибирование функционального состояния макрофагов приводят к торможению выхода ГСК в циркуляцию; при повреждении печени ингибирование функциональной активности СФМ замедляет миграцию ГСК из костного мозга в кровь, а стимуляция, наоборот, её повышает.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

1. Юшков Б.Г. Регуляция миграции стволовых клеток при частичной гепатэктомии у мышей: роль системы фагоцитирующих мононуклеаров. / Б.Г. Юшков, И.Г. Данилова, М.Т. Абидов, **И.А. Брыкина**, И.А. Пашнина, Н.Б. Крохина // Вестник Уральской Медицинской Академической Науки. – 2008. – Т. 22, №4. – С. 83–85. (импакт-фактор РИНЦ 0,054)

2. Юшков Б.Г. Роль макрофагов в регуляции процесса миграции гемопоэтических стволовых клеток в системе костный мозг – периферическая кровь / Б.Г. Юшков, И.Г. Данилова, И.А. Пашнина, **И.А. Брыкина**, М.Т. Абидов // Медицинская иммунология. – 2010. – Т.12, №1-2. – С. 7–12. (импакт-фактор РИНЦ 0,553)

3. Юшков Б.Г. Модуляция репаративной регенерации и экспрессии CD117 клетками печени после частичной гепатэктомии у мышей / Б.Г. Юшков, И.Г. Данилова, Ж.Б. Понежева, **И.А. Брыкина**, М.Т. Абидов, О.В. Калюжин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 150, №9. – С. 321–324. (импакт-фактор РИНЦ 0,408)

4. Абидов М.Т. Реакция CD117-позитивных клеток на повреждение почек при стимуляции системы фагоцитирующих мононуклеаров / М.Т. Абидов, И.Г. Данилова, **И.А. Брыкина**, Б.Г. Юшков, И.А. Пашнина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 153, №1. – С.70–73. (импакт-фактор РИНЦ 0,408)

5. Юшков Б.Г. Активация синусоидальных клеток как фактор регуляции пролиферации гепатоцитов при диффузном и локальном повреждении печени / Б.Г. Юшков, И.Г. Данилова, С.Ю. Медведева, **И.А. Казакова**, М.Т. Абидов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – №9. – С. 33–36. (импакт-фактор РИНЦ 0,362)

6. Юшков Б.Г. Роль стволовых клеток в регенерации печени и почек / Б.Г. Юшков, И.Г. Данилова, **И.А. Казакова** // Вестник Уральской Медицинской Академической Науки. – 2013. – Т. 43, №1. – С. 46–47. (импакт-фактор РИНЦ 0,054)

7. Данилова И.Г. Модуляция макрофагов и реакции CD117+ клеток различной локализации при повреждении печени у мышей / И.Г. Данилова, **И.А. Казакова**, Б.Г. Юшков, М.Т. Абидов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157, №3. – С.335–338. (импакт-фактор РИНЦ 0,408)

Краткие сообщения в изданиях, рекомендованных ВАК РФ

8. Юшков Б.Г. Экспрессия CD117 клетками печени: влияние системы фагоцитирующих мононуклеаров / Б.Г. Юшков, И.Г. Данилова, М.Т. Абидов, Н.Б. Крохина, **И.А. Брыкина** // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С.172.

9. Юшков Б.Г. Макрофаги как возможные регуляторы дедифференцировки клеток печени и почек при повреждении органов / Б.Г. Юшков, **И.А. Брыкина**, Н.Б. Крохина // Медицинская иммунология. – 2009. – Т.11, № 4-5. – С 303–304.

10. Юшков Б.Г. Роль рецептора к фактору стволовой клетки в регенерации почек при ингибировании системы фагоцитирующих мононуклеаров / Б.Г. Юшков, **И.А. Брыкина**, И.Г. Данилова, Н.Б. Крохина // Вестник Уральской Медицинской Академической Науки. – 2009. – Т. 25, № 2. – С. 111–112.

11. Брыкина И.А. Новые аспекты иммунологической регуляции регенерации органов / **И.А. Брыкина**, И.Г. Данилова // Вестник Уральской Медицинской Академической Науки. – 2010. – Т. 29, № 2/1. – С. 18.

12. Брыкина И.А. Исследование влияния макрофагов на состояние c-kit+ клеток различной локализации при активации регенерации почек / **И.А. Брыкина** // Вестник Уральской Медицинской Академической Науки. – 2011. – Т. 35, № 2/1. – С. 15–16.

13. Брыкина И.А. Анализ состояния c-kit+ клеток различных локализаций в оценке течения регенераторных процессов / **И.А. Брыкина**, Е.А. Мухлынина, М.Ю. Быкова // Вестник Уральской Медицинской Академической Науки. – 2011. – Т. 35, № 2/1. – С. 16–17.

14. Брыкина И.А. Особенности реакций c-kit+ клеток различной локализации в условиях репаративной регенерации почек / **И.А. Брыкина** // Цитология. – 2011. – Т.53, № 9. – С. 726–727.

15. Казакова И.А. Регуляторное влияние макрофагов на состояние CD117+ клеток в печени и почках: сравнительная характеристика / **И.А. Казакова** // Вестник Уральской Медицинской Академической Науки. – 2012. – Т. 41, № 4. – С. 39.

16. Юшков Б.Г. Пролиферация и миграция гемопоэтических стволовых клеток в условиях репаративной регенерации тканей. Роль системы фагоцитирующих мононуклеаров / Б.Г. Юшков, И.Г. Данилова, **И.А. Казакова** // Вестник Уральской Медицинской Академической Науки. – 2012. – Т. 41, № 4. – С. 77–78.

Публикации в других изданиях

17. Брыкина И.А. Участие стволовых клеток костномозгового происхождения в восстановлении почечной ткани после повреждения / **И.А. Брыкина** // Фундаментальные и прикладные исследования в биологии: материалы I международной конф. студентов, аспирантов и молодых ученых : в 2 т., т. 2. – Донецк, 2009. – С.15–17.

18. Брыкина И.А. Некоторые аспекты регенерации почек / **И.А. Брыкина** // Симбиоз Россия 2009 : материалы II Всерос. Конгресса студентов и аспирантов-биологов – Пермь : ПГУ, 2009. – С. 282–283.

19. Брыкина И.А. Роль рецептора к фактору стволовой клетки в регенерации печени при подавлении макрофагального звена иммунной системы / **И.А. Брыкина**, И.Г. Данилова, И.Ф. Гетте // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов : материалы Четвертой Всероссийской научно-практической конф. – Новосибирск : НГУ, 2009. – С.35–36.

20. Брыкина И.А. Антигенная характеристика гемопоэтических стволовых клеток / **И.А. Брыкина**, И.Г. Данилова, И.А. Пашнина // Молодые ученые в медицине : материалы XIV Всероссийской научно-практической конф. с международным участием. – Казань, 2009. – С. 75–76.

21. Брыкина И.А. Блокирование функциональной активности макрофагов изменяет реакцию гемопоэтических стволовых клеток при повреждении почки / И.А. Брыкина // Молодые ученые в медицине : материалы XI Всероссийской научно-практической конф. – Казань, 2010. – С. 269–270.

22. Брыкина И.А. Канальцевые эпителиоциты, экспрессирующие c-kit, как вероятная мишень для регуляторного влияния макрофагов в условиях репаративной регенерации почек / **И.А. Брыкина**, Е.А. Мухлынина, М.Ю. Быкова // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов : материалы V Всероссийской научно-практической конф. – Новосибирск : НГУ, 2011. – С. 29–30.

23. Казакова И.А. Макрофагальная регуляция миграции стволовых клеток в условиях локального повреждения печени / **И.А. Казакова** // VII Сибирский съезд физиологов : материалы съезда. – Красноярск, 2012. – С. 207–208.

24. Казакова И.А. Макрофагальная регуляция миграции стволовых клеток при повреждении почек / **И.А. Казакова** // Биология будущего: традиции и новации : материалы II Всерос. школы-конф. молодых ученых. – Екатеринбург: УРФУ, 2012. – С. 249–251.

25. Казакова И.А. Оценка содержания CD117+ клеток в костном мозге, крови и почках мышей при частичной нефрэктомии / **И.А. Казакова**, В.А. Ляпунов // 87-я Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых. – Казань, 2013. – С. 351.

26. Казакова И.А. Влияние активации и ингибирования клеток макрофагального звена на содержание CD117+ клеток в условиях частичной нефрэктомии / **И.А. Казакова**, В.А. Ляпунов // Фундаментальные и прикладные исследования в биологии: материалы III международной конф. студентов, аспирантов и молодых ученых. – Донецк, 2014. – С.209 –210.

27. Казакова И.А. Функциональное состояние системы фагоцитирующих мононуклеаров как фактор, регулирующий реакцию CD117+ стволовых клеток на повреждение печени / **И.А. Казакова** // Физиология человека и животных: от эксперимента к клинической практике : сб. материалов XIII Всерос. молодежной науч. конф. – Сыктывкар, 2014. – С. 56–59.

Список используемых сокращений

ГСК – гемопоэтическая стволовая клетка

СФМ – система фагоцитирующих мононуклеаров

У.е. – условные единицы

ЧГЭ – частичная гепатэктомия

ЧНЭ – частичная нефрэктомия

CD – clusters of differentiation (кластеры дифференцировки)

HGF – hepatocyte growth factor (фактор роста гепатоцитов)

IL-6 – interleukine 6 (интерлейкин 6)

SCF – stem cell factor (фактор стволовой клетки)

TNF- α – tumor necrosis factor α (фактор некроза опухоли α)

Wnt7b – белок, активирующий сигнальный путь Wnt

Казакова Ирина Александровна

**МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ МАКРОФАГОВ НА
РЕПАРАТИВНУЮ РЕГЕНЕРАЦИЮ**

Специальность 03.03.01 – физиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук