



ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ
МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN



Л. Н. ГУМИЛЕВ АТЫНДАҒЫ
ЕУРАЗИЯ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ
ЕВРАЗИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. Л. Н. ГУМИЛЕВА
GUMILYOV EURASIAN
NATIONAL UNIVERSITY



Студенттер мен жас ғалымдардың
«Ғылым және білім - 2015»
атты X Халықаралық ғылыми конференциясының
БАЯНДАМАЛАР ЖИНАҒЫ

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ
X Международной научной конференции
студентов и молодых ученых
«Наука и образование - 2015»

PROCEEDINGS
of the X International Scientific Conference
for students and young scholars
«Science and education - 2015»

УДК 001:37.0
ББК72+74.04
Ғ 96

Ғ96

«Ғылым және білім – 2015» атты студенттер мен жас ғалымдардың X Халық. ғыл. конф. = X Межд. науч. конф. студентов и молодых ученых «Наука и образование - 2015» = The X International Scientific Conference for students and young scholars «Science and education - 2015». – Астана: <http://www.eni.kz/ru/nauka/nauka-i-obrazovanie-2015/>, 2015. – 7419 стр. қазақша, орысша, ағылшынша.

ISBN 978-9965-31-695-1

Жинаққа студенттердің, магистранттардың, докторанттардың және жас ғалымдардың жаратылыстану-техникалық және гуманитарлық ғылымдардың өзекті мәселелері бойынша баяндамалары енгізілген.

The proceedings are the papers of students, undergraduates, doctoral students and young researchers on topical issues of natural and technical sciences and humanities.

В сборник вошли доклады студентов, магистрантов, докторантов и молодых ученых по актуальным вопросам естественно-технических и гуманитарных наук.

УДК 001:37.0
ББК 72+74.04

ISBN 978-9965-31-695-1

©Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия
ұлттық университеті, 2015

сделать следующие выводы:

1 Анализ литературных данных показал, что различные группы растений положительно реагируют на действие таких физических факторов, как УФ-излучение, магнитное поле, лазерное излучение и низкие температуры, что проявляется в увеличении всхожести и показателей урожайности различных органов.

2 Предпосевное облучение семенного материала УФ-излучением повышает всхожесть семенного материала редиса на 20 %, салата – на 13 %, а также позволяет формировать более дружные всходы.

3 В результате криоконсервации семян овощных культур в жидком азоте наблюдается увеличение показателей всхожести: для редиса на 18-24 %, для петрушки – на 39-53 %.

4 Наилучшим способом оттаивания семян по хранения в жидком азоте является использование водяной бани.

5 Лучшие показатели всхожести имели семена овощных растений с низкой влажностью – 5-6 %.

Список использованных источников

1. <http://biofile.ru/bio/8562.html>
2. <http://www.gazetasadovod.ru/veg/3601-ultrafioletovye-luchi-v-zhizni-rasteniy.html>
3. http://solncev.narod.ru/Soln_a5.htm
4. <http://earthpapers.net/vliyanie-nizkointensivnogo-lazernogo-izlucheniya-na-protsessy-rosta-i-razvitiya-v-rastitelnoy-tkani>
5. Сацыперова И.Ф., Рабинович А.М. Проект общесоюзной программы исследований по интродукции лекарственных растений // Растительные ресурсы, 1990, Т. 26, Вып. 4, С. 587-597.
6. Зорина М.С., Кабанов С.П. Определение семенной продуктивности и качества семян интродуцентов // Методики интродукционных исследований в Казахстане. - Алма-Ата: Наука, 1986, С. 75-85.
7. Андрианова Е.А. О глубоком замораживании семян Ивовых (Salicaceae) // Актуальные проблемы сохранения растительного генофонда Восточной Азии на территории России: тезисы докладов конф.с межд.участием. Владивосток, 2014, С. 3.
8. Сафина Г.Ф., Бурмистров Л.А. Низкотемпературное и криогенное хранение семян груши *Pyrus L.* // Цитология, 2004, № 46 (10), С. 851.
9. Никишина, Т.В., Попов, А.С., Вахрамеева, М.Г., Варлыгина, Т.И., Широков, А.И., Коломейцева, Г.Л. Криоконсервация семян орхидей // Вестник ТвГУ, серия: биология и экология, 2007, № 4, С. 38-43.
10. Тихонова В.П., Яшина С.Г., Шабаетова Э.В. Изучение роста и развития дикорастущих травянистых растений из семян, прошедших криоконсервацию // Биофизика живой клетки, 1994, № 6, С. 86-90.

УДК 576.5

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТЕЛОВЫЕ КЛЕТКИ И ИХ РОЛЬ В МОДУЛЯЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ

Негматова Альфия Газинуровна, Огай Вячеслав Борисович^{1,2*}

*ogay@biocenter.kz

¹Заведующий лабораторией стеловых клеток, РГП «Национальный центр биотехнологии» КН МОН РК Астана, Казахстан, ²Доцент кафедры общей биологии и геномики ЕНУ им. Л.Н.Гумилева, Астана, Казахстан

Научный руководитель – В.Б. Огай

Метод трансплантации мезенхимальных стволовых клеток (МСК), как аутологичных, так и аллогенных, в последние годы используется в клинической практике для ускорения приживления кроветворных предшественников и для профилактики и терапии реакции трансплантат против хозяина (РТПХ). Эффективность при РТПХ связана с тем, что МСК обладают иммуносупрессивными свойствами, способны оказывать антипролиферативные эффекты на лимфоциты, ингибировать активацию и ответ Т-клеток и клеток памяти. В данном обзоре будут рассмотрены иммуномодулирующие свойства мезенхимальных стволовых клеток, а именно взаимодействие МСК с лимфоцитами, играющие большую роль в трансплантации органов и тканей.

МСК выполняют различные функции в организме, обладают высокой пролиферативной активностью и мультипотентными свойствами, то есть способны дифференцироваться в клетки мезодермальной (остеобласты, хондроциты, адипоциты) и других линий МСК также способны (прямо и опосредованно) взаимодействовать практически со всеми иммунными клетками посредством растворимых факторов и клеточно-контактным взаимодействием и, таким образом, в значительной степени модулировать иммунный ответ организма. [1].

МСК обладают иммуносупрессивными свойствами и способны мигрировать в очаг повреждения или воспаления, активно регулировать регенеративные процессы, уменьшая воспаление. МСК человека подавляют аллореактивность лимфоцитов *in vitro* в смешанных культурах лимфоцитов (СКЛ), благодаря HLA (человеческий лимфоцитарный антиген) независимым механизмам. [2] Способность МСК модулировать активность Т-клеток, основных иммунологических игроков, участвующих в отторжении трансплантата или толерантности делает МСК перспективным инструментом для иммуномодуляции при трансплантации органов.

Мезенхимальные стволовые клетки

МСК относятся к классу соматических стволовых клеток, которые характеризуются способностью к самоподдержанию и дифференцировке в клетки тканей мезодермального происхождения. Впервые МСК были выделены из костного мозга и идентифицированы А.Я. Фриденштейном, как адгезивная популяция фибробластоподобных клеток способная дифференцироваться в остеобласты [3]. Дальнейшие исследования показали, что МСК могут давать начало не только остеобластам, но и адипоцитам, хондроцитам, и теноцитам [4, 5]. Кроме того, было показано способность МСК дифференцироваться в специализированные клетки экто- и энтодермального происхождения (например, нервные, мышечные и эпителиальные клетки), что предполагает наличие у МСК потенциала плюрипотентных стволовых клеток. Несмотря на то, что изначально МСК были выделены из костного мозга, такие клетки также можно обнаружить и в других тканях и органах человека и животных, такие как жировая ткань, печень, скелетные мышцы, синовиальная оболочка, амниотическая жидкость, пуповинная кровь и плацента [4].

Для унификации характерных свойств этих клеток в 2006 году Комитетом по стволовым клеткам Международного общества клеточной терапии были определены «минимальные» критерии, специфичные для МСК, выделенные из разных тканевых источников: 1) адгезия к пластику и фибробластоподобная морфология, 2) характерный иммунофенотип (экспрессия CD73, CD90, CD105 и отсутствие экспрессии CD34, CD45, CD14, CD11b, CD79a, HLA-DR) и 3) способность дифференцироваться в остеобласты, адипоциты и хондроциты [6].

Иммуномодулирующие свойства МСК

Важнейшими и наиболее изученными объектами иммуномодулирующего действия МСК в организме млекопитающих (в том числе и человека) являются Т-лимфоциты. Большим количеством работ показано, что МСК способны подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов, активированных поликлональными митогенами, аллогенными клетками или специфическими антигенами [7, 10, 11] . Ингибирование пролиферации не зависит от основного комплекса гистосовместимости (main histocompatibility complex, MHC) и

вызывается как ауто-, так и аллогенными МСК [6,10]. По мнению ряда исследователей [6,7], основной эффект действия МСК проявляется в анергии Т-лимфоцитов, снижении уровня их пролиферации и индукции перехода Т-клеток в G0/G1 фазу клеточного цикла, вследствие снижения фосфорилирования циклина D2 и активации белка p27, но не посредством активации механизмов апоптоза [6, 8]. Кроме пролиферации, МСК также подавляют цитотоксическую функцию CD8⁺ Т-лимфоцитов, но данный эффект не наблюдается, если CD8⁺ Т-лимфоциты были ранее активированы [10]. Существует, однако, мнение, что данный эффект связан со снижением абсолютного числа CD8⁺ Т-лимфоцитов, а не с прямым подавлением цитолитической активности [11].

Среди важнейших растворимых факторов МСК, оказывающих иммуномодулирующее действие на клетки иммунной системы, следует отметить трансформирующий фактор роста β (TGF- β) [12], интерлейкин-10 (ИЛ-10) [13], простагландин E2 (PGE2) [12], фактор роста гепатоцитов (HGF) [14], индоламин -2,3 диоксигеназу (IDO), монооксид азота (NO) гемоксигеназу 1 (HO-1), растворимый фактор HLA-G5 [16]. Одни факторы постоянно продуцируются МСК в норме и усиливаются при взаимодействии с иммунными клетками (TGF- β , PGE2), в то время как другие продуцируются исключительно после взаимодействия с иммунными клетками (IDO, NO) [15].

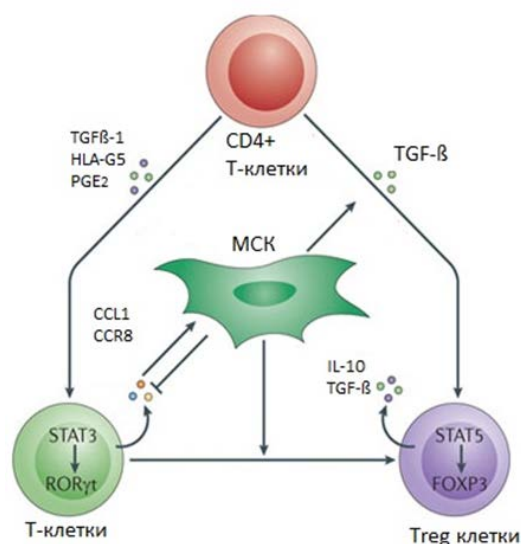


Рис.1. Изменение фенотипа Т-клеток под действием МСК

Документально подтверждено, что МСК вызывают изменения фенотипа Т-клеток и способствуют появлению регуляторных Т-клеток (Трег-клетки). Трег-клетки являются специализированными иммунокомпетентными клетками, способные специфически подавлять аутореактивные клоны клеток, предотвращая развитие аутоиммунных процессов. МСК генерируют CD4⁺CD25^{high}FoxP3⁺ Трег-клетки при культивировании с мононуклеарными клетками периферической крови человека, механизм частично опосредуется взаимодействием МСК С-С хемокинового лиганда-1 (CCL1) с его рецепторами на Т-клетки, рецепторы - С-С-8 хемокином (CCR8) [17]. Также показано, что для индукции Трег-клеток, МСК требуется клеточный контакт, PGE2 и TGF β -1 или HLA-G5 высвобождаемый из МСК (Рис.1).

Согласно результатам многочисленным исследований [7,8,9], иммуносупрессивные свойства МСК активируются при взаимодействии с «воспалительным окружением», в частности с IFN γ . G. Rep с соавторами в работах на МСК мышей показали сопряженность иммуносупрессии МСК с действием IFN γ и одним из провоспалительных цитокинов: TNF- α , IL-1 α или IL-1 β [9]. Данная комбинация факторов приводила к повышенной продукции

МСК NO-синтазы и, как следствие, монооксида азота (NO), а также хемокинов CCL9, CCL11 и CCL12 [9] и к повышенной экспрессии молекул адгезии ICAM-1 VCAM-1. В работах данных авторов представлена модель, позволяющая объяснить эффект иммуносупрессии МСК: NO подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов, нарушая активацию сигнального пути Stat5, приводя, таким образом, к блокировке клеточного цикла, в то время как выделяемые МСК цитокины способствуют миграции Т-клеток непосредственно в зону высокой концентрации NO [8]. Повышенная же экспрессия молекул ICAM-1 и VCAM-1 приводит к «адгезии» Т-лимфоцитов к МСК и удержанию иммунных клеток в зоне действия высокой концентрации активной формы NO. Нестабильность молекулы NO объясняет необходимость клеточного контакта для МСК-опосредованной иммуносупрессии Т-клеток. В подтверждение этой модели свидетельствуют результаты, в соответствии с которыми под действием IFN γ на МСК с выключенным геном iNO-синтазы, либо ингибитора iNO-синтазы (L-NAME) на МСК повышалась продукция воспалительных хемокинов. При таких условиях МСК не были способны подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов, активно мигрировавших к ним как *in vitro*, так и *in vivo* [18]. Эти данные свидетельствуют о ведущей роли NO-зависимого механизма в реализации иммуносупрессивной функции МСК на Т-лимфоциты.

Аналогичный механизм был показан в работах МСК человека. После активации IFN γ и TNF α , МСК усиливали секрецию хемокинов CXCL9-11 (лиганды рецептора CXCR3), а также лигандов к рецепторам CXCR 1 и 2, вызывающих миграцию Т-лимфоцитов и подавляющих пролиферацию мононуклеаров периферической крови. Однако, в отличие от мышинных МСК, МСК человека в ответ на воздействие воспалительных цитокинов усиливают экспрессию не iNO-синтазы, а индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) [7]. Ингибитор IDO 1-метил-триптофан (1-MT) эффективно блокировал, а ингибитор iNO-синтазы L-NAME не оказывал влияния на уровень пролиферации Т-лимфоцитов, так же, как и блокирующие к TGF- β , ИЛ-10 и циклооксигеназе-2 (COX-2), продуцирующей PGE2. IDO катализирует реакцию деградации триптофана по кинурениновому пути, приводящую к местному снижению концентрации триптофана и повышению содержания его промежуточных метаболитов. Истощение триптофана приводит к активации генов, останавливающих клеточную пролиферацию, а промежуточные метаболиты подавляют пролиферацию и модулируют иммунный ответ Т-клеток. Таким образом, несмотря на общий механизм, требующий активации МСК и повышенной миграции Т-лимфоцитов, наблюдается межвидовая вариация молекул-эффекторов иммуносупрессивного действия МСК. Следует заключить, что иммуносупрессивное влияние МСК на Т-клеточное звено иммунной системы осуществляется посредством большого числа механизмов, включающих как растворимые факторы, так и межклеточные взаимодействия.

МСК экспрессируют маркеры, характерные для эпителия тимуса, и молекулы адгезии, необходимые для взаимодействия с Т-клетками. При отсутствии иммуносупрессии или механизмов, вызывающих иммунную толерантность, аллогенные клетки отторгаются иммунной системой. Клетки, экспрессирующие МНС молекулы и подходящие костимулирующие молекулы, стимулируют Т-клетки только прямым путем. МСК человека не экспрессируют молекулы CD80 (B7-1), CD86 (B7-2) или CD40, даже после стимуляции IFN- γ . Аллогенные клетки могут также активировать Т-клетки опосредованно, когда МНС антигены презентуются антиген-презентирующими клетками (АРС). Недифференцированные МСК, МСК, экспрессирующие аллоантигены II класса после воздействия IFN- γ и МСК, дифференцированные в адипоциты, остециты и хондроциты, не могут индуцировать пролиферацию аллогенных лимфоцитов даже в присутствии АРС или после проведения костимулирующих сигналов с использованием CD28-специфических антител и CD80 или CD86 генной трансдукции. Показателем аллореактивности лимфоцитов может служить продукция активированными лимфоцитами IFN- γ .

МСК не стимулируют продукцию IFN- γ мононуклеарными клетками периферической крови. В присутствии МСК снижалась экспрессия маркеров, связанных с активацией лимфоцитов: CD25 (ИЛ-2-стимулирующий рецептор), CD38 и CD39. Однако, под действием

МСК все-таки наблюдался прайминг лимфоцитов. При совместном культивировании Т-клеток и МСК и последующем культивировании Т-клеток с неразделенной культурой лимфоцитов, выделенных у доноров МСК, активация Т-клеток была практически аналогична таковой при культивировании только с лимфоцитами, выделенными от того же донора.

МСК не только не активируют CD4+Т-клетки, но так же не подвергаются лизису CD8+ цитотоксическими Т-лимфоцитами. Даже не сортированные лимфоциты, стимулированные *in vitro* мононуклеарными клетками периферической крови, выделенными из специфического донора, лизируют только лимфоциты, но не МСК, выделенные у того же донора. Дальнейшие исследования показали, что МСК запускают абортивную программу активации в полностью дифференцированных CD8+ Т-клетках [2].

Роль МСК в трансплантации органов

Учитывая все функциональные особенности МСК в иммунорегуляции клеточного ответа, в котором участвуют клетки врожденного иммунитета, был проведен целый ряд экспериментальных работ на животных, доказывающие возможность длительного выживания трансплантированных островков поджелудочной железы почек [19], печени, сердца и почек после инфузии только МСК или совместно с низкими дозами иммуносупрессивных препаратов. Недавно было показано, что одним из основных факторов, влияющих на экспансию Трег-клеток и длительное выживание пересаженного органа является сроки инфузии МСК. Например, МСК введенные экспериментальным мышам до трансплантации почки локализовались преимущественно в лимфоидных органах и индуцировали пролиферацию Трег-клеток, что в свою очередь приводило к иммунологической толерантности в отношении аллогенного трансплантата почки. С другой стороны, МСК, введенные мышам после трансплантации локализовались в трансплантированной почке. Локализация МСК в трансплантате ассоциировалось с очень низкой экспансией Трег-клеток, накоплением С3 белков комплемента, острой дисфункцией и слабой выживаемостью пересаженной почки [20]. Эти результаты указывают на то, что миграция МСК в лимфоидные органы реципиентов является очень важной для того, чтобы МСК оказали существенный иммуномодулирующий эффект при аллотрансплантации органов или тканей.

Таким образом, перспективы клинического применения иммуномодулирующих свойств МСК для лечения аутоиммунных заболеваний и иммунологических осложнений в трансплантологии позволяют считать МСК одним из наиболее ценных объектов для мировой медико-биологической науки.

Список использованных источников

1. Иванюк Д.И.1, Турчин В.В.1, Попандопуло А.Г.1, Гринь В.К.1. Механизмы иммуномодулирующего действия мезенхимных стволовых клеток. Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМНУ, Донецк, Украина. КТТИ 2011 Июнь; VI(2): 27-31.
2. Татаринова О.С.1, Осипова Е.Ю.2, Румянцев С.А.2. Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток в клинической практике. 1 Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова; 2 ФГУ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва, АГ-инфо, 2/2011
3. Caplan A.I. Mesenchymal stem cells // J Orthop Res. 1991. Vol. 9. P. 641–650.
4. Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C. et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells // Science. 1999. Vol. 284. P. 143–147.
5. Kuo Y.R., Wang C.T., Cheng J.T., et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells enhanced diabetic wound healing through recruitment of tissue regeneration in a rat model of streptozotocin-induced diabetes // Plastic and Reconstructive Surgery. 2011. Vol. 128. P. 872–880.
6. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement // Cytotherapy. 2006. Vol. 8. P. 315–317.

7. DelaRosa O., Lombardo E., Beraza A. et al. Requirement of IFN-gamma-mediated indoleamine 2,3-dioxygenase expression in the modulation of lymphocyte proliferation by human adipose-derived stem cells. *Tissue Eng.* 2009; 15 (10):2795-806
8. Sato K., Ozaki K., Oh I. et al. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells *Blood* 2007; 109(1): 228-34
9. Ren G., Zhang L., Zhao X. et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell* 2008; 2: 141-50
10. Petrini I., Pacini S., Petrini M. et al. Mesenchymal cells inhibit expansion but not cytotoxicity exerted by gamma-delta T cells. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009; 39(9):813-8.
11. Rasmusson I., Ringden O., Sundberg B. et al. Mesenchymal stem cells inhibit the formation of cytotoxic T lymphocytes, but not activated cytotoxic T lymphocytes or natural killer cells. *Transplantation* 2003; 76: 1208-13
12. English K., Ryan J.M., Tobin L. et al. Cell contact, prostaglandin E(2) and transforming growth factor beta 1 play non-redundant roles in human mesenchymal stem cell induction of CD4+CD25 (High) forkhead box P3+regulatory T cells. *Clin. Exp. Immunol.* 2009; 156 (1):149-60
13. Yang S.H., Park M.J., Yoon I.H. et al. Soluble mediators from mesenchymal stem cells suppress T cell proliferation by inducing IL-10. *Exp. Mol. Med.* 2009; 41 (5):315-24
14. Zhao Z.G., Li W.M., Chen Z.C. et al. Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells derived from bone marrow of patients with chronic myeloid leukemia. *Immunol. Invest.* 2008; 37 (7):726-39
15. Sato K., Ozaki K., Oh I. et al. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells *Blood* 2007; 109(1): 228-34
16. Selmani Z., Naji A., Zidi I. et al. Human leukocyte antigen –G5 secretion by human mesenchymal stem cells is required to suppress T lymphocyte and natural killer function and to induce CD4+CD25highFoxP3+ regulatory T cells. *Stem Cells* 2008; 26:212-22.
17. Batten P., Sarathchandra P., Antoni W.J., et al. Human mesenchymal stem cells induce T cell anergy and downregulate T cell allo-responses via the TH2 pathway: relevance to tissue engineering human heart valves // *Tissue Eng.* 2006. Vol. 12. P. 2263–2273.
18. Le Blanc K., Frasson F., Ball L. et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet* 2008; 371: 1579
19. Xu D.M., Yu X.F., Zhang D., et al. Mesenchymal stem cells differentially mediate regulatory T cells and conventional effector T cells to protect fully allogeneic islet grafts in mice // *Diabetologia*. 2012. Vol. 55. P. 1091–1102.
20. Casiraghi F., Azzollini N., Todeschini M., et al. Localization of mesenchymal stromal cells dictates their immune or proinflammatory effects in kidney transplantation // *Am J Transplant.* 2012. Vol. 12. P. 2373–2383.

УДК 504.3.054

ГЕОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИСТЬЕВ ТОПОЛЯ POPULUS NIGRA L. КАК ПОКАЗАТЕЛЬ КАЧЕСТВА ПРИРОДНОЙ СРЕДЫ ГОРОДА

Орынбаева Жадыра Ауесовна

Jadi_astana@mail.ru

Евразийский национальный университет им.Л.Н.Гумилева

Научный руководитель – д.б.н. Б.Х.Шаймарданова

Уровень активной техногенной нагрузки на городскую природную среду в промышленных центрах увеличивает степень экологического риска в целом для населения.