

РОЛЬ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ PI3K/Akt/mTOR В РЕГУЛЯЦИИ ХОНДРОГЕННОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ЭНДОМЕТРИАЛЬНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

© 2021 г. А. С. Бровкина¹, Р. Е. Ушаков¹, И. О. Васильева², А. П. Домнина¹, Е. Б. Бузова¹ *

¹Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

²Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург, 197110 Россия

*E-mail: lenbur87@mail.ru

Поступила в редакцию 12.07.2021 г.

После доработки 09.08.2021 г.

Принята к публикации 10.08.2021 г.

В представленной работе исследовали способность мезенхимных стромальных клеток человека (эМСК), выделенных из десквамированного эндометрия в менструальной крови, подвергаться дифференцировке в хондрогенном направлении. Возможность хондрогенной дифференцировки эМСК, как и регулирующие сигнальные пути, ранее не были исследованы. При культивировании монослойной культуры эМСК в индукционной хондрогенной среде уже через 11–14 сут выявили характерное для хондроцитов окрашивание клеточных препаратов альциановым синим и сафранином О, а также значительно повышенную экспрессию гена *COL2A1*, типичного маркера хондрогенной дифференцировки. Мы изучили взаимосвязь статуса активации PI3- и MAP-киназных сигнальных путей с экспрессией хондрогенных маркеров, культивируя эМСК в хондрогенной среде в присутствии ингибитора PI3-киназы – вещества LY294002. Обнаружили, что в процессе дифференцировки путь PI3K/Akt/mTOR негативно регулирует экспрессию *COL1A1* и позитивно – *COL2A1*, а также вовлекается в регуляцию активности компонентов Raf/MEK/ERK каскада. Полученные данные позволяют заключить, что сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR вносит существенный вклад в регуляцию индуцированного хондрогенеза эМСК.

Ключевые слова: ОТ-ПЦР, сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR, хондрогенная дифференцировка, эндометриальные мезенхимные стромальные клетки

DOI: 10.31857/S0041377121060043

В настоящее время все большую актуальность приобретает поиск возможностей восстановления дегенеративных изменений суставного хряща, возникающих в процессе старения организма человека. В качестве одного из подходов для решения этой глобальной проблемы предлагалось использовать хондроциты для регенерации хряща, поскольку он по причине своей бессосудистой природы имеет низкую способность к самовосстановлению. Однако хондроциты, как известно, имеют ограниченную доступность и пролиферативный потенциал; кроме того, хирургические методы восстановления хрящевой ткани, основанные на трансплантации аутологичных хондроцитов, зачастую давали неоднозначные результаты. В связи с этим, внимание исследователей сфокусировалось на мезенхимных стромальных (стволовых) клетках (МСК) человека в качестве альтернативного источника для терапевтического восстановления хрящевой ткани (Granego-Molto et al., 2008;

Richardson et al., 2010; Huselstein et al., 2012; Zha et al., 2021).

МСК представляют собой небольшую популяцию стромальных клеток, присутствующих в большинстве соединительных тканей организма взрослого человека, таких как костный мозг, жировая ткань, пульпа зуба, эндометрий, амниотическая жидкость, пуповина и др. МСК поддерживаются в относительно состоянии покоя *in vivo*, но в ответ на различные физиологические стимулы способны пролиферировать, а затем дифференцироваться в остеобласты, хондроциты, адипоциты и другие клетки мезодермального типа, такие как кардиомиоциты и гладкомышечные клетки. Благодаря уникальным свойствам МСК – способности к самообновлению, мультипотентности, стабильности кариотипа и секреторному фенотипу – терапия, основанная на их применении, становится с каждым годом все более перспективным направлением в регенеративной медицине.

Согласно современным представлениям, позитивные эффекты трансплантированных МСК обеспечиваются паракринным действием секреториру-

Принятые сокращения: ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени; эМСК – эндометриальные мезенхимные стромальные клетки человека.