

Криоконсервированные мезенхимальные стромальные клетки в терапии экспериментального оофорита

М.С. Юхта, Н.А. Волкова, Л.В. Степанюк, Л.Г. Чернышенко, А.Н. Гольцев
Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

Cryopreserved Mesenchymal Stromal Cells In Experimental Oophoritis Therapy

M.S. Yukhta, N.A. Volkova, L.V. Stepanjuk, L.G. Chernyshenko, A.N. Goltsev
Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine
of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Проблема лечения воспалительных заболеваний органов малого таза на протяжении многих лет остается одной из наиболее актуальных в клинической практике. Многочисленные исследования показали, что мезенхимальные стромальные клетки благодаря уникальным способностям к хоумингу, регенерации поврежденных тканей, регуляции иммунных и воспалительных реакций имеют потенциал для лечения воспалительных процессов.

Целью работы было изучение эффективности внутривенного введения криоконсервированных мезенхимальных стромальных клеток (кМСК) костного мозга при экспериментальном хроническом воспалении яичников.

Для моделирования хронического оофорита самкам мышей внутрибрюшинно вводили инактивированную вакцину *Staphylococcus aureus* штамм 209 (50×10^6 микробных тел). На 21-е сутки животным контрольной группы внутривенно вводили физиологический раствор; опытной – $0,5 \times 10^6$ аллогенных кМСК костного мозга. Животные без воздействия составили группу интактного контроля. Эффективность терапии оценивали гистоморфометрически на 10- и 21-е сутки после введения клеток. Функцию яичников определяли путем мониторинга качества ооцитов и относительного количества оплодотворенных яйцеклеток при суперовуляции, а также по частоте наступления беременности в естественном эстральном цикле и среднему количеству мышат в потомстве.

На 10-е сутки наблюдения морфометрический анализ показал статистически значимое уменьшение количества фолликулов в яичниках мышей контрольной и экспериментальной групп ($10,6 \pm 2,5$ и $9,4 \pm 2,6$ соответственно) по сравнению с интактными животными ($18,3 \pm 4,5$).

На 21-е сутки у животных с терапией кМСК этот показатель увеличился ($15,3 \pm 1,8$) по сравнению с контрольной группой ($7,4 \pm 2,2$) и достиг уровня интактных животных.

Введение кМСК приводило к увеличению относительного количества оплодотворенных ооцитов после стимуляции суперовуляции (на 38%), частоты наступления беременности в естественном эстральном цикле (на 20%) и среднего количества мышат в потомстве (на 98%) по сравнению с контрольными животными.

Таким образом, внутривенное введение кМСК костного мозга оказывало модулирующее действие на течение воспалительного процесса в яичниках, способствовало восстановлению фолликулогенеза без активации процессов апоптоза в ооцитах, увеличению относительного количества эмбрионов, полученных после стимуляции суперовуляции, а также частоты наступления беременности в естественном эстральном цикле и среднего количества мышат в потомстве.

For many years, treatment of pelvic inflammatory diseases remains among the most crucial in clinical practice. Numerous investigations have shown that mesenchymal stromal cell have therapeutic potential for the treatment of inflammation due to their unique properties of specific homing, regeneration of damaged tissue, regulation of immune and inflammatory responses.

The research aim was to investigate the effectiveness of intravenous administration of cryopreserved mesenchymal stromal cells (cMSCs) of bone marrow in treatment of experimental chronic inflammation of the ovaries.

Chronic oophoritis in the female mice was initiated by intraperitoneal injection of inactivated vaccine of *Staphylococcus aureus* strain 209 (50×10^6 microbial bodies). At the 21st day the control group had intravenous injections with a physiological saline, and the animals of experimental group were injected with 0.5×10^6 allogeneic cMSCs of bone marrow. Non-treated animals served as the intact control. The cell therapy efficiency was histomorphometrically evaluated at the 10th and 21st days after cell administration. Ovarian function was assessed by monitoring the quality of oocytes and relative number of fertilized cells under superovulation condition; pregnancy rate and average litter size in natural estrous cycle were calculated.

Morphometric analysis to day 10 demonstrated the statistically significant reduction in follicular number in murine ovaries of the control and experimental groups (10.6 ± 2.5 and 9.4 ± 2.6 , respectively) if compared to the intact animals (18.3 ± 4.5). To the day 21, this value increased (15.3 ± 1.8) in the animals with cMSCs therapy in comparison to the control group (7.4 ± 2.2) and reached the level of intact animals. Administration of cMSCs led to an increase in relative number of fertilized oocytes after stimulation of superovulation (by 38%), the pregnancy rate in natural estrous cycle (by 20%) and the average size of the offspring (by 98%) compared with the control animals.

Thus, an intravenous injection of cMSCs produced a modulatory effect on the course of inflammation, restored folliculogenesis without activation of apoptosis in oocytes, and increased the relative number of embryos obtained after stimulation of superovulation as well as the pregnancy rate and average litter size in natural estrous cycle.

