

УДК: 591.8; 57.084.1; 616.517

Original Article

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАННЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА МОДЕЛИ ПСОРИАЗА У МЫШЕЙ: ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ПСОРИАЗОПОДОБНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПО ИНДЕКСУ PASI И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Даиров А.К.^{*1,2} , Исабекова А.С.¹ , Огай В.Б.^{1,2} ¹ Лаборатория стволовых клеток, Национальный центр биотехнологии, Астана, Казахстан² Кафедра общей биологии и геномики, Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан

*E-mail: dairov@biocenter.kz, aidardairov@gmail.com

АБСТРАКТ

Псориаз – распространённое иммуноопосредованное воспалительное заболевание кожи, которым страдают 2-4 % населения мира и около 2,5 % населения Казахстана. В терапии псориаза особый интерес представляют мезенхимальные стволовые клетки (МСК) благодаря их выраженному иммуномодулирующему и регенеративному потенциалу. Одной из стратегий повышения терапевтической эффективности МСК является их прекондиционирование провоспалительными цитокинами, что улучшает их выживаемость и иммунорегуляторные свойства. **Цель исследования:** Оценка терапевтического эффекта мезенхимальных стволовых клеток, выделенных из пуповинной крови человека (hUCB-MSCs) и прекондиционированных комбинациями провоспалительных цитокинов интерлейкин (IL)-17A, IL-22 и фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α), на модели имиквимод (IMQ)-индуцированного псориазоподобного воспаления кожи у мышей. **Результаты:** Оценка тяжести воспаления по индексу PASI и последующий гистологический анализ образцов кожи показали, что как интактные, так и прекондиционированные hUCB-MSCs эффективно облегчали воспаление кожи, вызванное IMQ. При этом hUCB-MSCs, прекондиционированные комбинацией IL-22 и TNF-α, способствовали значительному уменьшению эритемы и шелушения, а hUCB-MSCs прекондиционированные комбинацией IL-17A, IL-22 и TNF-α, достоверно снижали утолщение кожи. **Заключение:** Прекондиционированные hUCB-MSCs обладают выраженным противовоспалительным потенциалом, что подтверждает их терапевтическую перспективность в лечении псориаза.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки пуповинной крови человека, прекондиционирование, провоспалительные цитокины, псориаз, индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index), гистология

ВВЕДЕНИЕ

Псориаз представляет собой широко распространённое хроническое воспалительное кожное заболевание с иммунной патогенетической основой, проявляющееся эритемой, зудом и шелушащимися бляшками, для которого характерны продолжительное течение и частые рецидивы [1]. Им страдают 2-4 % населения мира (около 125 миллионов человек) и около 2,5 % населения Казахстана [2]. Помимо кожных проявлений, псориаз может сопровождаться развитием псориатического артрита, увеита и сердечно-сосудистых заболеваний, что значительно снижает качество жизни пациентов и увеличивает риск депрессии и суицидальных наклонностей [3]. Методы лечения псориаза включают системные биологические препараты, кортикостероиды, иммунодепрессанты, местную терапию и фототерапию, однако эти подходы часто вызывают побочные эффекты, такие как истончение кожи, раздражение, снижение иммунитета и повышение риска онкологических заболеваний [4].

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) – мультипотентные стволовые клетки с выраженными иммуномодулирующими и регенеративными свойствами, демонстрирующие перспективность в лечении иммуноопосредованных и дегенеративных заболеваний, включая псориаз [5,6]. Известно, что псориаз развивается в результате дисбаланса хемокинов и цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 1-го и 17-го типов (Th1/Th17), таких провоспалительных цитокинов как интерлейкин (IL)-6, IL-17, IL-21, IL-22, IL-23, TNF-α и интерферон гамма (IFN-γ) [7,8].

Этот дисбаланс обусловлен нарушениями в работе кератиноцитов, а также врожденных и адаптивных иммунных клеток, участвующих в развитии воспаления [7]. В доклинических исследованиях МСК уменьшали симптомы псориаза за счёт модуляции активности Т-клеток и снижения уровня ключевых провоспалительных цитокинов, создавая противовоспалительную среду [4,9]. Для повышения выживаемости МСК и усиления их иммунорегуляторных функций целесообразно их прекондиционирование провоспалительными цитокинами, в том числе IL-17, IL-22 и TNF-α играющими важную роль в патофизиологии псориаза [10,11].

Целью нашего исследования было оценить терапевтический эффект мезенхимальных стволовых клеток пуповинной крови человека (hUCB-MSCs), прекондиционированных комбинациями провоспалительных цитокинов IL-17A, IL-22 и TNF-α, на модели имиквимод (IMQ)-индуцированного псориазоподобного воспаления кожи у мышей, с использованием индекса тяжести псориазоподобного воспаления по индексу PASI (Psoriasis Area and Severity Index) и гистологического анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выделение и культивирование hUCB-MSCs

Образцы пуповинной крови (UCB) были собраны из пупочной вены сразу после родов с информированного согласия матери, в соответствии с одобрением Локальной этической комиссии (ЛЭК) Национального центра биотехнологии (НЦБ) (Выписка из протокола № 4 от 3 декабря

2021 года). Мононуклеарные клетки выделяли центрифугированием надосадочной жидкости в градиенте плотности Ficoll-Paque™ PLUS (GE Healthcare Bio-Sciences AB, Швеция) при 2500 об/мин, 20 мин. Клетки (hUCB-MSCs) дважды промывали фосфатно-солевым буфером (PBS) и высевали на чашки Петри с плотностью 2×10^5 клеток/см² в среде α -MEM (Gibco™, Thermo Fischer Scientific, США) с 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS). Через три дня неприкрепившиеся клетки удаляли, а к концу первой недели наблюдали колонии веретенообразных клеток. Клетки культивировали до 70% конфлюентности и плотности 2×10^6 клеток/мл для создания банка стволовых клеток. Идентификацию и характеристику hUCB-MSCs проводили с помощью проточной цитометрии и тестов на дифференцировку.

Цитокиновое прекондиционирование hUCB-MSCs

Первичная культура hUCB-MSCs была прекондиционирована провоспалительными цитокинами IL-17A (ab282392), IL-22 (ab280331) и TNF- α (ab259410) в концентрации 10 нг/мл в течение 24 часов. Все цитокины были приобретены у Abcam (Abcam Limited, Кембридж, Великобритания).

Мыши

Мыши линии BALB/c (самцы, 8–12 недель) содержались в помещении с контролируемыми условиями: стабильный световой режим 12:12 (свет/темнота), температура 22 ± 2 °C, относительная влажность 50–60 %. Животные имели свободный доступ к воде и стандартному корму.

Имиквимод (IMQ)-индуцированное псориазоподобное воспаление кожи у мышей

Псориазоподобное воспаление кожи у мышей индуцировалось с использованием имиквимода (IMQ) согласно методике, описанной van der Fits et al. [12]. За два дня до индукции воспаления шерсть на дорсальной поверхности кожи мышей удаляли с помощью машинки для стрижки, после чего наносили депиляционный крем Veet Minima (Reckitt Benckiser, Chartres Cedex, Франция) для устранения остатков волос. На выбритую кожу в течение 7 последовательных дней наносили 62,5 мг 5% крема Кераворт (Glenmark Pharmaceuticals Ltd., Индия), содержащего точную дозу 3,125 мг IMQ для достижения оптимального воспаления.

Оценка степени тяжести псориазоподобного воспаления

Оценка степени воспаления кожи вызванная IMQ осуществлялась с использованием системы оценки тяжести псориазоподобного воспаления по индексу PASI (Psoriasis Area and Severity Index), как описано van der Fits et al. [12]. Эритема, шелушение и утолщение кожи оценивались независимо по шкале от 0 до 4 (0 – отсутствует, 1 – слабое, 2 – умеренное, 3 – выраженное, 4 – сильно выраженное). Сумма указанных независимых показателей считалась кумулятивным баллом по шкале PASI, которая использовалась как мера тяжести псориазоподобного воспаления. Толщина кожной складки в месте нанесения IMQ измерялась ежедневно с помощью цифрового штангенциркуля Matrix 31611 (Matrix, Китай) (рисунок 1). Ежедневно фиксировалась масса тела мышей.



Рисунок 1. Материалы для моделирования псориазоподобного воспаления у мышей:

- а) Мыши линии BALB/c (самцы, возраст 8-12 недель); б) Кожа дорсальной поверхности мыши после удаления волос; в) Материалы, необходимые для подготовки экспериментальных животных и проведения эксперимента: 1) машинка для стрижки волос; 2) крем для депиляции; 3) скребок для нанесения крема для депиляции и удаления волос; 4) цифровой штангенциркуль для ежедневного измерения толщины кожной складки;
- г) Препарат «Кераворт», действующим веществом которого является имиквимод (IMQ), используемый для моделирования псориазоподобного воспаления;
- д) Препарат «Дерилайф», действующим веществом которого является глюкокортикостероид клобетазол, используемый в качестве препарата сравнения

Экспериментальные группы

Мыши случайным образом распределялись на 6 экспериментальных групп, по 4 особи в каждой. Всего в эксперименте использовалось 24 мыши:

- Группа 1 (интактные, VAS): ежедневная местная терапия вазелином в дозе 62,5 мг на выбритую кожу спины в течение 7 последовательных дней.

- Группа 2 (контрольная, IMQ + PBS): ежедневная местная терапия 5% IMQ в дозе 62,5 мг на выбритую кожу спины в течение 7 последовательных дней. В 1-й и 4-й день через 4 часа после нанесения IMQ следует подкожная инъекция 150 мкл фосфатно-солевого буфера (PBS) в край воспаленного участка кожи.

- Группа 3 (препарат сравнения, IMQ + CLO): ежедневная местная терапия 5% IMQ в дозе 62,5 мг на выбритую кожу спины в течение 7 последовательных дней. Через четыре часа после нанесения IMQ следует местная терапия 0,05% кремом Дерилайф (World Medical Ilac San. ve Tic. A.S., Стамбул, Турция) в дозе 120 мг, действующим веществом которого является глюкокортикостероид клобетазол (CLO).

- Группа 4 (IMQ + MSC): ежедневная местная терапия 5% IMQ в дозе 62,5 мг на выбритую кожу спины в течение 7 последовательных дней. В 1-й и 4-й день через 4

часа после нанесения IMQ следует подкожная инъекция интактных hUCB-MSCs (MSC) в дозе 2×10^6 клеток в 150 мкл PBS в край воспаленного участка кожи.

- Группа 5 (IMQ + MSC-2C): ежедневная местная терапия 5% IMQ в дозе 62,5 мг на выбритую кожу спины в течение 7 последовательных дней. В 1-й и 4-й день через 4 часа после нанесения IMQ следует подкожная инъекция hUCB-MSCs прекондиционированных комбинацией цитокинов IL-22 и TNF- α (MSC-2C) в дозе 2×10^6 клеток в 150 мкл PBS в край воспаленного участка кожи.

- Группа 6 (IMQ + MSC-3C): ежедневная местная терапия 5% IMQ в дозе 62,5 мг на выбритую кожу спины в течение 7 последовательных дней. В 1-й и 4-й день через 4 часа после нанесения IMQ следует подкожная инъекция hUCB-MSCs прекондиционированных комбинацией цитокинов IL-17A, IL-22 и TNF- α (MSC-3C) в дозе 2×10^6 клеток в 150 мкл PBS в край воспаленного участка кожи.

Дизайн исследования по моделированию IMQ-индуцированного псориазоподобного воспаления кожи у мышей и их лечения интактными и прекондиционированными hUCB-MSCs представлен на рисунке 2.

Гистологический анализ

Образцы кожи спины были зафиксированы в 10% формалине, заключены в парафин, подготовлены срезы, ко-



Рисунок 2. Дизайн исследования по оценке терапевтического эффекта интактных и прекондиционированных hUCB-MSCs на модели IMQ-индуцированного псориазоподобного воспаления кожи у мышей

Таблица 1. Гистопатологическая оценка тяжести воспаления (Система оценки по Бейкеру)

Слой	Признак	Балл
Кератин	Абсцесс Мунро	2,0
	Гиперкератоз	0,5
	Паракератоз	1,0
Эпидермис	Истончение над сосочковым слоем дермы	0,5
	Выраженность эпидермальных гребней	1,5
	Акантоз	0,5
	Отсутствие зернистого слоя	1,0
Дерма	Лимфоцитарная инфильтрация	
	Слабая	0,5
	Умеренная	1,0
	Выраженная	2,0
	Сосудистая гиперемия	0,5

торые окрашивались гематоксилином и эозином (H&E). Подготовленные гистологические препараты исследовались под микроскопом AxioScope.A1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Гёттинген, Германия) при увеличении 200х. Изображения срезов были получены с помощью программного обеспечения ZEN 3.1 (Blue Edition) с использованием камеры AxioCam MRc5 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Гёттинген, Германия). Полученные изображения обрабатывались с использованием программного обеспечения ImageJ версии 1.54g (США). Гистологические препараты кожи вслепую оценивались на наличие псориазоподобных признаков по шкале от 0 до 10 в соответствии с системой оценки по Бейкеру (Baker scoring system) и сравнивались с образцами кожи интактных животных (таблица 1) [13].

Статистическая обработка

Данные представлены в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение (SD). Статистическое сравнение между двумя группами проводилось с использованием непарного двустороннего t-теста Стьюдента. Графики были построены с помощью программы GraphPad Prism 8.0.1 (GraphPad Software, Inc., Сан-Диего, Калифорния, США). Значения p считались значимыми при $*p < 0,05$, $**p < 0,01$, $***p < 0,001$, $****p < 0,0001$ и n/z – незначимо. Графики были построены с использованием программы GraphPad Prism 8.0.1 (GraphPad Software, Inc., Сан-Диего, Калифорния, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки терапевтического эффекта подкожных инъекций интактных или прекондиционированных hUCB-MSCs на снижение воспаления воспроизводилась модель IMQ-индуцированного псориазоподобного воспаления кожи у мышей. Ежедневное нанесение 62,5 мг IMQ на дорсальную поверхность кожи в течение семи дней приводило к развитию воспаления с признаками псориаза: эритемой, шелушением и утолщением кожи (Рисунок 3).

В интактной группе, получавшей только местную терапию вазелином (VAS), признаков псориазоподобного воспаления не наблюдалось на протяжении всего эксперимента (рисунок 4а).

В контрольной группе (IMQ + PBS) получавшей подкожно инъекции PBS, признаки псориазоподобного воспаления начали проявляться со второго дня нанесения на

кожу IMQ. Фенотипически кожа спины мышей демонстрировала типичные симптомы псориаза, включающие эритему, шелушение и утолщение кожи, которые имели устойчивую тенденцию к ухудшению в течение всего периода местной терапии IMQ (рисунок 4б). В частности, индекс эритемы в контрольной группе IMQ + PBS стабильно увеличивался со второго дня (0,4 балла) и достиг максимального значения (4 балла) на шестой день (рисунок 5а).

Первые признаки шелушения кожи наблюдались на третий день (1 балл), а к шестому дню индекс шелушения составил 3,9 балла из максимально возможных 4 баллов (рисунок 5б). Утолщение кожи наблюдалось со второго дня (0,9 балла), достигнув максимального значения (3,6 балла) на четвертый день, немного снизившись до 3,4 балла на пятый день, а затем увеличившись до 3,9 баллов к седьмому дню (рисунок 5в). Кумулятивный балл PASI неуклонно увеличивался со второго дня (1,3 балла) и достиг 11,7 баллов к седьмому дню, что незначительно меньше максимально возможного значения (12 баллов) (рисунок 5г). Полученные результаты свидетельствуют об

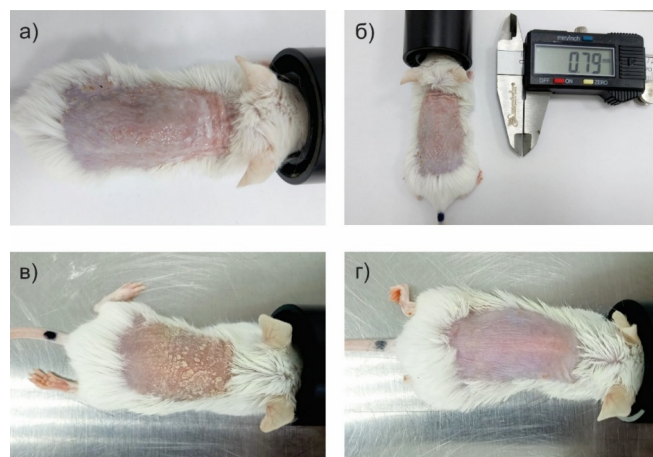


Рисунок 3. Репрезентативные фотографии, демонстрирующие успешное воспроизведение IMQ-индуцированного псориазоподобного воспаления кожи у мышей, характеризующегося эритемой, шелушением и утолщением кожи: а) Нанесение 62,5 мг IMQ на кожу спины в течение семи последовательных дней; б) Ежедневное измерение толщины кожной складки на месте нанесения IMQ; в) Мышь контрольной группы (IMQ + PBS) на седьмой день нанесения IMQ с характерными симптомами псориаза; г) Мышь интактной группы на седьмой день терапии вазелином

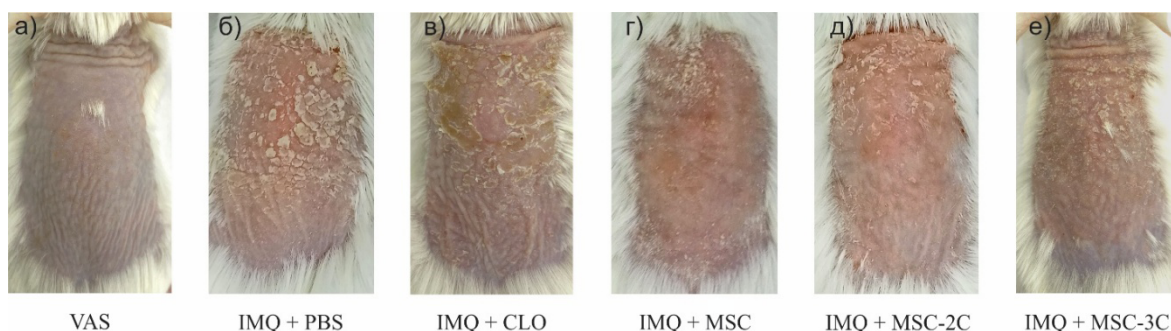


Рисунок 4. Репрезентативные фотографии кожи спины мышей разных групп на седьмой день ежедневного нанесения IMQ: а) Интактная группа (VAS); б) Контрольная группа (IMQ + PBS); в) Группа препарат сравнения клобетазол (IMQ + CLO); г) Группа, получавшая терапию интактными hUCB-MSCs (IMQ + MSC); д) Группа, получавшая терапию hUCB-MSCs прекондиционированными комбинацией цитокинов IL-22 и TNF- α (IMQ + MSC-2C); е) Группа, получавшая терапию hUCB-MSCs прекондиционированными комбинацией цитокинов IL-17A, IL-22 и TNF- α (IMQ + MSC-3C)

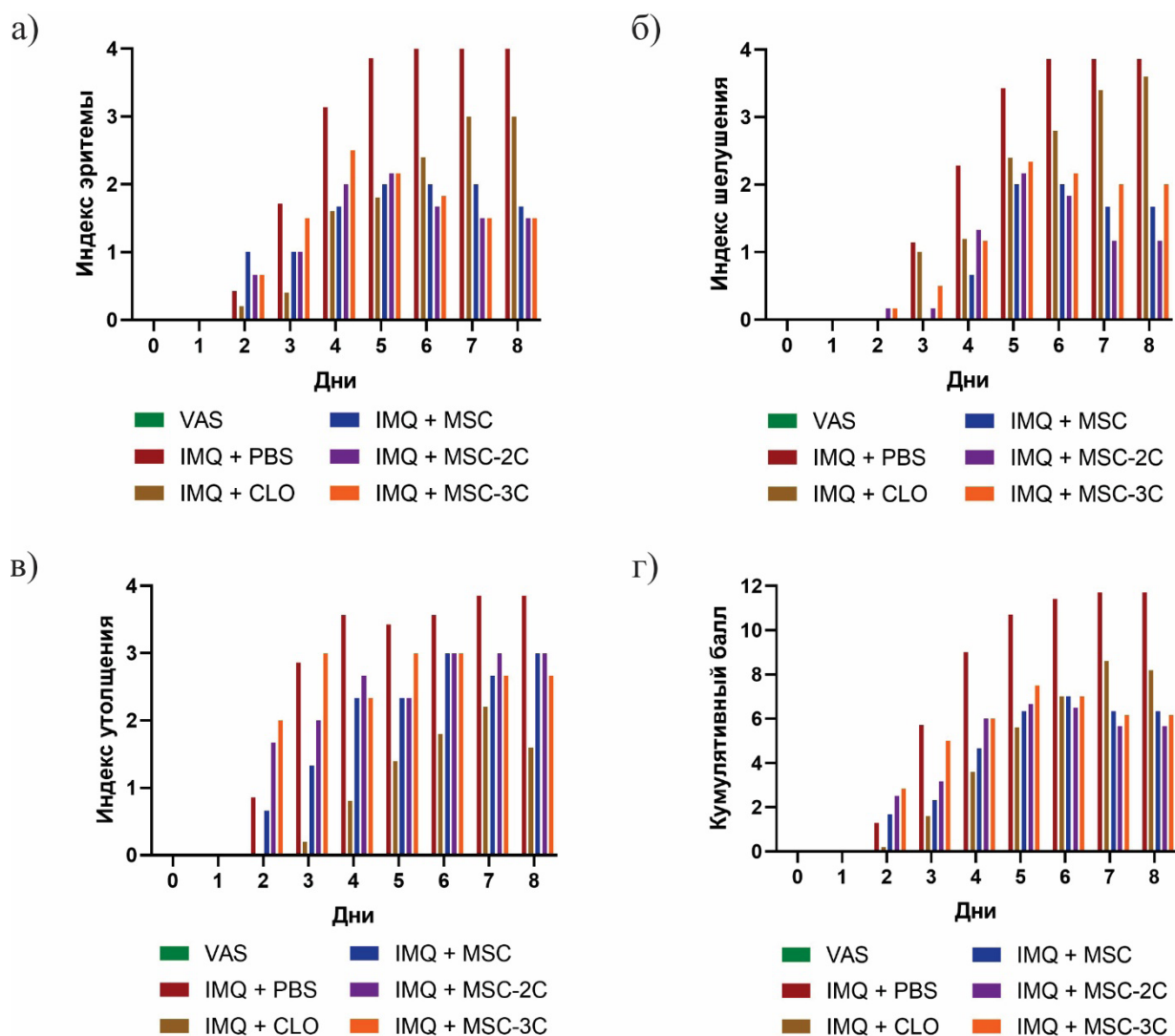


Рисунок 5. Ежедневная оценка тяжести псориазоподобного воспаления по PASI (эритемы, шелушения и утолщения кожи) и эффективности терапии интактными и прекоиндированными hUCB-MSCs: а) Индекс эритемы; б) Индекс шелушения; в) Индекс утолщения кожи; г) Кумулятивный балл

удачном воспроизведении модели IMQ-индуцированного псориазоподобного воспаления кожи у мышей.

Препарат сравнения глюкокортикостероид клобетазол (IMQ + CLO) эффективно подавлял воспаление кожи вызванное IMQ в течение первых трех дней. После этого все показатели PASI (эритема, шелушение, утолщение кожи) имели тенденцию к ухудшению (рисунки 5а-в). К концу эксперимента кумулятивный балл PASI в группе IMQ + CLO составил 8,2 балла, что на 29,9% ниже, чем в группе IMQ + PBS (рисунок 5г). Сравнительно высокий кумулятивный балл PASI в данной группе может быть результатом иммуносупрессивного эффекта длительного применения стероидных препаратов, снижающих их терапевтическую эффективность.

В экспериментальных группах, получавших лечение интактными hUCB-MSCs (IMQ + MSC) и hUCB-MSCs, прекоиндированных комбинациями цитокинов IL-22 + TNF- α (IMQ + MSC-2C) и IL-17A + IL-22 + TNF- α (IMQ + MSC-3C), первые симптомы воспаления кожи наблюдались на второй день применения IMQ. В частности, в группе IMQ + MSC индекс эритемы увеличился с 1 балла на второй день до 2 баллов на пятый день, сохра-

няясь на этом уровне до седьмого дня. На восьмой день индекс эритемы в этой группе снизился до 1,7 баллов, что на 57,5% ниже максимального значения (4 балла) в группе IMQ + PBS (рисунок 5а). В группе IMQ + MSC-2C первые признаки эритемы также регистрировались на второй день (0,7 балла) и имели тенденцию к ухудшению до пятого дня (2,2 балла). На шестой день симптомы эритемы снизились до 1,7 баллов, а на седьмой день до 1,5 баллов, что на 62,5% ниже показателя контрольной группы IMQ + PBS (рисунок 5а). В группе IMQ + MSC-3C, как и в предыдущих группах, первые признаки эритемы наблюдались на второй день (0,7 баллов), после чего следовало резкое ухудшение показателя до 2,5 балла к четвертому дню. Однако, начиная с пятого дня (2,2 балла) по седьмой день (1,5 балла), наблюдалась устойчивая тенденция к уменьшению эритемы до конца эксперимента (рисунок 5а). Таким образом, самый низкий показатель индекса эритемы (1,5 балла) среди всех групп, получавших терапию hUCB-MSCs, наблюдался в группах лечения IMQ + MSC-2C и IMQ + MSC-3C.

Первые симптомы шелушения в группе IMQ + MSC регистрировались на четвертый день (0,7 балла) применения IMQ. Наивысший балл по этому симптому в этой

группе составил 2 балла и фиксировался на пятый и шестой дни. Однако впоследствии индекс шелушения снизился до 1,7 балла на седьмой и восьмой дни (рисунок 5б). В группе IMQ + MSC-2C первые симптомы шелушения у отдельных особей мышей наблюдались со второго дня (0,2 балла) применения IMQ. С четвертого дня (1,3 балла) регистрировалось резкое повышение индекса шелушения до 2,2 баллов к пятому дню. Начиная с шестого дня (1,8 балла) индекс шелушения имел тенденцию к уменьшению до 1,2 баллов на седьмой и восьмой дни, что на 69,2% ниже показателя контрольной группы IMQ + PBS (3,9 балла) (рисунок 5б). В группе IMQ + MSC-3C первые признаки шелушения у отдельных особей мышей также регистрировались начиная со второго дня (0,2 балла) применения IMQ. С третьего дня (0,5 балла) по пятый день (2,3 балла) наблюдалось увеличение шелушения кожи, с последующим снижением до 2 баллов на седьмой день, что ниже показателя контрольной группы IMQ + PBS (3,9 балла) на 48,7% (рисунок 5б). Таким образом результаты индекса шелушения показали, что наилучший терапевтический эффект по наблюдаемому симптому наблюдался в группе лечения IMQ + MSC-2C.

Во всех экспериментальных группах получавших терапию hUCB-MSCs утолщение кожи вызванное IMQ наблюдалось начиная со второго дня (рисунок 5в). В частности, в группе IMQ + MSC увеличение индекса утолщения регистрировалось до четвертого дня (2,3 балла), достигая 3 баллов на шестой и восьмой дни (рисунок 5в). В группе IMQ + MSC-2C также наблюдалась тенденция к увеличению утолщения кожи со второго дня (1,7 балла) по четвертый день (2,7 баллов), с незначительным снижением до 2,3 баллов на пятый день и последующим увеличением до 3 баллов на шестой-восьмой дни (рисунок 5в). В группе IMQ + MSC-3C значительное увеличение утолщения кожи было зафиксировано на второй (2 балла) и третий дни (3 балла), с последующим снижением до 2,3 баллов на четвертый день и последующим увеличением до 3 баллов на пятый и шестой дни (рисунок 5в). Тем не менее, среди всех групп получавших терапию hUCB-MSCs, группа IMQ + MSC-3C продемонстрировала наибольшее снижение индекса утолщения толщины кожи до 2,7 баллов на седьмой и восьмой дни, что на 30,8% ниже показателя контрольной группы IMQ + PBS (3,9 балла).

В заключительный восьмой день эксперимента перед эвтаназией мышей самый низкий кумулятивный балл PASI учитывающий все три симптома псориазоподобного воспаления (эритема, шелушение, утолщение) регистрировался в группе IMQ + MSC-2C (5,7 балла), что на 51,3% ниже показателя контрольной группы IMQ + PBS (11,7 балла) (рисунок 5г). При этом, кумулятивный балл в группах IMQ + MSC (6,3 балла) и IMQ + MSC-3C (6,2 балла) был ниже показателя контрольной группы IMQ + PBS (11,7 балла) на 46,2% и 47,0% соответственно (рисунок 5г). Во всех экспериментальных группах, получавших терапию интактными и прекондиционированными hUCB-MSCs, к седьмому и восьмому дням наблюдалось значительное уменьшение симптомов воспаления, характеризующееся уменьшением эритемы, шелушения и утолщения кожи (рисунок 5а-в). Таким образом, результаты исследования демонстрируют выраженные противосто-

палительные свойства клеточной терапии на основе пре-кондиционированных hUCB-MSCs, подтверждая ее терапевтический потенциал в лечении псориаза.

Еждневное измерение массы тела подопытных мышей показало, что местная терапия вазелином (VAS) не оказала существенного влияния на прирост массы тела животных. В частности, если в нулевой день средняя масса мышей в этой группе составляла 23,8 г, то в заключительный восьмой день составила 24,3 г или увеличение массы на 2,1% (рисунок 6).

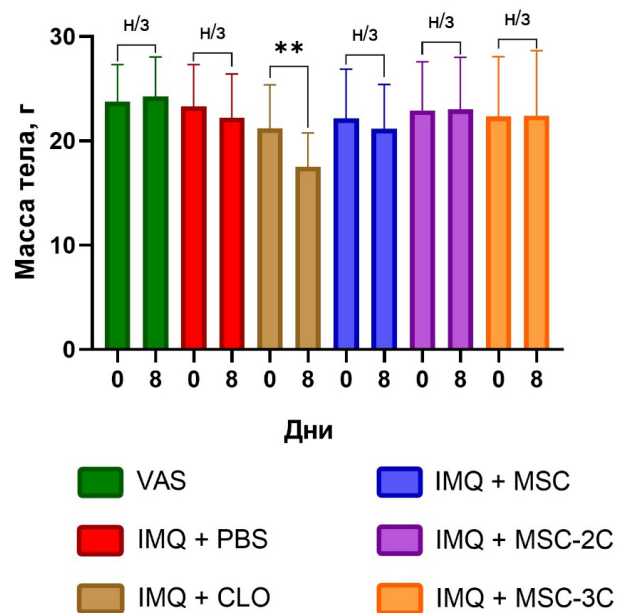


Рисунок 6. Ежедневное измерение динамики массы тела мышей с индуцированным псориазом, получавших терапию интактными и прекондиционированными hUCB-MSCs.

**p < 0,01; n/3 – незначимо

Противоположная ситуация наблюдалась в контрольной группе IMQ + PBS, получавшей местную терапию IMQ на протяжении семи последовательных дней. Так, если в нулевой день средняя масса тела подопытных животных в этой группе составляла 23,3 г, то на восьмой день – 22,2 г или уменьшение массы на 4,7% (рисунок 6). Однако, более выраженное снижение средней массы тела на протяжении всего эксперимента регистрировалось в группе препарат сравнения клобетазол (IMQ + CLO), в которой средняя масса тела снизилась с 21,2 г в нулевой день до 17,5 г к восьмому дню или уменьшение на 17,5% (рисунок 6). У мышей получавших терапию как интактными, так и прекондиционированными hUCB-MSCs значительных изменений в массе тела не регистрировалось, что дополнительно указывает на безопасность данной клеточной терапии (рисунок 6).

Псориазоподобное воспаление кожи вызванное IMQ было подтверждено гистологическим исследованием, продемонстрировавшим типичные гистопатологические изменения характерные для псориаза [14]. В частности, гистологический анализ образцов кожи спины контрольной группы IMQ + PBS показал значительное утолщение шиповатого слоя (акантоз) и эпидермальной псориазифор-

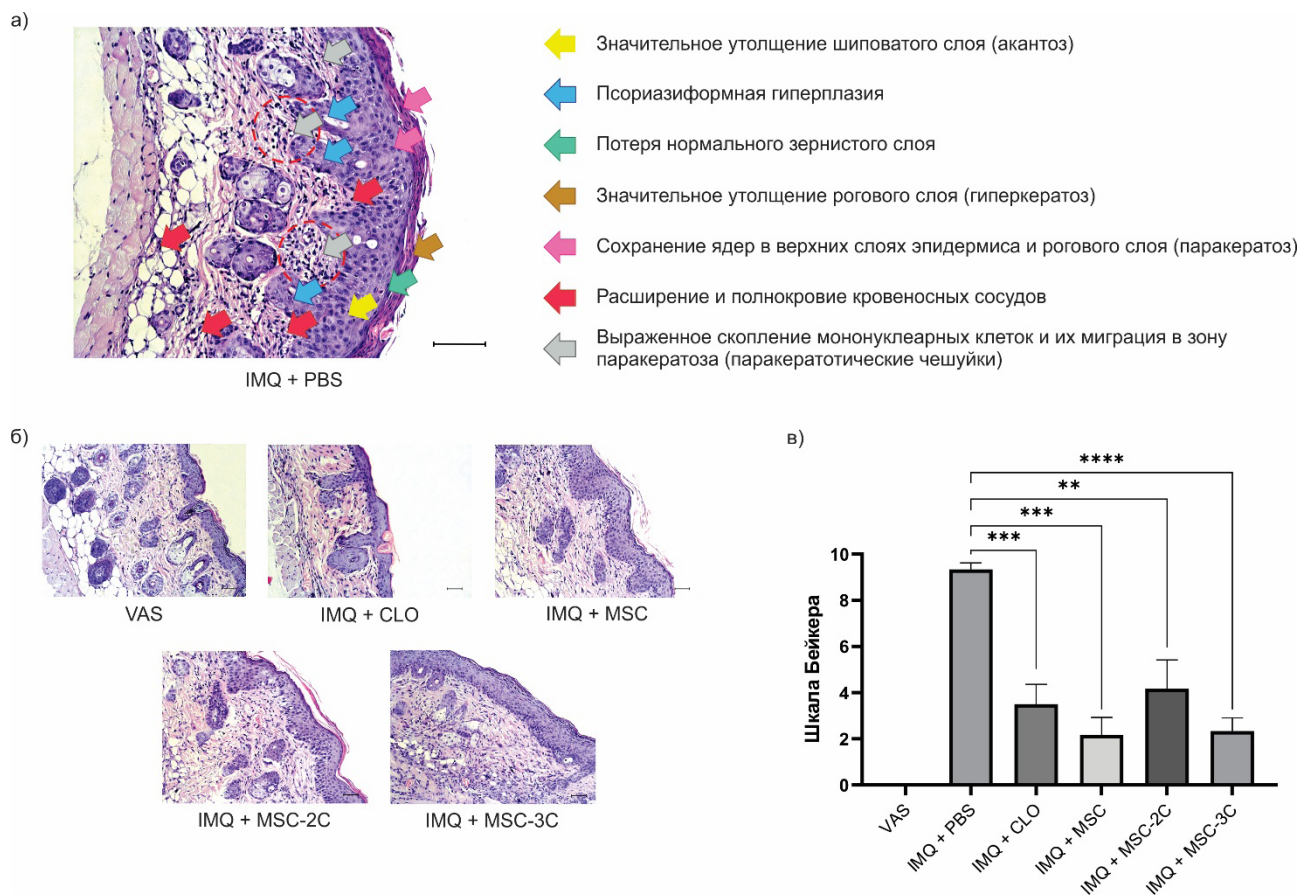


Рисунок 7. Гистологический анализ срезов кожи спины мышей с псориазическим поражением, получавших лечение интактными и прекондиционированными hUCB-MSCs: а) Гистологический срез кожи спины мыши из контрольной группы IMQ + PBS, демонстрирующий характерные признаки псориазического воспаления. Окраска гематоксилином и эозином. Масштабная линейка: 100 мкм; б) Изображения гистологических срезов кожи спины мышей разных групп. Окраска гематоксилином и эозином. Масштабная линейка: 100 мкм; в) Общая гистопатологическая оценка тяжести воспаления по шкале Бейкера. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; **** $p < 0,0001$

мной гиперплазии с удлинением эпидермальных выростов, истончением супрапапиллярной пластики и потерей зернистого слоя, а также значительным утолщением рогового слоя (гиперкератоз). Отмечено сохранение ядер в верхних слоях эпидермиса и роговом слое (паракератоз), а также миграция воспалительных клеток через эпидермис в паракератотические чешуйки (микроабсцессы Мунро). Также отмечено расширение и полнокровие кровеносных сосудов в дермальном слое (рисунок 7а). Изображения гистологических срезов кожи спины всех экспериментальных групп, в том числе получавших лечение интактными и прекондиционированными hUCB-MSCs представлены на рисунке 7б.

Гистопатологическая оценка тяжести воспаления по шкале Бейкера показала, что среди всех исследованных групп самый высокий балл тяжести воспаления наблюдался в группе IMQ + PBS (9,3 балла) свидетельствующий о тяжелой воспалительной реакции развившейся в результате применения IMQ (рисунок 7в). Снижение общего балла тяжести воспаления наблюдалось во всех группах, получавших терапию препаратом сравнения клобетазол, интактными и прекондиционированными hUCB-MSCs: IMQ + CLO – 3,5 балла; IMQ + MSC – 2,2 балла; IMQ + MSC-2C – 4,5 балла и IMQ + MSC-3C – 2,3 балла, что меньше показателя контрольной группы IMQ + PBS на 62,4%, 76,3%, 51,8% и 75,3% соответственно (рисунок

8б). Интересно, баллы тяжести воспаления по шкале Бейкера в группах IMQ + MSC (2,2 балла) и IMQ + MSC-3C (2,3 балла) были ниже, чем в группе препарат сравнения IMQ + CLO (3,5 балла) на 37,1% и 34,3% соответственно, что значительно превосходит терапевтическую эффективность глюкокортикостероида клобетазол. По сравнению с интактной группой VAS, группы IMQ + MSC и IMQ + MSC-3C показали снижение толщины эпидермиса, гиперкератоза, псориазиформной гиперплазии и лимфоцитарной инфильтрации, вызванных применением IMQ. Таким образом, результаты гистологического анализа образцов кожи спины коррелируют с данными по оценке тяжести воспаления по PASI и свидетельствуют о выраженном противовоспалительном эффекте как интактных, так и прекондиционированных hUCB-MSCs.

В настоящей работе представлены расширенные результаты оценки терапевтического эффекта интактных и прекондиционированных hUCB-MSCs на модели IMQ-индуцированного псориазоподобного воспаления кожи у мышей. Часть полученных данных ранее была использована авторами в исследовании, опубликованном с целью сравнения эффективности экзосом, выделенных из кондиционной среды hUCB-MSCs, с интактными и прекондиционированными hUCB-MSCs [15].

ОБСУЖДЕНИЕ

За последние 30 лет значительно увеличился интерес к изучению МСК благодаря их биологическим свойствам, широкому клиническому потенциалу и ключевой роли в области тканевой инженерии [16]. МСК можно выделить из различных тканей (костный мозг, пуповина, жировая ткань, амниотическая жидкость, плацента, зубная ткань, синовиальная оболочка, периферическая кровь), что обусловлено простотой их получения и достаточным выходом клеток, позволяющим оценивать терапевтические свойства МСК в доклинических и клинических испытаниях [17,18]. Более того, МСК достаточно хорошо культивируются в условиях культуры *in vitro*, обладают врождённым потенциалом к дифференцировке, и производят множество полезных факторов роста и цитокинов [16]. В настоящее время МСК являются наиболее распространённым типом стволовых клеток в регенеративной медицине, что подтверждено многочисленными исследованиями, продемонстрировавшими преимущества терапии на их основе в лечении различных патологий, включая заболевания костей и хрящей, ишемии сердца, диабет и неврологические расстройства [6]. МСК модулируют иммунные реакции и поддерживают аутоотолерантность, мигрируя к очагам повреждения и воспаления, где уменьшают воспалительные процессы и способствуют регенерации тканей. Трофическая активность и регенеративные свойства МСК делают их потенциальными иммунодепрессантами для лечения аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний. Клинический опыт трансплантации МСК при аутоиммунных заболеваниях включает ревматоидный артрит, сахарный диабет 1 типа, рассеянный склероз, системную красную волчанку, воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунное системное поражение соединительной ткани (синдром Шегрена), острую реакцию «трансплантат против хозяина», боковой амиотрофический склероз, волчаночный нефрит, аутоиммунно обусловленный цирроз печени и идиопатический легочный фиброз [17,19]. В исследованиях было показано, что иммуномодулирующие функции МСК обусловлены изменением профиля секреции цитокинов дендритными клетками, наивными и эффекторными Т-клетками (Т-хелперами 1-го (Th1) и 2-го (Th2) типов), а также естественными киллерами (NK-клетками), способствуя формированию более противовоспалительного или толерантного фенотипа. Так, МСК снижают секрецию провоспалительного цитокина TNF- α и увеличение секреции противовоспалительного цитокина IL-10 зрелыми дендритными клетками, увеличивают долю регуляторных Т-клеток (Tregs) и секрецию Th2-клетками противовоспалительного цитокина IL-4, а также снижают секрецию NK-клетками провоспалительного цитокина IFN- γ [20]. В связи с этим, не удивителен высокий интерес к изучению терапевтических свойств МСК в лечении псориаза [4].

Несколько доклинических исследований на мышах продемонстрировали эффективность терапии МСК в уменьшении симптомов псориазоподобного воспаления, вызванного IMQ [21]. Так, Lee и соавт. показали, что однократная подкожная инъекция hUCB-MSCs в дозе 2×10^6 клеток на мышью подавляла псориазоподобное воспаление, индуцированное IMQ, который наносили на кожу

спины мышей линии C57Bl/6 ежедневно в течение пяти дней. В результате введения hUCB-MSCs наблюдалось снижение толщины эпидермиса на 33% по сравнению с мышами из группы положительного контроля, получавшими только IMQ. Также отмечено уменьшение инфильтрации иммунных клеток в коже. Более того, hUCB-MSCs снижали экспрессию генов провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-1, TNF- α) и хемокинов (CXCL1, CCL20), а также подавляли дифференцировку Th17-клеток, играющих ключевую роль в патогенезе псориаза [22]. В другом исследовании Ding и соавт. показали, что подкожное введение мышам МСК, полученных из пуповины человека (hUC-MSC) и прекондиционированных провоспалительными цитокинами IFN- γ и TNF- α (MSC-IT), обладает значительной терапевтической эффективностью в модели псориазоподобного воспаления кожи, индуцированного IMQ. Двукратное введение MSC-IT в дозе 2×10^6 клеток на мышью – на 1-й и 4-й дни после начала нанесения IMQ – существенно уменьшало утолщение эпидермиса и пролиферацию базальных кератиноцитов. Оценка тяжести воспаления по индексу PASI показала почти полное купирование воспалительной реакции, вызванной IMQ, по сравнению с контрольной получавшей только инъекции PBS. Также был снижен индекс селезёнки – один из показателей системного воспаления при псориазе. У мышей, получавших MSC-IT, наблюдалось значительное снижение инфильтрации нейтрофилов в коже и селезёнке – характерного признака псориаза, – что могло способствовать ослаблению симптомов кожного воспаления. Более того, МСК, прекондиционированные IFN- γ и TNF- α , превосходили интактные МСК по эффективности в подавлении псориазоподобных поражений в модели IMQ [23]. Chen и соавт. показали, что hUC-MSC могут быть эффективным терапевтическим подходом для лечения псориаза в модели IMQ-индуцированного псориазоподобного воспаления у мышей. В частности, оценка тяжести псориаза по индексу PASI и измерение толщины эпидермиса в гистологических срезах кожной ткани показали, что подкожное введение hUC-MSC в дозе 2×10^6 клеток на мышью значительно снижало тяжесть псориазоподобного дерматита и подавляло воспалительную реакцию. Кроме того, был выявлен новый механизм действия, лежащий в основе противовоспалительного эффекта hUC-MSC, а именно ингибирование $\gamma\delta$ Т-клеток, продуцирующих провоспалительный цитокин IL-17 [24]. Также МСК взаимодействуют с дендритными клетками и различными субпопуляциями Т-клеток, включая Th1, Th2, Th17 и Tregs, способствуя формированию толерогенных дендритных клеток, увеличивая дифференцировку Tregs и модулируя соотношение Th17/Treg в сторону регуляторного состояния за счёт сверхэкспрессии противовоспалительных и иммуномодулирующих цитокинов, включая IL-10 и трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) [25].

Многочисленные доклинические исследования и ряд клинических испытаний демонстрируют эффективность и безопасность терапии псориаза на основе МСК, что обусловлено их способностью восстанавливать ткани, а также модулировать иммунный ответ и воспаление [26]. Результаты нашего исследования также показали, что подкожное введение как интактных, так и прекондиционированных hUCB-MSCs значительно ослабляет симптомы

псориазоподобного воспаления, вызванного IMQ. Пре-кондиционирование hUCB-MSCs провоспалительными цитокинами усиливало их противовоспалительное действие, что подтверждает эффективность данного подхода и обосновывает его целесообразность в терапии псориаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют, что подкожное введение мезенхимальных стволовых клеток, полученных из пуповинной крови человека (hUCB-MSCs), пре-кондиционированных комбинациями цитокинов IL-17, IL-22 и TNF- α , обладает значительным терапевтическим потенциалом для лечения псориаза.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан по грантовому проекту AP13068269 «Изучение терапевтического эффекта экзосом цитокинов-прекондиционированных мезенхимальных стволовых клеток на модели псориаза у мышей» (научный руководитель проекта – PhD, Исабекова А.С.).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Сбор образцов пуповинной крови человека проводился в соответствии с одобрением ЛЭК НЦБ (Выписка из протокола № 4 от 3 декабря 2021 года). Все процедуры с участием животных соответствовали этическим стандартам и одобрены ЛЭК НЦБ (Выписка из протокола № 4 от 3 декабря 2021 года).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Branisteanu D.E., Cojocaru C., Diaconu R., Porumb E.A., Alexa A.I., Nicolescu A.C., Brihan I., Bogdanici C.M., Branisteanu G., Dimitriu A., Zemba M., Anton N., Toader M.P., Grechin A., Branisteanu D.C. Update on the etiopathogenesis of psoriasis (review) // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2022. – Vol. 23, No. 3. – Art. 201. PMID: 35126704 doi: 10.3892/etm.2022.11124
2. Dairov A., Issabekova A., Sekenova A., Shakhatbayev M., Ogay V. Prevalence, incidence, gender and age distribution, and economic burden of psoriasis worldwide and in Kazakhstan // *Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan*. – 2024. – Vol. 21, No. 2. – P. 18-30. doi: 10.23950/jcmk/14497
3. Agarwal K., Das A., Das S., De A. Impact of psoriasis on quality of life // *Indian Journal of Dermatology*. – 2022. – Vol. 67, No. 4. – P. 387-391. PMID: 36578706 doi: 10.4103/ijdd.572_22
4. Dairov A., Sekenova A., Alimbek S., Nurkina A., Shakhatbayev M., Kumasheva V., Kuanysh S., Adish Zh., Issabekova A., Ogay V. Psoriasis: The versatility of mesenchymal stem cell and exosome therapies // *Biomolecules*. – 2024. – Vol. 14, No. 11. – Art. 1351. PMID: 39595528 doi: 10.3390/biom14111351
5. Saeedi P., Halabian R., Fooladi A.A.I. A revealing

review of mesenchymal stem cells therapy, clinical perspectives and modification strategies // *Stem Cell Investigation*. – 2019. – Vol. 6. – Art. 34. PMID: 31620481 doi: 10.21037/sci.2019.08.11

6. Hmadcha A., Martin-Montalvo A., Gauthier B.R., Soria B., Capilla-Gonzalez V. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for cancer therapy // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. – 2020. – Vol. 8. – Art. 43. PMID: 32117924 doi: 10.3389/fbioe.2020.00043

7. Griffiths C.E.M., Armstrong A.W., Gudjonsson J.E., Barker J.N.W.N. Psoriasis // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397, No. 10281. – P. 1301-1315. PMID: 33812489 doi: 10.1016/s0140-6736(20)32549-6

8. Zhao J., Di T., Wang Y., Liu X., Liang D., Zhang G., Li P. Multi-glycoside of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. ameliorates imiquimod-induced skin lesions through a STAT3-dependent mechanism involving the inhibition of Th17-mediated inflammatory responses // *International Journal of Molecular Medicine*. – 2016. – Vol. 38, No. 3. – P. 747-757. PMID: 27431437 doi: 10.3892/ijmm.2016.2670

9. Zhang P., Su Y., Li S., Chen H., Wu R., Wu H. The roles of T cells in psoriasis // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1081256. PMID: 37942312 doi: 10.3389/fimmu.2023.1081256

10. Saparov A., Ogay V., Nurgozhin T., Jumabay M., Chen W.C.W. Preconditioning of human mesenchymal stem cells to enhance their regulation of the immune response // *Stem Cells International*. – 2016. – Vol. 2016. – Art. 3924858. PMID: 27822228 doi: 10.1155/2016/3924858

11. Baliwag J., Barnes D.H., Johnston A. Cytokines in psoriasis // *Cytokine*. – 2015. – Vol. 73, No. 2. – P. 342-350. PMID: 25585875 doi: 10.1016/j.cyto.2014.12.014

12. van der Fits L., Mourits S., Voerman J.S.A., Kant M., Boon L., Laman J.D., Cornelissen F., Mus A.-M., Florencia E., Prens E.P., Lubberts E. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis // *The Journal of Immunology*. – 2009. – Vol. 182, No. 9. – P. 5836-5845. PMID: 19380832 doi: 10.4049/jimmunol.0802999

13. Baker B.S., Brent L., Valdimarsson H., Powles A.V., al-Imara L., Walker M., Fry L. Is epidermal cell proliferation in psoriatic skin grafts on nude mice driven by T-cell derived cytokines? // *British Journal of Dermatology*. – 1992. – Vol. 126, No. 2. – P. 105-110. PMID: 1536776 doi: 10.1111/j.1365-2133.1992.tb07805.x

14. De Rosa G., Mignogna C. The histopathology of psoriasis // *Reumatismo*. – 2007. – Vol. 59, Suppl 1. – P. 46-48. PMID: 17828343 doi: 10.4081/reumatismo.2007.1s.46

15. Dairov A., Issabekova A., Sarsenova M., Sekenova A., Shakhatbayev M., Alimbek S., Kudaibergen G., Nurkina A., Akhmetollayev I., Kang K.-S., Ogay V. Study of the therapeutic effect of cytokine-preconditioned mesenchymal stem cells and their exosomes in a mouse model of psoriasis // *Biology*. – 2025. – Vol. 14, No. 8. – Art. 1033. doi: https://doi.org/10.3390/biology14081033

16. Pittenger M.F., Discher D.E., Péault B.M., Phinney D.G., Hare J.M., Caplan A.I. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress // *NPJ*

Regenerative Medicine. – 2019. – Vol. 4. – Art. 22. PMID: 31815001 doi: 10.1038/s41536-019-0083-6

17. Zaripova L.N., Midgley A., Christmas S.E., Beresford M.W., Pain C., Baildam E.M., Oldershaw R.A. Mesenchymal stem cells in the pathogenesis and therapy of autoimmune and autoinflammatory diseases // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24, No. 22. – Art. 16040. PMID: 38003230 doi: 10.3390/ijms242216040

18. Ding D.-C., Shyu W.-C., Lin S.-Z. Mesenchymal stem cells // *Cell Transplantation*. – 2011. – Vol. 20, No. 1. – P. 5-14. PMID: 21396235 doi: 10.3727/096368910x

19. Jasim S.A., Yumashev A.V., Abdelbasset W.K., Margiana R., Markov A., Suksatan W., Pineda B., Thangavelu L., Ahmadi S.H. Shining the light on clinical application of mesenchymal stem cell therapy in autoimmune diseases // *Stem Cell Research and Therapy*. – 2022. – Vol. 13, No. 1. – Art. 101. PMID: 35255979 doi: 10.1186/s13287-022-02782-7

20. Aggarwal S., Pittenger M.F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses // *Blood*. – 2005. – Vol. 105, No. 4. – P. 1815-1822. PMID: 15494428 doi: 10.1182/blood-2004-04-1559

21. Ye Z., Liang Y., Lin B., Li Y., Chai X., Lian J., Zhang X., Che Z., Zeng J. Gingiva-derived mesenchymal stem cells attenuate imiquimod- (IMQ-) induced murine psoriasis-like skin inflammation // *Stem Cells International*. – 2022. – Vol. 2022. – Art. 6544514. PMID: 35813890 doi: 10.1155/2022/6544514

22. Lee Y.S., Sah S.K., Lee J.H., Seo K.-W., Kang K.-S., Kim T.-Y. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells ameliorate psoriasis-like skin inflammation in mice // *Biochemistry and Biophysics Reports*. – 2016. – Vol. 9. – P. 281-288. PMID: 28956015 doi: 10.1016/j.bbrep.2016.10.002

23. Ding Y., Gong P., Jiang J., Feng C., Li Y., Su X., Bai X., Xu C., Liu C., Yang J., Fang J., Ji X., Chen Y., Li P., Guo L., Shao C., Shi Y. Mesenchymal stem/stromal cells primed by inflammatory cytokines alleviate psoriasis-like inflammation via the TSG-6-neutrophil axis // *Cell Death and Disease*. – 2022. – Vol. 13, No. 11. – Art. 996. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05445-w>

24. Chen Y., Hu Y., Zhou X., Zhao Z., Yu Q., Chen Z., Wang Y., Xu P., Yu Z., Guo C., Zhang X., Shi Y. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells ameliorate psoriasis-like dermatitis by suppressing IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells // *Cell and Tissue Research*. – 2022. – Vol. 388, No. 3. – P. 549-563. PMID: 35347409 doi: 10.1007/s00441-022-03616-x

25. Dashti M., Mohammadi M., Dehnavi S., Sadeghi M. Immunomodulatory interactions between mesenchymal stromal/stem cells and immune cells in psoriasis: therapeutic potential and challenges // *Stem Cell Research and Therapy*. – 2025. – Vol. 16, No. 1. – Art. 241. doi: 10.1186/s13287-025-04375-6

26. Hua C., Chen S., Cheng H. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for refractory inflammatory and immune skin diseases // *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. – 2022. – Vol. 18, No. 6. – Art. 2144667. PMID: 36382475 doi: 10.1080/21645515.2022.2144667

ӘОЖ: 591.8; 57.084.1; 616.517

ПСОРИАЗДЫҢ ТЫШҚАН МОДЕЛІНДЕ АЛДЫН АЛА ӨНДЕЛГЕН МЕЗЕНХИМАЛЫҚ БАҒАНАЛЫ ЖАСУШАЛАРДЫҢ ЕМДІК ТИІМДІЛІГІ: PASI ЖӘНЕ ГИСТОЛОГИЯЛЫҚ ТАЛДАУДаиров А.К.^{*1,2}, Исабекова А.С.², Огай В.Б.^{1,2}¹ Діңгек жасушалар зертханасы, Ұлттық биотехнология орталығы, Астана, Қазақстан² Жалпы биология және геномика кафедрасы, Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан

*E-mail: dairov@biocenter.kz, aidardairov@gmail.com

ТҮЙІН

Псориаз – терінің кең таралған, иммундық механизмдермен байланысты қабыну ауруы, ол әлем халқының 2-4%-ын және Қазақстан халқының шамамен 2,5%-ын зақымдайды. Псориазды емдеуде мезенхималық бағаналы жасушалары (МБЖ) иммуномодуляциялық және қалпына келтіру потенциалына байланысты ерекше мәнге ие. МБЖ-ның емдік тиімділігін арттыру стратегияларының бірі – олардың қабынуды ынталандыратын цитокиндермен алдын ала өңдеу болып табылады. Бұл олардың өмір сүруін және иммундық реттеуші қасиеттерін жақсартады. Мақсат: Интерлейкин (IL)-17A, IL-22 цитокиндері және ісік некрозының факторы-альфа (TNF-α) комбинацияларымен алдын ала өңделген адамның кіндік қанының мезенхималық бағаналы жасушаларының (hUCB-MSCs) имиквимод (IMQ) арқылы туындаған псориаз тәрізді терінің қабынуының тінтуір үлгісінде емдік әсерін бағалау. Нәтижелер: PASI тері қабынуының ауырлық көрсеткіші және кейінгі гистологиялық талдау бүтін және алдын ала өңделген hUCB-MSCs, IMQ арқылы туындаған тері қабынуын тиімді төмендететінін көрсетті. Сонымен қатар, IL-22 және TNF-α комбинациясы арқылы алдын ала өңделген hUCB-MSCs тері қызаруының және қабыршақтанудың айтарлықтай азаюына ықпал етті, ал IL-17A, IL-22 және TNF-α комбинациясы арқылы алдын ала өңделген hUCB-MSCs тері қалыңдауын айтарлықтай төмендетті. Қорытынды: Алынған нәтижелер hUCB-MSCs айқын қабынуға қарсы әлеуетін көрсетеді және олардың псориазды емдеудегі емдік мәнін растайды.

Түйін сөздер: адамның кіндік қанының мезенхималық бағаналы жасушалары, алдын ала өңдеу, қабыну цитокиндері, псориаз, PASI индексі (Psoriasis Area and Severity Index), гистология

UDC: 591.8; 57.084.1; 616.517

EVALUATION OF THE THERAPEUTIC EFFICACY OF PRECONDITIONED MESENCHYMAL STEM CELLS IN A MOUSE MODEL OF PSORIASIS: PASI AND HISTOLOGICAL ANALYSISDairov A.K.^{*1,2}, Issabekova A.S.², Ogay V.B.^{1,2}¹ Stem Cell Laboratory, National Center for Biotechnology, Astana, Kazakhstan² Department of General Biology and Genomics, L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan

*E-mail: dairov@biocenter.kz, aidardairov@gmail.com

ABSTRACT

Psoriasis is a common immune-mediated inflammatory skin disease that affects 2-4% of the world's population and about 2.5% of the population of Kazakhstan. Mesenchymal stem cells (MSCs) are of particular interest for the treatment of psoriasis due to their strong immunomodulatory and regenerative potential. One of the strategies to increase the therapeutic efficacy of MSCs is their preconditioning with proinflammatory cytokines, which improves their survival and immunoregulatory properties. Aim of the study: Evaluation of the therapeutic effect of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells (hUCB-MSCs) preconditioned with combinations of the cytokines interleukin (IL)-17A, IL-22, and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) in a mouse model of imiquimod (IMQ)-induced psoriasis-like skin inflammation. Results: Assessment of skin inflammation severity using the PASI score, along with subsequent histological analysis, demonstrated that both intact and preconditioned hUCB-MSCs effectively reduced IMQ-induced skin inflammation. In addition, hUCB-MSCs preconditioned with a combination of IL-22 and TNF-α significantly reduced erythema and scaling, while hUCB-MSCs preconditioned with a combination of IL-17A, IL-22 and TNF-α significantly reduced skin thickening. Conclusion: Preconditioned hUCB-MSCs exhibit a pronounced anti-inflammatory potential, confirming their therapeutic promise for the treatment of psoriasis.

Keywords: human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells, preconditioning, pro-inflammatory cytokines, psoriasis, PASI (Psoriasis Area and Severity Index), histology