

ГЕМОПОЭЗИНДУЦИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ХЕЛИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ
THE NEMATOPROTESIS-INDUCING EFFECT OF CHELIDONIC ACID 10.46235/1028-7221-16768-ISA
**МОДЕЛИРОВАНИЕ IN SITU И IN SILICO
ГЕМОПОЭЗИНДУЦИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ ХЕЛИДОНОВОЙ
КИСЛОТЫ**

Насибов Т. Ф. ¹,

Горохова А. В. ¹,

Порохова Е. Д. ¹,

Старосветская А. А. ¹,

Бариев У. А. ¹,

Носов В. Е. ¹,

Литвинова Л. С. ²,

Авдеева Е. Ю. ¹,

Белоусов М. В. ¹,

Хлусов И. А. ¹

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Томск, Россия.

² ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила
Канта», г. Калининград, Россия.

ГЕМОПОЭЗИНДУЦИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ХЕЛИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ
THE HEMATOPOIESIS-INDUCING EFFECT OF CHELIDONIC ACID 10.46235/1028-7221-16768-ISA
**IN SITU AND IN SILICO MODELING OF THE HEMATOPOIESIS-
INDUCING EFFECT OF CHELIDONIC ACID**

Nasibov T. F. ^a,

Gorokhova A. V. ^a,

Porokhova E. D. ^a,

Starosvetskaya A. A. ^a,

Bariev U. A. ^a,

Nosov V. E. ^a,

Litvinova L. S. ^b,

Avdeeva E. Yu. ^a,

Belousov M. V. ^a,

Khlusov I. A. ^a

^a Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

^b Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation.

Резюме

Введение. Современным трендом регенеративной медицины, в условиях старения населения, является поиск новых путей и средств для оптимизации биоинженерии тканей. Одной из удобных моделей для *in situ* изучения регенерации костного мозга является тест подкожного эктопического остеогенеза на скаффолдах, имитирующих архитектуру костной ткани. Хелидоновая кислота (ХК) представляет собой малую молекулу, способную участвовать в разнообразных клеточных процессах и метаболических путях и активировать остеогенную дифференцировку мезенхимных стволовых клеток. Однако, молекулярные механизмы регуляторных эффектов ХК до сих пор неизвестны.

Цель исследования. Целью данного исследования была оценка модулирующего влияния ХК на *in situ* формирование очагов кроветворения, а также *in silico* прогнозирование генов-мишеней и внутриклеточных сигнальных путей, которые могут участвовать в реализации гемопоэтической активности тестируемой субстанции.

Материалы и методы. Водный раствор ХК, выделенной из экстракта растения *Saussurea controversa*. Курсовое (ежедневное в течение 35 дней) пероральное введение ХК. Тест эктопического остеогенеза на мышах линии *Balb/c*. Морфометрический анализ гистологических срезов через 45 суток. Моделирование экспрессии генов *in silico*. Статистический анализ.

Результаты. ХК при курсовом пероральном введении в малой дозе (10 мг/кг) в трикратно увеличивает удельную площадь костного мозга в составе костных тканевых пластинок, выросших *in situ* в тесте эктопического подкожного остеогенеза на мышах. Гемостимулирующий эффект субстанции прогностически значимо (вероятность активности $P_a > 0,5$ и вероятность неактивности $P_i < 0,5$) связан с усиленной экспрессией 358 генов-регуляторов кроветворения по данным *in silico* исследования. Топ-лист с наибольшим значением P_a включал 10 целевых генов: *GATA1*, *CITED2*, *SFRP1*, *EP300*, *LGALS9*, *VNN1*, *IL10RB*, *RARA*, *CD83*, *HMOX1*.

Заключение. ХК обладает существенной способностью усиливать репаративное ремоделирование кроветворной ткани *in situ*. Следующим этапом исследований является проверка реальных генов-мишеней и сигнальных путей, реализующих регуляторное влияние ХК на гемопоз *in vitro*, *in vivo* и в клинике.

Ключевые слова: мыши, эктопический тест, площадь костного мозга, гены-мишени, сигнальные пути, прогнозирование.

Abstract

Introduction. The current trend in regenerative medicine, in the context of an aging population, is the search for new ways and means to optimize tissue bioengineering. One of the convenient models for *in situ* studying bone marrow regeneration is the subcutaneous ectopic osteogenesis test on scaffolds that imitate the architecture of bone tissue. Chelidonic acid (CA), a small molecule, is capable of participating in various cellular processes and metabolic pathways, and it can activate the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. However, the molecular mechanisms behind the regulatory effects of CA remain unknown.

The purpose of the study. The aim of this study was to investigate the modulatory effect of CA on the *in situ* formation of hematopoietic foci, as well as to predict target genes and intracellular signaling pathways involved in the hematopoietic activity of CA.

Materials and methods. An aqueous solution of CA, isolated from an extract of the *Saussurea controversa* plant. Course (daily for 35 days) oral administration of CA. Ectopic osteogenesis testing in Balb/c mice. Morphometric analysis of histological sections after 45 days and *in silico* modelling of gene expression with statistical analysis.

Results. CA, when administered orally in a low dose (10 mg / kg), threefold increases the normalized area of bone marrow in the composition of bone tissue plates grown *in situ* in a test of ectopic subcutaneous osteogenesis in mice. This effect is associated essentially (a probability of CA activity $P_a > 0.5$ and a probability of inactivity $P_i < 0.5$) with enhanced expression of 358 hematopoiesis-related genes, as predicted by *in silico* analysis. The top list with the highest P_a value included 10 target genes, such as *GATA1*, *CITED2*, *SFRP1*, *EP300*, *LGALS9*, *VNN1*, *IL10RB*, *RARA*, *CD83*, and *HMOX1*.

Conclusion. CA has a significant ability to enhance the reparative remodeling of hematopoietic tissue *in situ*. The next phase of research will be to test actual target genes and signaling pathways that mediate the regulatory effect of HC on hematopoiesis both *in vitro* and *in vivo*, as well as in clinical settings.

Keywords: mice, ectopic test, bone marrow area, target genes, signaling pathways, prediction .

1 Введение

Современным трендом регенеративной медицины, в условиях старения населения, является поиск новых путей и средств для оптимизации биоинженерии тканей. Недавно выявлено *in vitro* и *in vivo* остеогенное влияние хелидоновой кислоты (ХК) и ее дериватов, природных компонентов чистотела большого (*Chelidonium majus L.*), Горькуши (*Saussurea*) и некоторых других растений, реализующееся на уровне мезенхимных стромальных/стволовых клеток (МСК) [3]. Кроме того, ХК обладает определенными иммуномодулирующими свойствами, реализующимися, в частности, на уровне лимфоидного ростка кроветворения. Однако, внутриклеточные молекулярные механизмы, лежащие в основе регуляторных эффектов ХК, до сих пор не установлены [1].

Известна тесная связь костной и кроветворной тканей, обусловленная, в том числе, остеобластическими нишами для родоначальных клеток миело- и лимфопоэза [13]. В условиях репаративной регенерации ремоделирование костной ткани часто протекает путем эндохондрального (непрямого) окостенения, которое сопровождается *de novo* формированием очагов костномозгового кроветворения [5]. Одной из удобных релевантных моделей для *in situ* изучения регенерации костного мозга является тест подкожного эктопического остеогенеза на подложках-скаффолдах, имитирующих архитектуру костной ткани [9].

В связи с этим, целью данного исследования была оценка модулирующего влияния ХК на *in situ* формирование очагов кроветворения, а также *in silico* прогнозирование генов-мишеней и внутриклеточных сигнальных путей, которые могут участвовать в реализации гемопоэтической активности тестируемой субстанции.

2 Материалы и методы

Тест эктопического остеогенеза

Для эксперимента на базе ИФПМ СО РАН (лаборатория физики наноструктурных биоконструктов – заведующий Ю.П. Шаркеев, г. Томск) были изготовлены титановые подложки (10×10×1 мм) с микродуговым кальцийфосфатным покрытием. Хелидоновая кислота (ХК) была выделена из экстракта растения *Saussurea controversa* на кафедре фармацевтического анализа СибГМУ (г. Томск). Исследование проводилось на 12 самцах мышей линии *Balb/c* возрастом 12 недель. Четыре мыши служили донорами костного мозга (КМ) из бедренных костей, как источника МСК. Остальным животным под наркозом выполняли разрез кожи на животе с формированием бокового кармана и подкожно имплантировали по одному скаффолду с нанесенным *in vitro* столбиком сингенного КМ. Для улучшения адгезии миелокариоцитов, сингенный КМ предварительно наносили на поверхность имплантатов и инкубировали *in vitro* в течение 45 мин непосредственно перед имплантацией

42 при 37 °С в культуральной среде, состоящей на 95% из среды DMEM (Sigma-
43 Aldrich, США) и на 5% из фетальной бычьей сыворотки (Sigma-Aldrich, США).

44 Спустя 5 послеоперационных дней, в течение последующих 35 суток
45 животным ежедневно вводили воду (контроль; n=4) или водный раствор ХК
46 (CA_{ig}, 10 мг/кг) через внутрижелудочный зонд (n=4). Данная доза ХК
47 является минимально эффективной для стимуляции остеогенной
48 дифференцировки МСК в исследованиях *in vitro* [4].

49 Через 45 суток после операции (5 суток после окончания курсового введения
50 ХК) животных выводили из эксперимента методом CO₂ асфиксии, извлекали
51 имплантаты из подкожной жировой клетчатки. Из тканевых пластинок (ТП),
52 сформировавшихся на поверхности имплантатов из донорского костного
53 мозга, изготавливали гистологические препараты по методике, описанной
54 ранее [3]. Окрашенные гематоксилином-эозином срезы ТП просматривали на
55 микроскопе Carl Zeiss Axioscop 40 (Carl Zeiss, Германия), делали цифровые
56 фотографии при помощи камеры Canon PowerShot G10 (Canon, Япония;
57 разрешение 14 мегапикселей) и программного обеспечения AxioVision 4.8.2
58 (Carl Zeiss, Германия). На полученных фотографиях, оценивали наличие
59 локальной воспалительной реакции, формирование тканевых структур и
60 подсчитывали удельную площадь (УП) КМ методом компьютерной
61 морфометрии с применением программного обеспечения ImageJ (версия
62 1.53j).

63 *Статистическая обработка данных*

64 Статистический анализ данных выполнялся при помощи языка
65 программирования R в среде RStudio с использованием пакетов «MVN» [7],
66 «brunnermunzel» [2]. Проверка количественных признаков на соответствие
67 нормальному закону распределения выполнялась тестом Шапиро-Уилка
68 (Shapiro-Wilk test) с поправкой Ройстона (Royston) AS R94 для больших
69 выборок ($3 \leq n \leq 5000$). Описание количественных нормально распределенных
70 признаков приводится в виде среднего значения и стандартного отклонения
71 ($M \pm SD$), количественных признаков несоответствующих нормальному
72 распределению и порядковых признаков в виде медианы и первого и третьего
73 квартилей ($Me (Q1; Q3)$). Для ранговых и количественных, не согласующихся
74 с нормальным законом, независимых данных сравнение проводилось при
75 помощи критерия Бруннера-Мюнцеля (Brunner-Munzel test).

76 *Моделирование in silico и биоинформатический анализ*

77 Первоначальный анализ был произведен в сервисе Prediction of Activity Spectra
78 for Substances (PASS Online), который является онлайн-версией программного
79 продукта PASS, предназначенного для оценки общей биологической
80 активности органических молекул, подобных существующим лекарствам [6].
81 Прогнозирование основано на концепции локального соответствия,
82 предлагающей в качестве ведущего фактора биологической активности

83 органической молекулы узнавание между определенными атомами лиганда и
84 макромолекулой-мишенью. Для моделирования эффекта, направленного на
85 экспрессию генов, использовался веб-сервис DIGEP-Pred (Prediction of drug-
86 induced changes of gene expression profile), как наиболее удовлетворяющий
87 целям исследования. DIGEP-Pred прогнозирует *in silico* медикаментозные
88 изменения профилей экспрессии генов на основе структурной формулы
89 молекулы [8]. DIGEP-Pred работает на технологии PASS и обучающей
90 выборке (мРНК – 952 гена, белки – 1451 соединение для 129 генов), созданных
91 на основе данных о медикаментозно-индуцированных изменениях профилей
92 экспрессии генов, извлеченных из базы данных сравнительной
93 токсикогеномики (Comparative Toxicogenomics Database, CTD), базы данных
94 Connectivity Map и проекта L1000. Так же в ходе исследования использована
95 база данных GeneCards, которая предоставляет доступ к бесплатным веб-
96 ресурсам о более чем 7000 известных генах человека, и содержит геномную,
97 протеомную, транскриптомную и функциональную информацию о них. Ядро
98 перечня генов основано на утвержденных генных символах, опубликованных
99 Комитетом по номенклатуре генов HUGO (HGNC). Поиск генов производился
100 по набору ключевых слов. Результатом каждого запроса являлся список генов,
101 содержащий название гена, а также ранговое значение, описывающее частоту
102 встречаемости упоминаний данного гена в публикациях в сочетании с
103 ключевым словом. После выполнялось сравнение результатов прогноза
104 DIGEP-Pred со списком генов, полученных из GeneCards, выбирались те гены,
105 которые наблюдались в обоих списках. Процесс был оптимизирован при
106 помощи языка программирования R. Перед следующим этапом все
107 “перекрестные” гены были разделены на две группы по направлению
108 изменения моделируемой экспрессии: гиперэкспрессируемые гены и
109 гипоекспрессируемые. Далее для каждой группы производили поиск общих
110 онтологий и возможных метаболических путей, в которых участвуют
111 продукты исследуемых генов, методом анализа чрезмерной
112 репрезентативности (Over-representation analysis, ORA), для которого в среде
113 «RStudio», на языке программирования R был создан скрипт. Для его работы
114 использовались пакеты «DOSE» [12], «clusterProfiler» [11], «rWikiPathways»
115 [10]. В ходе ORA гены собирались в группы согласно метаболическому пути
116 или общей онтологии генов, в которых участвуют их продукты, затем
117 определялась статистическая значимость объединения той или иной группы
118 генов при помощи точного теста Фишера. Перечень возможных
119 метаболических путей был получен из баз данных KEGG (Kyoto Encyclopedia
120 of Genes and Genomes), Reactome, WikiPathways, а онтология генов из GO.db
121 (Gene Ontology data base). Результатом работы скрипта являлась таблица,
122 содержащая следующий перечень данных: идентификатор метаболического
123 пути, его краткое название, список генов, продукты которых входят в данный
124 путь, их количество, а также уровень значимости p . Выбирались
125 метаболические пути, связанные с гемопозом и имеющие $p < 0,05$.

126 3 Результаты и обсуждение

127 При макроскопическом изучении зон имплантации у животных всех
128 экспериментальных групп отсутствовали признаки острой воспалительной
129 реакции (выраженная гиперемии кровеносных сосудов и образование
130 экссудата в месте имплантации). На поверхности всех исследуемых
131 имплантатов (в контроле и опыте) в зоне нанесения донорского костного мозга
132 в 100 % случаев (4 из 4 в каждой группе) у мышей-реципиентов наблюдалось
133 образование ТП.

134 При гистологическом исследовании ТП и окружающих тканей не
135 наблюдалось расширения и гиперемии сосудов, лейкоцитарной инфильтрации
136 и некротических изменений тканей, что, свидетельствует об отсутствии
137 острой воспалительной реакции в зоне имплантации. В составе ТП
138 присутствовали участки пластинчатой костной ткани, формирующей
139 примитивное компактное и губчатое вещество кости. В полостях между
140 трабекулами губчатого вещества кости наблюдались участки красного
141 костного мозга (рис. 1).

142 При этом, у животных, получавших воду *per os* (группа Control), костная ткань
143 формировалась на поверхности имплантатов в 100% случаев, однако
144 содержала полости, заполненные красным костным мозгом (ККМ), только в
145 75% случаев. У животных, получавших ХК (группа CA_ig), тканевые
146 пластинки в 100% случаев содержали участки костной ткани и ККМ. Важно,
147 что пероральное назначение ХК в 2,88 раза увеличивало УП ККМ в сравнении
148 с контролем (Brunner-Munzel test statistic = 4.95, $p = 0.0026$) (рис. 2).

149 В ходе *in silico* прогнозирования оценки общей биологической активности ХК
150 получены значения активности (P_a) и неактивности (P_i) субстанции в
151 отношении различных молекул-мишеней. Значения P_a и P_i оценивают
152 вероятность принадлежности исследуемого соединения к классу активных
153 веществ, то есть структур, которые часто встречаются среди активных
154 соединений в обучающей выборке и к классу неактивных веществ, то есть
155 структур, характерных для неактивных молекул в обучающей выборке,
156 соответственно.

157 В ходе прогноза общей биоактивности ХК получили упорядоченных список
158 генов и оценок вероятностей P_a и P_i ; всего найдено 1168 генов. Для
159 последующей обработки выбрано 358 генов, для которых были справедливы
160 следующие условия: вероятность ХК быть активной в отношении прогноза
161 экспрессии гена $P_a > 0,5$; вероятность быть активной (P_a) больше вероятности
162 быть неактивной (P_i).

163 В ходе ORA был получен список метаболических путей, из которых пути и
164 онтологии генов, прямо ассоциированные с гемопоэзом и имеющие $p < 0,05$.
165 Таким образом было выделено несколько различных путей и онтологий,
166 образованных только генами из группы гиперэкспрессии, среди которых
167 выделяли пути регуляции лейкопоэза («*regulation of leukocyte differentiation*»),

168 лимфопоэза («*positive regulation of lymphocyte differentiation*»), эритропоэза и
169 метаболизма гемоглобина («*hematopoietic progenitor cell differentiation*»,
170 «*erythrocyte homeostasis*», «*heme metabolic process*»), и
171 противовоспалительные механизмы организма («*interleukin-4 and interleukin-*
172 *13 signaling*», «*interleukin-10 signaling*). Гены, составляющие эти пути,
173 объединялись в единый список с удалением повторяющихся наименований,
174 таким образом нами найдены целевые гены, экспрессия которых изменяется
175 при добавлении ХК в изучении гемопоэза. Из них (целевых генов) нами был
176 составлен «топ-лист», члены которого являются приоритетными для
177 последующего изучения реального влияния хелидоновой кислоты на
178 молекулярные механизмы гемопоэза (таб. 1).

179 4 Заключение

180 ХК при курсовом пероральном введении в малой дозе существенно усиливает
181 репаративное ремоделирование кроветворной ткани в тесте эктопического
182 остеогенеза. В связи с явным недостатком гемопоэзиндуцирующих средств,
183 обладающих регуляторным эффектом при пероральном назначении,
184 полученные результаты имеют как фундаментальное, так и практическое
185 значение.

186 Гемостимулирующий эффект субстанции прогностически значимо связан с
187 генами-регуляторами кроветворения по данным исследования *in silico*.
188 Следующим этапом является проверка реальных генов-мишеней и сигнальных
189 путей, реализующих влияние ХК на гемопоэз *in vitro*, *in vivo* и в клинике.

190 Финансирование

191 Исследование выполнено в рамках реализации Государственного задания по
192 проекту № FZWM-2024-0012.

193 Публикация размещена при участии Балтийского федерального университета
194 им. И. Канта.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Список приоритетных генов-кандидатов для экспериментальной проверки молекулярных путей влияния хелидоновой кислоты на гемопоэз.

Table 1. List of priority target genes for experimental verification of molecular pathways of the effect of chelidonic acid on hematopoiesis.

<i>Ген</i> <i>Gene</i>	<i>Продукт гена</i> <i>Gene product</i>	<i>Тип регуляции</i> <i>Type of regulation</i>	<i>Влияние на гемопоэз</i> <i>Effect on hematopoiesis</i>	<i>Источник</i> <i>Reference</i>
GATA1	ГАТА-связывающий белок 1 <i>GATA Binding Protein 1</i>	Up	Считается “главным” фактором транскрипции эритропоэза, регулирует большинство процессов во созревания предшественников. <i>It is considered the “main” factor of erythropoiesis transcription, regulates most processes during the maturation of precursors.</i>	KEGG, GO.db, WikiPathways
CITED2	Трансактиватор, взаимодействующий с Cbp/P300 с богатым Glu/Asp Карбоксиконцевым доменом 2 <i>Cbp/P300 Interacting Transactivator With Glu/Asp Rich</i>	Up	Транскрипционный коактиватор транскрипционного комплекса. Действует как мост, связывающий другие факторы транскрипции, участвуя в поддержания ГСК.	KEGG, GO.db, WikiPathways, Reactome

	<i>Carboxy-Terminal Domain 2</i>		<i>Transcriptional coactivator of the transcription complex. It acts as a bridge linking other transcription factors, participating in the maintenance of HSC.</i>	
SFRP1	Секретируемый белок, связанный с завитками, 1 <i>Secreted Frizzled Related Protein 1</i>	Up	Ингибирует транслокацию β -катенина в ядро (канонической передачи сигналов WNT), регулируя дифференцировку и самоподдержание ГСК (предотвращает истощение). <i>Inhibits the translocation of β-catenin into the nucleus (canonical WNT signaling), regulating the differentiation and self-maintenance of HSCs (prevents depletion).</i>	GO.db, WikiPathways, Reactome
EP300	Гистонацетилтрансфераза P300 <i>E1A Binding Protein P300</i>	Up	Клеточный коактиватор транскрипции, ацетилирует гистоновые и негистоновые белки, тем самым модулирует связывание ДНК с транскрипционными	KEGG, GO.db, WikiPathways, Reactome

			<p>ми факторами. Играет важную роль в лимфоидной и миелоидной дифференцировке.</p> <p><i>A cellular transcription coactivator, acetylates histone and non-histone proteins, thereby modulating DNA binding to transcription factors. It plays an important role in lymphoid and myeloid differentiation.</i></p>	
LGALS9	<p>Галектин 9</p> <p><i>Galectin 9</i></p>	Up	<p>Обильно экспрессируется в остеогенных нишах, необходим для межклеточных контактов в эритропоэзе, лимфопоэзе и миелопоэзе.</p> <p><i>It is abundantly expressed in osteogenic niches, is necessary for intercellular contacts in erythropoiesis, lymphopoiesis and myelopoiesis.</i></p>	KEGG, GO.db
VNN1	<p>Ванин 1</p> <p><i>Vanin 1</i></p>	Up	<p>Молекула клеточной адгезии, экспрессируемая периваскулярными</p>	KEGG, GO.db,

			<p>клетками, участвует в регуляции хоминга предшественников Т-лимфоцитов из ККМ в тимус.</p> <p><i>The cell adhesion molecule expressed by perivascular cells is involved in the regulation of the homing of T-lymphocyte precursors from the RBM to the thymus.</i></p>	<p>WikiPathways, Reactome</p>
IL10RB	<p>Бета-субъединица рецептора интерлейкина 10</p> <p><i>Interleukin 10 Receptor Subunit Beta</i></p>	Up	<p>Вспомогательная цепь, необходимая для активного комплекса IL-10R, лиганд которого (IL-10) участвует в защите предшественников миелопоэза во время воспаления, тем самым обеспечивая устойчивость популяции.</p> <p><i>An auxiliary chain required for the active IL-10R complex, the ligand of which (IL-10) participates in the protection of myelopoiesis precursors during inflammation, thereby ensuring the stability of the population.</i></p>	<p>KEGG, GO.db, WikiPathways</p>

RARA	<p>Альфа-рецептор ретиновой кислоты</p> <p><i>Retinoic Acid Receptor Alpha</i></p>	Up	<p>Ядерный рецептор регулирует транскрипцию лигандзависимым образом. Усиливает конечное созревание коммитированных предшественников, но тормозит дифференцировку ранних предшественников гранулоцитов и моноцитов.</p> <p><i>The nuclear receptor regulates transcription of ligands in a dependent manner. Enhances the final maturation of committed precursors, but inhibits the differentiation of early granulocyte and monocyte precursors.</i></p>	GO.db, WikiPathways
CD83	<p>Антиген CD83</p> <p><i>CD83 Antigen</i></p>	Up	<p>Является членом суперсемейства генов Ig, важным маркером для определения активированных дендритных клеток человека. По современным представлениям может экспрессироваться на Т-лимфоцитах,</p>	KEGG, GO.db, Reactome

			<p>определяя прогноз в клинической аллопластике.</p> <p><i>It is a member of the Ig gene superfamily, an important marker for determining activated human dendritic cells. According to modern concepts, it can be expressed on T-lymphocytes, determining the prognosis in clinical alloplasty.</i></p>	
НМОХ1	<p>Гемооксигеназа 1</p> <p><i>Heme Oxygenase 1</i></p>	Up	<p>Фермент, участвующий в катаболизме гема.</p> <p>Участвует в поддержание ГСК ниши и регулирует дифференцировку предшественников в зрелые клетки крови.</p> <p><i>An enzyme involved in heme catabolism. Participates in the maintenance of the HSC niche and regulates the differentiation of precursors into mature blood cells.</i></p>	GO.db, WikiPathways

РИСУНКИ

Рисунок 1. Срез эктопической кости с образовавшимся костным мозгом внутри (А – Control, В – CA_{ig}). Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение $\times 50$.

Figure 1. Section of ectopic bone with formed bone marrow inside (A – Control, B – CA_{ig}). Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 50$.

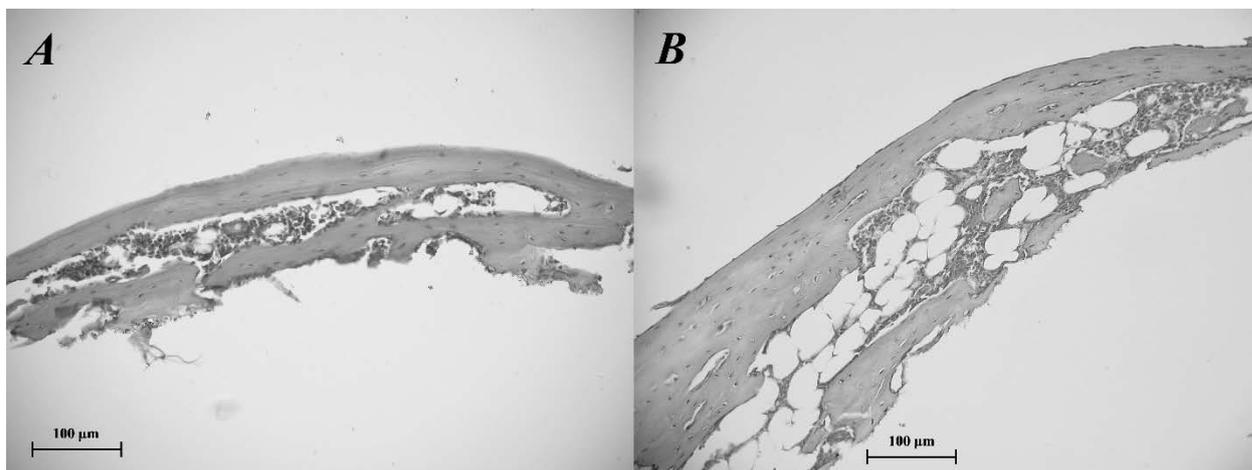
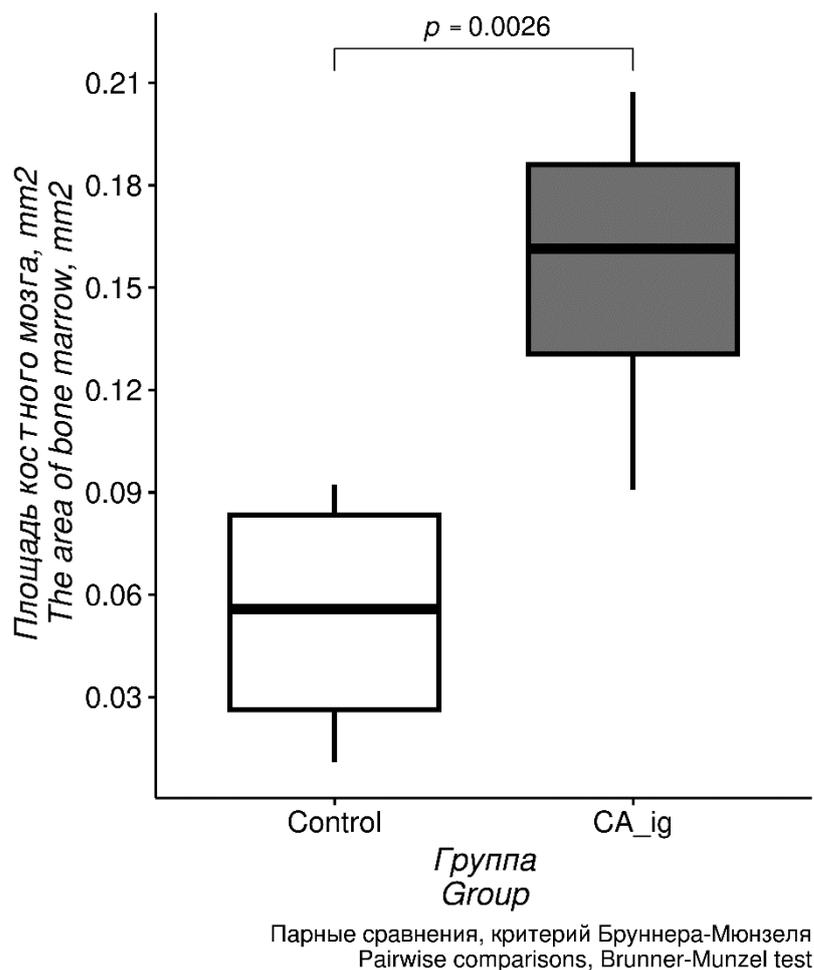


Рисунок 2. График сравнения удельной площади костного мозга в исследуемых группах.

Figure 2. Graph comparing the normalized bone marrow areas in the study groups.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Хлусов Игорь Альбертович – ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;

адрес: 634050, Россия, г. Томск, ул. Мосоквский тракт 2 стр.7;

телефон: 8(913)813-14-00;

e-mail: khlusov.ia@ssmu.ru

Igor A. Khlusov – Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

address: 2/7 Moskovskii Trakt, Tomsk, 634050 Russian Federation;

telephone: 8(913)813-14-00;

e-mail: khlusov.ia@ssmu.ru

Блок 2. Информация об авторах

Насибов Т. Ф. – сотрудник лаборатории клеточных и микрофлюидных технологий ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия;

Nasibov T. F. – Laboratory Assistant, Laboratory of Cellular and Microfluidic Technologies, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

Горохова А. В. – сотрудник лаборатории клеточных и микрофлюидных технологий ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия;

Gorokhova A. V. – Laboratory Assistant, Laboratory of Cellular and Microfluidic Technologies, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Порохова Е. Д. – ассистент кафедры морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия;

Porokhova E. D. – Assistant, Department of morphology and general pathology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

Старосветская А. А. – студент медико-биологического факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия;

Starosvetskaya A. A. – student of the faculty of medicine and biology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

Бариев У. А. – студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия;

Bariev U. A. – student of the faculty of medicine, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

Носов В. Е. – лаборант кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия;

Nosov V. E. – Laboratory Assistant, Department of Normal Physiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

Литвинова Л. С. – д.м.н., директор Центра иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», г. Калининград, Россия;

Litvinova L. S. – PhD, MD (Medicine), Director, Center for Immunology and Cellular Biotechnologies, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation;

Авдеева Е. Ю. – д.фарм.н., научный сотрудник лаборатории клеточных и микрофлюидных технологий ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия;

Avdeeva E. Yu. – PhD, MD (Pharmaceutical), Research Associate, Laboratory of Cellular and Microfluidic Technologies, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

Белюсов М. В. – д.фарм.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных и микрофлюидных технологий ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия;

Belousov M. V. – PhD, MD (Pharmaceutical), Leading Research Associate, Laboratory of Cellular and Microfluidic Technologies, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

Хлусов И. А. – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клеточных и микрофлюидных технологий ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия

Khlusov I. A. – PhD, MD (Medicine), Chief, Laboratory of Cellular and Microfluidic Technologies, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Блок 3. Метаданные статьи

МОДЕЛИРОВАНИЕ IN SITU И IN SILICO ГЕМОПОЭЗИНДУЦИРУЮЩЕГО
ВЛИЯНИЯ ХЕЛИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ

IN SITU AND IN SILICO MODELING OF THE HEMATOPOIESIS-INDUCING
EFFECT OF CHELIDONIC ACID

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ГЕМОПОЭЗИНДУЦИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ХЕЛИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ

THE HEMATOPOIESIS-INDUCING EFFECT OF CHELIDONIC ACID

Ключевые слова: мыши, эктопический тест, площадь костного мозга, гены-мишени, сигнальные пути, прогнозирование.

Keywords: mice, ectopic test, bone marrow area, target genes, signaling pathways, prediction.

Объединенный иммунологический форум 2024.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 1,

Количество рисунков – 2.

30.03.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Мирошниченко Л. А., Полякова Т. Ю., Авдеева Е. Ю., и др. Хелидоновая кислота и ее дериваты: общий спектр биологической активности и остеогенные свойства. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2022, Т. 11, №4, С.60–71. doi: 10.33380/2305-2066-2022-11-4-60-71	Miroshnichenko L.A., Polyakova T. U., Avdeeva E. YU., et al. Helidonovaya kislota i ee derivaty: obshchij spektr biologicheskoy aktivnosti i osteogennye svojstva. Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv. 2022, vol.11, no.4, pp. 60–71. doi: 10.33380/2305-2066-2022-11-4-60-71	doi: 10.33380/2305-2066-2022-11-4-60-71

2	[Электронный ресурс] / Brunner-Munzel Test // CRAN. URL: https://search.rproject.org/CRAN/refmans/brunnermunzel/html/00Index.html [дата обращения: 22.02.2024]	[Electronic resource] / Brunner-Munzel Test // CRAN. Available from: https://search.rproject.org/CRAN/refmans/brunnermunzel/html/00Index.html [Accessed 22 February 2024]	https://search.rproject.org/CRAN/refmans/brunnermunzel/html/00Index.html
3	Avdeeva E., Porokhova E., Khlusov I., et al. Calcium Chelidonate: Semi-Synthesis, Crystallography, and Osteoinductive Activity In Vitro and In Vivo. <i>Pharmaceuticals (Basel)</i> . 2021 vol.14, no.6, pp.579. Published 2021 Jun 17. doi:10.3390/ph14060579		doi:10.3390/ph14060579
4	Avdeeva E., Shults E., Rybalova T., Reshetov Y., Porokhova E., Sukhodolo I., Litvinova L., Shupletsova V.,		doi:10.3390/biom9050189

	Khaziakhmatova O., Khlusov I., Guryev A. Belousov M.. Chelidonic Acid and Its Derivatives from Saussurea Controversa: Isolation, Structural Elucidation and Influence on the Osteogenic Differentiation of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells In Vitro. Biomolecules. 2019, vol.9, no.5, pp.189. Published 2019 May 16. doi:10.3390/biom9050189		
5	Chan C.K., Chen C.C., Luppen C.A., Kim J.B., DeBoer A.T., Wei K., Helms J.A., Kuo C.J., Kraft D.L., Weissman I.L.. Endochondral ossification is required for haematopoietic stem-cell niche formation. Nature. 2009 vol. 457, no. 7228, pp.490-4. doi: 10.1038/nature07547		doi: 10.1038/nature07547.
6	Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V.. Prediction of the biological activity spectra of organic		doi: 10.1007/s10593-014-1496-1

	compounds using the PASS online web resource. Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2014, vol.50, no.3, pp. 444-457. doi: 10.1007/s10593-014-1496-1		
7	Korkmaz S, Göksülük D, Zararsiz G. MVN: An R package for assessing multivariate normality. R JOURNAL 2014, vol.6, no.2.		https://mirror-hk.koddos.net/CRAN/web/packages/MVN/vignettes/MVN.html
8	Lagunin A, Ivanov S, Rudik A, Filimonov D, Poroikov V. DIGEP-Pred: web service for in silico prediction of drug-induced gene expression profiles based on structural formula. Bioinformatics. 2013, vol. 29, no.16, pp. 2062-2063. doi:10.1093/bioinformatics/btt322		doi:10.1093/bioinformatics/btt322
9	Scott M.A., Levi B., Askarinam A., Nguyen A., Rackohn T., Ting K., Soo C. James A.W.. Brief review of models of ectopic bone formation. Stem Cells Dev. 2012, vol.21, no.5, pp. 655-667. doi:10.1089/scd.2011.0517		doi:10.1089/scd.2011.0517

10	Slenter, D. N., Kutmon, M., Hanspers, K., Riutta, A., Windsor, J., Nunes, N., Mélius, J., Cirillo, E., Coort, S. L., Digles, D., Ehrhart, F., Giesbertz, P., Kalafati, M., Martens, M., Miller, R., Nishida, K., Rieswijk, L., Waagmeester, A., Eijssen, L. M. T., Evelo, C. T., Willighagen, E. L.. WikiPathways: a multifaceted pathway database bridging metabolomics to other omics research. <i>Nucleic Acids Res.</i> 2018, vol.46 no. D1, pp. D661-D667. doi:10.1093/nar/gkx1064		doi:10.1093/nar/gkx1064
11	Wu, T., Hu, E., Xu, S., Chen, M., Guo, P., Dai, Z., Feng, T., Zhou, L., Tang, W., Zhan, L., Fu, X., Liu, S., Bo, X., Yu, G.. clusterProfiler 4.0: A universal enrichment tool for interpreting omics data. <i>Innovation (Camb).</i> 2021, vol. 2, no. 3, pp.100141. Published 2021 Jul 1. doi:10.1016/j.xinn.2021.100141		doi:10.1016/j.xinn.2021.100141
12	Yu G., Wang L.G., Yan G.R., He Q.Y.. DOSE: an R/Bioconductor package for		doi:10.1093/bioinformatics/btu684

	disease ontology semantic and enrichment analysis. <i>Bioinformatics</i> . 2015, vol. 31, no.4, pp. 608-609. doi:10.1093/bioinformatics/btu684		
13	Yurova K.A., Khaziakhmatova O.G., Melashchenko E.S., Malashchenko V.V., Shunkin E.O., Shupletsova V.V., Ivanov P.A., Khlusov I.A., Litvinova L.S.. Cellular and Molecular Basis of Osteoblastic and Vascular Niches in the Processes of Hematopoiesis and Bone Remodeling (A Short Review of Modern Views). <i>Curr Pharm Des</i> . 2019, vol.25, no.6, pp. 663-669. doi:10.2174/1381612825666190329153626		doi:10.2174/1381612825666190329153626