Сведения об авторах:

Сирак Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии;
тел.: (8652)350551; e-mail: sergejsirak@yandex.ru

Щетинин Евгений Вячеславович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой патологической физиологии;
тел.: (8652)352684; e-mail: ev.cliph@rambler.ru

Кобылкина Татьяна Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии;
тел.: (8652)350551; e-mail: sergejsirak@yandex.ru

Вафияди Марина Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии;
тел.: (8652)352684; e-mail: patphysiology@stgmu.ru

Быкова Наталья Ильинична, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской стоматологии,
ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии; тел.: 88612683684; e-mail: kafedradetstom@ksma.ru

© Коллектив авторов, 2017

УДК 576.54.085.23:611.085

DOI – <http://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12023>

ISSN – 2073-8137

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК МАКАК-РЕЗУСОВ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ

Е. А. Губарева¹, Е. В. Кувейда¹, А. С. Сотниченко¹, И. В. Гилевич¹,
И. С. Гуменюк¹, Р. З. Накохов¹, Д. Д. Карал-оглы², С. В. Орлов²

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

² Научно-исследовательский институт медицинской приматологии,
Сочи-Адлер, Россия

PROSPECTS OF MACACAMULATTA'S MESENCHYMAL MULTIPOTENT STROMAL CELLS USAGE FOR TISSUE-ENGINEERED SCAFFOLDS CREATION

Gubareva E. A.¹, Kuevda E. V.¹, Sotnichenko A. S.¹, Gilevich I. V.¹,
Gumenyuk I. S.¹, Nakohov R. Z.¹, Karal-ogly D. D.², Orlov S. V.²

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

² Research Institute of Medical Primatology, Sochi-Adler, Russia

Тканевая инженерия может стать альтернативным способом лечения и фокусируется на восстановлении, замене и регенерации клеток, тканей и органов с нарушенными функциями. Одной из задач регенеративной медицины является выбор клеточной линии для рецеллюляризации биологических или синтетических каркасов. Для статической рецеллюляризации или даже рецеллюляризации целого органа можно использовать мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) с последующей оценкой их метаболической активности и жизнеспособности. Популяция ММСК, полученная из костного мозга приматов *Macaca mulatta*, дифференцируется в адипогенном, хондрогенном и остеогенном направлении и характеризуется иммунофенотипом CD73+/CD90+/CD105+/CD45–/CD34–, что очень важно для определения клеточной принадлежности и дальнейшего использования клеток для рецеллюляризации. Рецеллюляризация легких, диафрагмы и пищевода приматов выполнена статическим способом для последующей оценки цитотоксических свойств полученных каркасов, что является важнейшим критерием их качества.

Ключевые слова: тканевая инженерия, легкие, диафрагма, пищевод, рецеллюляризация, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки

Tissue engineering may become an alternative way of treatment being focused on restoration, replacement and regeneration of damaged cells, tissues and organs. One of the problems of regenerative medicine is the choice of the cellular line for a recellularization of biological or synthetic scaffolds. For a static recellularization or even a recellularization of a whole organ it is possible to use the mesenchymal multipotent stromal cells (MMSC) with the subsequent evaluation of their metabolic activity and viability. The population of MMSCs obtained from bone marrow of *Macaca mulatta* primates is differentiated in adipogenic, chondrogenic and osteogenic directions and is characterized by CD73+/CD90+/CD105+/CD45–/CD34– immunophenotype that is very important for cells specificity identification and further use of cells for recellularization. Recellularization of primate's lungs, diaphragm and oesophagus is executed in the static way with the subsequent evaluation of cytotoxic properties of the obtained scaffolds.

Keywords: tissue engineering, lungs, diaphragm, oesophagus, recellularization, mesenchymal stem cells

Методы регенеративной медицины активно используются для решения проблем, с которыми крайне трудно справиться альтернативными способами лечения, даже при условии выполнения успешной трансплантации. Немаловажную роль играет применение аутологичных клеток реципиента при создании тканеинженерных конструкций и использовании клеточной терапии, что полностью исключает потребность в иммуносупрессивной терапии и рассматривается как перспективный метод лечения многих заболеваний [4]. Способность к направленной дифференцировке, самообновлению и низкая иммуногенность, а также безопасность ММСК позволяют считать их перспективным клеточным ресурсом для создания биоинженерных конструкций [5].

Применению мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) в клинической практике должно предшествовать изучение поведения культуры в условиях *in vitro*, с использованием клеток, полученных от мелких и крупных лабораторных животных. В частности, необходимо оценить способность их адгезии к пластику, провести иммунофенотипический анализ, а также оценку дифференцировочного потенциала полученных культур ММСК. При успешной дифференцировке ММСК в три клеточные линии (адипоциты, хондроциты и остеобласты) и экспрессии характерных клеточных CD-маркеров возможно говорить о принадлежности культуры клеток к ММСК [12]. Таким образом, перед применением клеток для рецеллюляризации тканеинженерных конструкций, полученных методом децеллюляризации, и оценкой их токсичности и биосовместимости *in vitro* необходимо убедиться в принадлежности получаемой культуры к ММСК. Вышеперечисленные критерии используются применительно к культуре клеток, полученных от человека, однако отсутствие четких параметров характеристики животных клеток диктует необходимость предварительного типирования ММСК приматов для осуществления контроля качества используемого материала [8, 9, 11].

Материал и методы. Аспирация костного мозга

Аспирацию костного мозга проводили у обезьян-самцов *Macaca mulatta* после транквилизации ксилазином гидрохлоридом (20 мг/мл) и зоветилом (0,05 мл/кг). Аспирацию костного мозга выполняли из головки плечевой кости в объеме 1 мл и помещали в пробирки с гепарином (100 ЕД на 1 мл пунктата). Все манипуляции осуществляли после одобрения протоколов исследования локальным этическим комитетом. Супернатант отбирали после отстаивания суспензии клеток в течение 24 часов при +4–8 °С, клетки отмывали в среде RPMI 1640 (ПанЭко, Россия), центрифугировали при 1200 об/мин 20 минут и ресуспендировали в ростовой среде, состоявшей из среды RPMI 1640 с добавлением раствора антибиотиков, 2 мМ L-глутамина, 20 % бычьей эмбриональной сыворотки, 0,5 % концентрированного раствора витаминов и 0,5 % концентрированного раствора аминокислот (все – Sigma, Англия). Клетки переносили во флаконы 25 см² (COSTAR, США) и помещали в CO₂-инкубатор. После появления сплошного монослоя культуру пассировали в соотношении 1:2 или 1:3 в зависимости от количества клеток во флаконе. Клетки снимали с пластика с использованием трипсина-ЭДТА и транспортировали в лабораторию фундаментальных исследований в области регенеративной медицины в специальной среде HypoThermosoIFRS (BioLifeSolutions, США) при по-

стоянной температуре +4 °С по стандартному протоколу фирмы-изготовителя.

Иммунофенотипирование ММСК

Иммунофенотипирование культуры ММСК проводили на проточном цитофлуориметре EpicsXL-MCL («BeckmanCoulter», США) с аргоновым лазером с длиной волны 488 нм с использованием антител к CD90, CD105, CD73, CD45, CD34, производства BD, США, конъюгированных с PE, FITC. Суспензию клеток инкубировали с антителами в течение 20 мин при 37 °С в темном месте.

Культивирование ММСК

Транспортную среду удаляли центрифугированием, осадок ресуспендировали в среде DMEM, дополненной 10 % фетальной бычьей сывороткой, 1 % раствором антибиотика, содержащего пенициллин и стрептомицин (все – Gibco, Life Technologies, США). При достижении клетками 70–80 % конфлюэнтности культуру пассировали по стандартной методике до 2 пассажа. Микрофотосъемку культур клеток для характеристики формы и адгезивной способности клеток выполняли с использованием инвертированного микроскопа Olympus IX 51 (Япония).

Индукция адипогенной дифференцировки ММСК

Стимуляцию адипогенной дифференцировки *in vitro* начинали на 2 пассаже в 6-луночном планшете с использованием набора StemPro® Adipogenesis Differentiation Kit (Gibco, Life Technologies, США) с контролем спонтанной дифференцировки (культивирование клеток в стандартной среде DMEM без факторов индукции). Через 7 дней клетки фиксировали в 4 % забуференном формалине в течение 30 мин, промывали дистиллированной водой, окрашивали рабочим раствором OilRed O (30 мг/мл в 60 % растворе изопропанола). Эффективность адипогенной дифференцировки определяли по количеству клеток с окрашенными липидными включениями к общему количеству клеток.

Индукция хондрогенной дифференцировки ММСК

Направленная хондрогенная дифференцировка выполнялась по тому же принципу, что и индукция адипогенеза ММСК на 2 пассаже. При этом использовался набор StemPro® Chondrogenesis Differentiation Kit, продолжительность культивирования клеток составила 14 дней. По окончании стимуляции фиксации опытных и контрольных образцов клеток осуществляли в 4 % забуференном формалине в течение 30 мин. Окрашивание проводили рабочим раствором толуидинового синего для детекции мукополисахаридов. Эффективность проведенной дифференцировки определяли по интенсивности окрашивания.

Индукция остеогенной дифференцировки ММСК

Для направленной остеогенной дифференцировки использовали ММСК 2 пассажа и набор реагентов StemPro® OsteogenesisDifferentiationKit. По истечении 21 дня культивирования клетки фиксировали в 4 % забуференном формалине в течение 30 мин. Кальцификацию определяли качественно при окрашивании ализаринным красным. Снижение дифференцировочного потенциала в процессе культивирования ММСК в связи с увеличением числа пассажей демонстрировали в эксперименте с направленной дифференцировкой клеток более поздних пассажей (20 пассаж).

Децеллюляризация легких, диафрагмы и пищевода

Эксплантация органов (легкие, диафрагма, пищевод) проведена у 3 самцов макак-резусов (*Macaca mulatta*) при соблюдении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных (протокол локального этического комитета № 30/1). Материал получали в условиях операционной на базе НИИ

медицинской приматологии РАМН (Сочи, Россия). Затем органы помещали в охлажденный раствор PBS при температуре +4 °C и транспортировали в лабораторию фундаментальных исследований в области регенеративной медицины. Время доставки при этом составило не более 24 часов. В зависимости от протоколов децеллюляризации, специфичных для каждого органа, проводили подготовку к последующему воздействию растворами детергентов. Так, пищевод в стерильных условиях канюлировали пластиковыми катетерами, фиксировали к перистальтическому насосу посредством соединительных трубок и помещали в специализированный биореактор ORCA (Harvard Apparatus, США). Для децеллюляризации пищевода был использован детергент-энзиматический метод, включающий 2 цикла обработки (деионизированная вода – 1 час; дезоксихолат натрия 4 % + 2 мМ раствор ЭДТА (все – Sigma-Aldrich, США) – 1 час; PBS – 10 мин; бычья панкреатическая ДНКазы-I 2000 ЕД, разведенная в 200 мл PBS – 1 час. Заключительный этап децеллюляризации заключался в перфузии раствором PBS в течение 18 часов [1]. Диафрагму очищали от соединительных тканей и помещали на ротирующую платформу. В течение 48 часов проводили децеллюляризацию растворами детергентов и энзимов по модифицированному протоколу [2]. Децеллюляризацию легких макак-резусов проводили по авторскому протоколу последовательной перфузией 2 % водным раствором дезоксихолата натрия, 0,1 % раствором Тритона X-100, бычьей панкреатической ДНКазой-I 2000 ЕД через трахею с естественным оттоком через легочную паренхиму [3].

Рецеллюляризация полученных биологических каркасов с оценкой цитотоксических свойств

Статичное засеивание ацеллюлярных матриц легких, диафрагмы и пищевода выполнялось после трехкратной обработки каркасов раствором PBS, содержащим антибиотик – антимикотик и однократной обработки культуральной средой DMEM. Для рецеллюляризации были использованы образцы диаметром 8 мм. Засеивание проводили в 48-луночных планшетах путем нанесения клеток в количестве 80000 на каркасы при помощи пипетера. Для оценки метаболической активности клеток и цитотоксичности каркаса выполняли ХТТ-тест (Biological Industries, Израиль) по стандартному протоколу фирмы-изготовителя после 72 часов культивирования типированных ранее клеток.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных осуществляли методами вариационной статистики с использованием программного обеспечения GraphPadPrism version 6.04. (источник www.graphpad.com). Полученные результаты выражали в виде средних значений (M) и ошибки среднего (m).

Результаты и обсуждение. В процессе культивирования клетки прикреплялись к пластику, уплотнились и расплывались. Все неприкрепившиеся клетки удалялись при смене культуральной среды. Эффективность прошедшей дифференцировки в три клеточные линии оценивали качественно в сравнении с контрольными образцами, не подвергавшимися воздействию индуцированных сред. При культивировании в адипогенной среде в течение 7 суток в культуре MMCK выявляли клетки округлой формы с вакуолями, содержащими нейтральные липиды, позитивно окрашивавшиеся OilRed O (рис. 1, а). После индукции средой, содержащей хондрогенные ростовые факторы, в течение 14 дней продукция мукополисахаридов MMCK значительно повышалась, что подтверждалось

интенсивным фиолетовым окрашиванием клеточных включений, содержащихся в лакуноподобных структурах внутри клеток. Это позволило сделать вывод об успешной хондрогенной дифференцировке (рис. 1, б). Через 21 день остеогенной индукции внеклеточный матрикс интенсивно окрашивался ализариновым красным, подтверждая дифференцировку (рис. 1, в).

Рис. 1. Направленная дифференцировка культуры MMCK 2 пассажа: а – адипогенная дифференцировка, окрашивание OilRed O; б – хондрогенная дифференцировка, окрашивание толуидиновым синим; в – остеогенная дифференцировка, окрашивание ализариновым красным; г – контрольная культура, фазовый контраст. Увеличение x400

Способность к дифференцировке резко снижалась с увеличением числа пассажей, что отмечали качественно при световой микроскопии после проведения индуцированной дифференцировки клеток 20 пассажей по протоколам, идентичным примененным для направленной клеточной дифференцировки на втором пассаже.

Типирование клеточной линии производили непосредственно после выделения клеток из костного мозга, а также по завершении 2 и 6 циклов культивирования. Согласно литературным данным [10], на поздних пассажах возможно изменение иммунофенотипа клеток (экспрессия CD90 снижается до 10–15 % к 10 пассажу, в то время как на первых пассажах она составляет 90–100 %). С целью проверки этих данных для MMCK макак-резусов, мы провели иммунофенотипирование клеток на ранних (2) и более поздних (6) пассажах. Было установлено, что экспрессия маркеров CD90+, CD105+, CD73+ не снижалась в процессе культивирования. Эти результаты полностью соответствуют данным, представленным в работе [6]. В то же время количество CD45- и CD34- клеток на раннем пассаже снижалось очень значительно, но затем происходило их увеличение, хотя оно и не достигало исходных (нативный костный мозг – КМ) значений (табл.). Указанные качественные характеристики и способность к индуцированной дифференцировке являются признаком принадлежности клеточной популяции к MMCK по определенным Комитетом по стволовым клеткам Международного общества клеточной терапии параметрам: 1) адгезия к культуральному пластику и фибробластоподобная морфология; 2) способность дифференцироваться в трех направлениях – адипогенном, хондрогенном и остеогенном; 3) специфический иммунофенотип (экспрессия CD73, CD90, CD105 и отсутствие экспрессии CD34, CD45) на ранних пассажах [6]. Указанные критерии

были разработаны для человеческих ММСК, однако отсутствие подобных параметров оценки для клеток животных позволяет нам воспользоваться ими для осуществления контроля качества клеточного материала при рецеллюляризации каркасов. Гистологическое исследование результатов статичного ресидинга децеллюляризованного пищевода

типированными ранее ММСК показало, что клетки прикрепилась к поверхности каркаса без миграции в толщу матрикса. Метаболическую активность клеток, способность указанных клеток пролиферировать на каркасах и отсутствие цитотоксических свойств использованных биологических каркасов подтвердили результатами ХТТ-тестов (рис. 2).

Таблица

Иммунофенотипическая характеристика ММСК макак-резусов

Образец	Характеристика культуры	Результаты				
		CD45 ⁺ Lot: 3095590	CD90 ⁺ Lot: 2296945	CD34 ⁺ Lot: 3277660	CD105 ⁺ Lot: 31516310	CD73 ⁺ Lot: 2237759
1	Нативный КМ	32,5	51,7	30	49,3	55,6
	2 пассаж	4	88,1	3	90	Не типировали
	6 пассаж	15,3	55,0	12	60	77,6
2	Нативный КМ	52	54,6	26,4	55,4	56,1
	2 пассаж	4	89	2,4	87	Не типировали
	6 пассаж	11,1	61	10	72	72
3	Нативный КМ	28,6	52,6	25,5	54,6	57,1
	2 пассаж	3	90	4	88,8	Не типировали
	6 пассаж	12	70	7	80	69

Рис. 2. Результаты оценки метаболической активности клеток на каркасах легких (а) и диафрагмы (б). Клетки жизнеспособны и пролиферируют на каркасах после 72 часов культивирования ($p < 0,05$)

Заключение. Одним из ключевых вопросов в решении проблем регенеративной медицины с применением тканеинженерного подхода является обоснованность выбора клеточной составляющей биологического трансплантата для замещения дефектов. В современной литературе большое внимание уделяется использованию ММСК костномозгового происхождения, что связано с их безопасностью и доступностью эксплантации из тканевого источника. Полученные клетки являются прекрасной моделью для статичной рецеллюляризации биологических каркасов и оценки биосовместимости и токсичности каркасов, их способности поддерживать адгезию, кле-

точный рост, пролиферацию и способность к дифференцировке.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда для проведения фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований международными научными группами (номер проекта 14-45-00018 от 15.10.2014) и государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации (от 28.01.2015, ч. 1, раздел 1) «Разработка экспериментальных образцов тканеинженерных конструкций на основе децеллюляризованных матриц для применения в регенеративной медицине».

Литература

- Губарева, Е. А. Перспективы использования электронного парамагнитного резонанса (ЭПР-спектроскопии) для оценки интенсивности свободнорадикальных процессов при создании тканеинженерных конструкций пищевода и диафрагмы / Е. А. Губарева, Е. В. Куевда, А. А. Басов [и др.] // Гены и клетки. – 2015. – № 10 (3). – С. 33–38.
- Губарева, Е. А. Иммуноморфологическая характеристика децеллюляризованного пищевода низшего примата / Е. А. Губарева, А. С. Сотниченко, Е. В. Ку-

евда [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 780.

- Куевда, Е. В. Децеллюляризация легких низших приматов: оптимизация протокола / Е. В. Куевда, Е. А. Губарева, А. С. Сотниченко [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 8 (2). – С. 244–248.
- Лыков, А. П. Влияние секреторных факторов эндотелиальных клеток на пролиферативную и миграционную способность мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток человека / А. П. Лыков,

- Н. А. Бондаренко, Л. В. Сахно [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4 (2). – С. 296–301.
5. Роговская, Е. Ю. Пролиферативно-дифференцировочный потенциал мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани при культивировании в присутствии тромбоцитарного лизата / Е. Ю. Роговская, Е. Б. Ревенко, Ю. А. Петренко, А. Ю. Петренко // Гены и клетки. – 2014. – № 9 (2). – С. 63–67.
6. Шахпазян, Н. К. Мезенхимальные стволовые клетки различных тканей человека: биологические свойства, оценка качества безопасности для клинического применения / Н. К. Шахпазян, Т. А. Астрелина, М. В. Яковлева // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2012. – № VII (1). – С. 23–33.
7. Dominici, M. Minimal criteria for defining multipotentmesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement / M. Dominici, K. Le Blanc, I. Mueller [et al.] // Cytotherapy. – 2006. – № 8 (4). – P. 315–317.
8. Izadpnah, R. Characterization of multipotent mesenchymal stem cells from the bone marrow of Rhesus Macaques / R. Izadpnah, T. Joswig, F. Tsien [et al.] // Stem Cells and Development. – 2005. – № 14. – P. 440–451.
9. Izadpnah, R. Biologic properties of mesenchymal stem cells derived from bone marrow and adipose tissue / R. Izadpnah, C. Trygg, B. Patel [et al.] // Journal of Cellular Biochemistry. – 2006. – № 99. – P. 1285–1297.
10. Li, N. Genetically transforming human mesenchymal stem cells to sarcomas: changes in cellular phenotype and multilineage differentiation potential / N. Li, R. Yang, W. Zhang [et al.] // Cancer. – 2009. – № 115 (20). – P. 4795–4806.
11. Moghadasali, R. Intra-renal arterial injection of autologous bone marrow mesenchymal stromal cells ameliorates cisplatin-induced acute kidney injury in rhesus *Macaque mulatta* monkey model / R. Moghadasali, M. Azarnia, M. Hajinasrollah [et al.] // Cytotherapy. – 2014. – № 16 (6). – P. 734–749.
12. Pittenger, M. F. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells / M. F. Pittenger, A. M. Mackay, S. C. Beck [et al.] // Science. – 1999. – № 284. – P. 143–147.

Referenses

1. Gubareva E. A., Kuevda E. V., Basov A. A., Sotnichenko A. S., Dzhimak S. S., Bolotin S. N., Danilenko K. A., Gumenyuk I. S., Markushin V. A., Porhanov V. A., Macchiarini P. *Geny i Kletki. – Genes and Cells*. 2015;10(3):33-38.
2. Gubareva E. A., Sotnichenko A. S., Kuevda E. V., S'okvist S. D., Torres N. F., Orlov S. V., Gilevich I. V., Gumenyuk I. S., Porhanov V. A., Macchiarini P. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – Modern problems of science and education*. 2015;2(2):780.
3. Kuevda E. V., Gubareva E. A., Sotnichenko A. S., Gilevich I. V., Gumenyuk I. S., Sharkova T. V., Karalovsky D. D., Orlov S. V., Macchiarini P. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. – International journal of applied investigation and fundamental research*. 2015;8(2):244-248.
4. Lykov A. P., Bondarenko N. A., Sahn L. V., Shevela E. Ya., Poveshchenko O. V., Kim I. I., Nikonorova Yu. V., Kononov V. I. *Fundamental'nye issledovaniya. – Fundamental research*. 2014;(2):296-301.
5. Rogul'skaya E. Yu., Revenko E. B., Petrenko Yu. A., Petrenko A. Yu. *Geny i kletki. – Genes and Cells*. 2014;9(2):63-67.
6. Shahpazyan N. K., Astrelina T. A., Yakovleva M. V. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya. – Cell transplantation and tissue engineering*. 2012;VII(1):23-33.
7. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D., Deans R., Keating A., Prockop Dj., Horwitz E. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315-317.
8. Izadpanah R., Joswig T., Tsien F., Dufour J., Kirijan J. C., Bunnell B. A. *Stem Cells Dev*. 2005;14(4):440-451.
9. Izadpanah R., Trygg C., Patel B., Kriedt C., Dufour J., Gimble J. M., Bunnell B. A. *Journal of cellular biochemistry*. 2006;99(5):1285-1297.
10. Li N., Yang R., Zhang W., Dorfman H., Rao P., Gorlick R. *Cancer*. 2009;115(20):4795-4806.
11. Moghadasali R., Azarnia M., Hajinasrollah M., Arghani H., Nassiri S. M., Molazem M., Yazdi R. S. *Cytotherapy*. 2014;16(6):734-749.
12. Pittenger M. F., Mackay A. M., Beck S. C., Jaiswal R. K., Douglas R., Mosca J. D., Marshak D. R. *Science*. 1999;284(5411):143-147.

Сведения об авторах:

Губарева Елена Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией фундаментальных исследований в области регенеративной медицины, доцент кафедры общей и клинической патофизиологии; тел.: 89181327857; e-mail: g_lena82@list.ru

Кувда Елена Вячеславовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории, ассистент кафедры топографической анатомии с курсом оперативной хирургии; тел.: 89189351760; e-mail: elenakuevda@yandex.ru

Сотниченко Александр Сергеевич, научный сотрудник лаборатории, ассистент кафедры патологической анатомии; тел.: 89628518237; e-mail: alex24.88@mail.ru

Гилевич Ирина Валерьевна, аспирант; тел.: 89183227556; e-mail: giliv@list.ru

Гуменюк Иван Сергеевич, научный сотрудник лаборатории; тел.: 89183924111; e-mail: meklon@gmail.ru

Накохов Рамазан Заурбиевич, младший научный сотрудник лаборатории, аспирант; тел.: 89649169763; e-mail: nrz00009@gmail.com

Карал-оглы Джина Джинаровна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии и биологии клетки; тел.: 89284493438; e-mail: karal_5@mail.com

Орлов Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, директор НИИ медицинской приматологии; тел.: 89186034838; e-mail: orloff-sv@mail.ru