

Обзорная статья

УДК 616.71-004.8-003.93:615.361.018.46

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2024-30-1-124-133>



Использование мезенхимальных стволовых клеток и экзосом в лечении костных дефектов

А.И. Гребень^{1,2✉}, П.С. Еремин², Е.Ю. Костромина², П.А. Марков², И.Р. Гильмутдинова²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии, Москва, Россия

Автор, ответственный за переписку: Анастасия Игоревна Гребень, aik-nastya@mail.ru

Аннотация

Введение. Восстановление костных дефектов является критическим этапом лечения и реабилитации пациента, однако по-прежнему остается сложной задачей для травматологов-ортопедов. Потребность в тканеинженерных методиках обусловлена ограниченными способностями человеческого организма к корректной ауторегенерации костной ткани, особенно у коморбидных и пожилых пациентов с остеопорозом. В большинстве случаев терапией выбора остается использование костных аутотрансплантатов, что сопряжено с определенными ограничениями. Развитие регенеративной медицины и изучение биологии стволовых клеток открыли возможности применения новых методик для стимуляции заживления костной ткани. Особый интерес исследователей сосредоточен на использовании мезенхимальных стволовых клеток и их внеклеточных везикул в качестве стратегий оптимизации регенерации костной ткани.

Цель работы – на основании литературных данных представить эффективность мезенхимальных стволовых клеток и экзосом в лечении костных дефектов.

Материалы и методы. При подготовке обзора использованы электронная база данных научной литературы Pubmed и электронная библиотека e-Library. Поиск литературных данных произведен по ключевым словам: регенеративная медицина, костные дефекты, экзосомы, мезенхимальные стовые клетки, regenerative medicine, bone defects, exosomes, mesenchymal stem cells.

Результаты и обсуждение. Представлены современные данные о влиянии мезенхимальных стволовых клеток, их микроокружения и экзосом на процесс восстановления костной ткани. Клиническая потребность в эффективной регенерации костей по-прежнему остается на высоком уровне. Использование мезенхимальных стволовых клеток и бесклеточных регенеративных подходов продемонстрировало хорошие результаты в восстановлении дефектов костной ткани и является перспективным направлением. Для продуктивного применения мезенхимальных стволовых клеток и экзосом в лечении костных дефектов необходимо дальнейшее изучение механизмов действия, оценка эффективности и безопасности данных регенеративных методик в доклинических и клинических исследованиях.

Заключение. Использование мезенхимальных стволовых клеток и бесклеточных регенеративных подходов продемонстрировало хорошие результаты в восстановлении дефектов костной ткани и является перспективным направлением.

Ключевые слова: регенеративная медицина, костные дефекты, цитотерапия, экзосомы, мезенхимальные стовые клетки, биоинженерия, тканевая инженерия

Для цитирования: Гребень А.И., Еремин П.С., Костромина Е.Ю., Марков П.А., Гильмутдинова И.Р. Использование мезенхимальных стволовых клеток и экзосом в лечении костных дефектов. *Гений ортопедии*. 2024;30(1):124-133. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-1-124-133. EDN EQBHMM.

Review article

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2024-30-1-124-133>



Mesenchymal stem cells and exosomes in bone defects treatment

A.I. Greben^{1,2}✉, P.S. Eremin², E.Yu. Kostromina², P.A. Markov², I.R. Gilmutdinova²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russian Federation

Corresponding author: Anastasiya I. Greben, aik-nastya@mail.ru

Abstract

Introduction Bone defect management is a critical stage of treatment and rehabilitation that still remains a challenging problem for traumatologists and orthopaedists. The need for tissue engineering techniques is due to limited abilities of the human body to correct bone tissue autoregeneration, especially in comorbid and elderly patients with osteoporosis. Bone autografts is a gold standard in those cases but is associated with certain restrictions. Regenerative medicine and stem cell biology development opened up capabilities to employ new methods for enhancement of bone tissue repair. A special interest of researchers is focused on mesenchymal stem cells and extracellular vesicles for bone tissue regeneration optimization.

Purpose of this review was to show mesenchymal stem cells and exosomes efficiency in bone defect treatment.

Materials and methods Open electronic databases of scientific literature, PubMed and e-Library, were used. The literature data search was carried out using the keywords: regenerative medicine, bone defects, exosomes, mesenchymal stem cells.

Results and discussion The review presents current ideas about mesenchymal stem cells, their microenvironment and exosomes influence on bone tissue repair. Clinical need in effective bone regeneration is still high. Mesenchymal stem cells and acellular regenerative treatments have shown good results in bone defects repair and are perspective directions. Productive use of mesenchymal stem cells and exosomes in bone defects treatment requires further study of their mechanisms of action, the regenerative techniques efficacy and safety evaluation in preclinical and clinical studies.

Conclusion The use of mesenchymal stem cells and cell-free regenerative approaches has demonstrated good results in the restoration of bone tissue defects and is a promising direction.

Keywords: regenerative medicine, bone defects, cytotherapy, exosomes, mesenchymal stem cells, bioengineering, tissue engineering

For citation: Greben AI, Eremin PS, Kostromina EYu, Markov PA, Gilmutdinova IR. Mesenchymal stem cells and exosomes in bone defects treatment. *Genij Ortopedii*. 2024;30(1):124-133. doi: 10.18019/1028-4427-2024-30-1-124-133

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на совершенствование оперативной техники, лечение крупных костных дефектов, вызванных травмой, метастатическим повреждением или инфекционным процессом, по-прежнему остается большой проблемой для травматологов-ортопедов [1, 2]. Такие повреждения приводят к замедленной консолидации или несращению переломов, что, в конечном итоге, нарушает опорно-двигательную функцию пациента [3, 4]. В настоящее время для лечения данного состояния наиболее часто применяется трансплантация костной ткани [5, 6]. Однако ограниченность источников донорской ткани, осложнения и трудность забора трансплантата, риск передачи инфекционных заболеваний, краткосрочная жизнеспособность и непредсказуемая резорбция трансплантата лимитируют широкое применение данной методики и требуют разработки новых подходов к лечению данной патологии [7, 8]. Применение современных регенеративных методик, в частности тканеинженерных, представляет собой многообещающий подход к терапии костных дефектов и привлекает внимание большого количества исследователей в последние годы [4, 9]. Так, например, использование клеточных технологий позволит преодолеть часто встречающуюся у пожилых пациентов остеогенную «недостаточность», при которой собственные ресурсы организма не способны восстановить утраченную костную ткань [10-12]. Ангиогенный эффект экзосом приводит к улучшению кровоснабжения образующейся костной ткани, оптимизировав, тем самым, процесс остеогенеза [13-15].

Цель работы – на основании литературных данных представить эффективность мезенхимальных стволовых клеток и экзосом в лечении костных дефектов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При подготовке обзора использованы электронная база данных научной литературы Pubmed и электронная библиотека e-Library. Поиск литературных данных произведен по ключевым словам: регенеративная медицина/regenerative medicine, костные дефекты/bone defects, экзосомы/exosomes, мезенхимальные стволовые клетки/mesenchymal stem cells. Используются следующие критерии включения: обзорные статьи, систематические обзоры, мета-анализы, многоцентровые исследования, контролируемые когортные исследования, неконтролируемые когортные исследования. Критериями исключения являлись статьи без полнотекстовой версии, дублирующие статьи. Предпочтение отдавалось работам за последние пять лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Способы стимуляции костной регенерации

Тканевая инженерия представляет собой междисциплинарную область, направленную на разработку новых биологических подходов в терапии широкого спектра заболеваний [12]. Потребность в тканеинженерных методиках в регенерации кости обусловлена ограниченными способностями человеческого организма к корректной ауторегенерации, особенно у коморбидных и пожилых пациентов с остеопорозом [10].

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) играют значительную роль в процессе ремоделирования костной ткани, поскольку являются предшественниками ключевых регуляторов данного процесса – остеобластов и остеокластов, а также способны мигрировать в зону дефекта [16]. Благодаря значительным достижениям в изучении биологии стволовых клеток стали возможными новые терапевтические регенеративные стратегии, исключающие использование аутологичной костной ткани [17].

Нехватка тканевых трансплантатов также стимулировала развитие технологий регенеративной медицины с использованием природных биоматериалов, обладающих такими положительными свойствами как биосовместимость, биоактивность, регулируемая деградация и структурное сходство с нативными тканями внеклеточного матрикса [18]. Одной из философий развивающейся регенеративной медицины является создание таких биоматериалов-скаффолдов, одновременно имитирующих внеклеточный матрикс и положительно модулирующих активность собственных/экзогенных стволовых клеток для достижения максимального регенераторного потенциала [19].

На данный момент для улучшения костной регенерации используются [10]:

1. Тканевые трансплантаты:
 - аутологичного происхождения (костные трансплантаты, губчатые трансплантаты);
 - аллогенного происхождения (костные трансплантаты, костно-трансплантатный продукт).
2. Компоненты внеклеточного матрикса:
 - коллаген (1, 2 и 4 типов);
 - фибронектин;
 - ламинин.

3. Децеллюляризованный внеклеточный матрикс:

- деминерализированный костный матрикс;
- децеллюляризованный костный внеклеточный матрикс;
- кальцинированная бычья кость.

4. Ex vivo-культивируемые терапевтические клетки:

- трансплантация МСК;
- внеклеточный матрикс, сформированный клетками;
- экзосомы.

Особый интерес исследователей сосредоточен на использовании мезенхимальных стволовых клеток и внеклеточных везикул в качестве стратегий оптимизации регенерации костной ткани [4].

Мезенхимальные столовые клетки

В настоящее время существуют две основные стратегии использования МСК с целью улучшения регенерации костной ткани: высвобождение-мобилизация эндогенных МСК и применение экзогенных стволовых клеток [20]. Использование экзогенных столовых клеток возможно несколькими путями: системное введение путем внутривенной инфузии [21] и местное применение клеточных суспензий, пластов и сфероидов [22]. При системном применении МСК помимо остеогенного эффекта демонстрируется и модуляция иммунного статуса, а соответственно, и восстановление микросреды, однако процент клеток, достигших костного дефекта, остается низким, что влияет на терапевтическую эффективность [21, 23]. Применение клеточных пластов [24] и сфероидов [25] с образованными столовыми клетками внеклеточным матриксом способствует высвобождению большого количества факторов роста и цитокинов, улучшающих регенерацию костной ткани, что успешно используется в лечении костных дефектов [26] и для улучшения связи кость-трансплантат [27]. Так, в исследовании А.А. Вишневого и др. [28] показано, что добавление МСК к костным трансплантатам на модели дефекта реберного каркаса кроликов способствует увеличению доли зрелого костного матрикса и более интенсивной остеогенной дифференцировке.

В последние годы большое внимание уделяется и микроокружению клеток, так как обнаружено его существенное влияние на функциональную активность столовых клеток и их воспроизводимые терапевтические эффекты [6]. В патологической микросреде жизнеспособность и дифференцировка МСК снижается. Таким образом, при цитотерапии значительную роль в определении терапевтической эффективности трансплантированных стволовых клеток играют как микросреда донора, так и микросреда реципиента [29]. К важным системным факторам, влияющим на регенерацию костей и микроокружение клеток, относятся уровень стероидных гормонов [30] и глюкозы крови [31], а также активность воспалительного процесса [32]. Показано, что снижение уровня эстрогена у женщин в постменопаузе приводит к ухудшению пролиферации и остеогенной дифференцировки МСК костного мозга (КМ), снижению минерализации костной ткани, накоплению активных форм кислорода, адипогенной дифференцировке клеток, дисбалансу между остеобластогенезом и остеокластогенезом и, в конечном итоге, к потере костной массы [33]. Повышенный уровень кортикостероидов также подавляет пролиферацию и остеогенный потенциал МСК КМ [34]. На клеточном уровне энергетический метаболический профиль оказывает существенное влияние на функции стволовых клеток, так повышенная концентрация глюкозы вызывает дисфункцию МСК КМ [35]. Окислительный стресс и накопление конечных продуктов гликозилирования приводят к снижению жизнеспособности и остеогенной дифференцировки столовых клеток [36]. Несмотря на существенную роль воспаления в процессе заживления костной ткани, провоспалительная микросреда является ключевым патогенетическим механизмом, лежащим в основе различных остеопенических расстройств, так как воспалительные цитокины приводят к ухудшению пролиферации и остеогенной дифференцировки, избыточному производству активных форм кислорода и апоптозу столовых клеток [31]. Таким образом, для улучшения регенеративного потенциала стволовых клеток следует производить анализ и корректировку уровня стероидных гормонов и глюкозы как у донора, так и у реципиента, а также модулировать воспалительную микросреду [36]. Для этого в клинике могут использоваться регуляторы экспрессии генов, такие как рапамицин, сигнальный ингибитор mTOR [37]; DAPT, сигнальный ингибитор Notch [38]; PDTC, сигнальный ингибитор ядерного транскрипционного фактора-карраВ (NF-κB) [39]; GSK2606414, ингибитор PERK [40]; антиоксидант NAC [41]; ликохалкон А [42] и др. Продемонстрированная ими эффективность говорит о потенциальном применении методики нормализации микроокружения столовых клеток с целью повышения эффективности МСК-опосредованного заживления костей [43].

На данный момент все более привлекательным для клинических специалистов становится использование именно МСК жировой ткани (ADSC), как наименее травматичного для пациента метода [44]. Однако

ограниченный потенциал ADSC к остеогенной дифференцировке и естественная тенденция к адипогенной дифференцировке препятствуют их широкому применению в регенерации костной ткани [45]. При этом из данных литературы известно, что кольцевые РНК (circRNA) играют существенную роль в определении дальнейшего пути развития столовых клеток и клеток-предшественниц [46]. В своем исследовании D. Zhang et al. [44] оценивали модулирующее влияние circRNA на остеогенную дифференцировку столовых клеток жировой ткани. CircRNA представляет собой замкнутое непрерывное кольцо РНК, что делает ее более стабильной по сравнению с линейной РНК ввиду отсутствия свободного конца, доступного для ферментной деградации [47]. Некоторые эффекты circRNA воспроизводятся путем воздействия на микроРНК (miR), регулирующих экспрессию генов-мишеней [48]. Так, в ходе данной работы выяснено, что circRNA-vgll3 напрямую связывается с miR-326-5p в цитоплазме клеток по типу «губки» и ингибирует ее активность, что приводит к увеличению экспрессии интегрина $\alpha 5$ (Itga5) [44]. Известно, что Itga5 играет существенную роль в адгезии клеток к внеклеточному матриксу, улучшает функциональную активность и выживаемость остеопрогениторов, а также осуществляет некоторые механизмы остеогенных факторов роста, таких как BMP2, TGF β и PTH [49]. Увеличение экспрессии Itga5 по circRNA-vgll3/miR-326-5p/integrin $\alpha 5$ сигнальному пути приводит к улучшению самонаведения ADSC, рекрутированию остеопрогениторных клеток и улучшению остеогенной дифференцировки стволовых клеток жировой ткани [44]. При использовании ингибитора circRNA-vgll3 снижается экспрессия мРНК генов остеогенной дифференцировки ADSC (Runx2, OSX, Col1a1, OPN, OCN и BSP) [44]. Также оценен терапевтический эффект совместного применения circRNA-vgll3-модифицированных скаффолдов из фосфата кальция и ADSC на модели костного дефекта черепа крыс, выявлено повышение минеральной плотности и увеличение объема новообразованной костной ткани по сравнению с группой контроля [44]. Результаты данного исследования показывают перспективность использования кольцевых РНК, а именно circRNA-vgll3, для улучшения остеогенной дифференцировки столовых клеток жировой ткани и их дальнейшего применения при восстановлении костных дефектов [44].

Литературные данные об исследовании эффективности стволовых клеток в восстановлении костной ткани не ограничиваются одними лишь испытаниями на животных. Так, В.Н. Бордаков и др. [50] представили данные об успешном применении в своей клинической практике тканеинженерных конструкций на основе гидроксиапатита кальция, фибринового клея и МСК костного мозга в лечении пациентов с дефектами длинных трубчатых костей. При гистологической оценке регенерата через 1 месяц после трансплантации ими была обнаружена формирующаяся костная ткань, а результатом лечения стали последующая консолидация перелома и восстановление функции. Однако авторы подчеркивают важность дальнейшего изучения данной комбинации биологически активных компонентов в последующих исследованиях [50].

Экзосомы

Традиционная тканевая инженерия основана на применении скаффолдов, культивируемых клеток и факторов роста [51]. При этом использование клеток имеет ряд недостатков: ограниченность источников, недостаточная активность клеток, иммунологические реакции и высокие затраты на клиническое применение [52]. В то же время терапевтический потенциал экзосом аналогичен паракринным функциям столовых клеток и преодолевает ограничения, связанные с их трансплантацией [1]. Именно поэтому более безопасная бесклеточная тканевая инженерия может стать альтернативой клеточной терапии [2, 53, 54]. Так, в исследованиях регенераторного потенциала экзосом МСК на модели костного дефекта крыс, выполненного И.В. Майбородиным и др. [55, 56], продемонстрировано более быстрое заживление и увеличение плотности костной ткани, а также формирование менее грубой костной мозоли по сравнению с группой контроля.

Моноциты и макрофаги, как известно, являются ключевыми регуляторами процессов заживления тканей, при этом различные фенотипы макрофагов по-разному влияют на процессы восстановления [57]. В процессе репарации происходит рекрутирование моноцитарных макрофагов, переход от M_1 -фенотипа, провоспалительного, к M_2 -фенотипу, противовоспалительному [58]. Современные исследования сосредоточены на изучении влияния различных фенотипов макрофагов на регенерацию тканей [59]. Так F. Loi et al. [60] предположили, что последовательное изменение фенотипов макрофагов вносит существенный вклад в процесс остеогенеза. Макрофаги контролируют физиологический процесс восстановления кости путем секреции различных факторов, остеоиндуктивных и, наоборот, ингибирующих костную регенерацию [61]. Межклеточные взаимодействия опосредуются выделением в локальную среду экзосом (Exos) – внеклеточных везикул размерами от 40 до 150 нм, содержащих в своем составе белки, липиды и нуклеиновые кислоты, в том числе miR [62, 63]. Экзосомы, захваченные клетками-мишенями, оказывают на них биологическое воздействие, изменяют их модель поведения и активируют сигнальные пути [64]. В исследовании M. Kang et al. [59] исследована функциональная роль паракринных факторов – Exos M_0 , M_1 и M_2 -макрофагов – в лечении экспериментальных животных с дефектами критического размера на модели дефекта кальвария крыс. Выявле-

но, что Exos M_0 и M_2 -макрофагов способствуют восстановлению костей, а Exos M_1 негативно влияют на костную регенерацию [59]. Exos M_1 , а именно miR-155, негативно влияют на RUNX2 и BMP сигнальные пути, в частности BMP2 и BMP9, результатом чего является снижение остеогенной дифференцировки МСК, в то время как Exos M_0 и M_2 , miR 378a, способствуют экспрессии остеоиндуктивных генов МСК [59]. КТ-оценка, проведенная через 3 недели, показала ухудшение образования кости в группе Exos M_1 и улучшение – в группе Exos M_0 и M_2 -макрофагов [59]. В других исследованиях продемонстрировано, что в результате совместной культивации M_2 -макрофагов с остеопрогениторами улучшился остеогенез, а M_1 -макрофаги снизили экспрессию остеогенных маркеров и ухудшили минерализацию костной ткани [65, 66]. Данное исследование подтверждает результаты других работ и свидетельствует о дифференциальном и противоположном влиянии поляризованных макрофагов и их экзосом на регенерацию костной ткани, а также дает основание о перспективности использования экзосом M_0 и M_2 -макрофагов в качестве стимуляторов остеогенеза [67-69].

Патогенетически важный противовоспалительный эффект экзосом продемонстрирован в исследовании X. Wang et al. [70], которые изучали влияние скаффолда из поликапролактона (PCL) в сочетании с экзосомами МСК и S-нитрозоглутатионом (GSNO) на восстановление костной ткани. PCL является биосовместимым, но биоинертным полимером, что ограничивает его самостоятельное применение в костной инженерии [71]. В то время как GSNO, являющийся донором NO, регулирует активность свертывающей системы крови, оказывает противовоспалительное действие и препятствует деструкции костной ткани [72]. В ходе работы выявлено уменьшение экспрессии провоспалительных генов (IL-6, TNF- α , iNOS и IL-1 β), улучшение остеогенной дифференцировки МСК КМ, что проявлялось увеличением экспрессии мРНК ALP, Col-I и Runx2, а также увеличением активности ALP [70]. Исследователи предположили синергетическое влияние GSNO и экзосом на экспрессию провоспалительных цитокинов [70]. Результаты данного исследования показывают перспективность использования биоактивных агентов, таких как GSNO и экзосом, в сочетании со скаффолдами с целью улучшения регенерации костной ткани [70].

Восстановление крупных дефектов костной ткани зачастую ограничивается недостаточной васкуляризацией образующейся ткани [73]. Ангиогенез играет существенную роль в процессе ремоделирования костной ткани, соответственно, для эффективного заживления необходимо улучшение как остеогенеза, так и ангиогенеза [13]. В своем исследовании Y. Zha et al. [2] изучали бесклеточную систему тканевой инженерии с использованием инкапсулированного гена фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в составе экзосом на поверхности 3D-смодулированного из PCL скаффолда на модели дефекта лучевой кости у крыс. Микро-КТ-анализ через 6 и 12 недель выявил значительное улучшение регенерации костей в экспериментальной группе, а результаты гистологического анализа показали наличие более зрелых коллагеновых волокон по сравнению с контрольной группой [2]. В ходе исследования продемонстрирована двойная роль экзосом-модифицированных скаффолдов: в качестве индуктора остеогенной дифференцировки МСК КМ и в качестве депо VEGF, обеспечивающего ремоделирование сосудистой сети [2]. Данная работа демонстрирует возможность использования экзосом и в качестве биовектора доставки биологически активных веществ для улучшения регенерации костной ткани [2].

Ранее было показано, что Exos МСК КМ (BMSC-Exos) и магнитные наночастицы (например, Fe_3O_4 , $\gamma-Fe_2O_3$) в сочетании со статическим магнитным полем (SMF) положительно влияют как на остеогенез, так и на ангиогенез [74, 75]. В ходе своего исследования D. Wu et al. [1] оценили влияние модифицированных магнитными наночастицами экзосом (BMSC- Fe_3O_4 -Exos) в сочетании с SMF на функциональные характеристики эндотелиальных клеток вены пуповины человека (HUVEC) и BMSC, а также восстановление кальварного дефекта на модели крыс. Исследователями продемонстрирован остеогенный эффект данной модификации экзосом в сочетании со статическим магнитным полем, который проявлялся улучшением минерализации костной ткани, повышением секреции ALP и экспрессии мРНК остеогенных маркеров (OPN, RUNX2, COL-1) [1]. При совместном культивировании с HUVEC отмечены такие эффекты как ускорение миграции клеток, большее количество трубчато-подобных структур, увеличение экспрессии мРНК проангиогенных факторов (VEGF, ANG-1, HIF-1 α), что подтверждает ангиогенный эффект BMSC- Fe_3O_4 -Exos-SMF [1]. Микро-КТ-анализ продемонстрировал увеличение количества новообразованной кости и сосудов в экспериментальной группе, что подтверждается результатами других исследований [76-81]. Положительное влияние на остеогенез и ангиогенез объяснено увеличением концентрации miR-1260a и ее воздействием на транскрипцию определенных генов [1]. Так, в BMSC miR-1260a ингибирует экспрессию HDAC7 и тем самым уменьшает его супрессирующее действие на экспрессию OPN, RUNX2, OCN, ALP и COL-1, аналогичный механизм действия наблюдается в HUVEC, где miR-1260a ингибирует COL4A2, увеличивая, таким образом, секрецию VEGF, ANG-1 и HIF-1 α [1, 75, 82]. Подобного рода ангиогенный эффект продемонстрирован в работе G.D. Lu et al. [14]. В исследовании показано, что miR-29a-3p путем посттранскрипционного

ингибирования VASH-1, отрицательно влияющего на ангиогенез, способствовал улучшению пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, а также отмечено увеличение количества остеокальцин-положительных остеобластов, минеральной плотности кости и объема трабекулярной кости по сравнению с группой контроля [14]. Результаты данного исследования демонстрируют терапевтический потенциал экзосом в восстановлении костных дефектов [1].

ОБСУЖДЕНИЕ

Восстановление крупных костных дефектов остается насущной проблемой для травматологов-ортопедов, в связи с чем ведется активный поиск методик повышения эффективности костной регенерации [1, 4]. Большое количество исследований при этом сосредоточено на применении мезенхимальных стволовых клеток и экзосом в качестве стимуляторов остеогенеза. Анализ современной медицинской литературы позволяет сделать определенные выводы:

- во всех изученных нами исследованиях продемонстрировано положительное влияние мезенхимальных стволовых клеток и экзосом на процесс ремоделирования костной ткани;
- местное использование мезенхимальных стволовых клеток характеризуется более выраженным регенеративным эффектом по сравнению с системным введением [21, 23, 26, 28];
- развивающиеся методики увеличения дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани в остеогенном направлении позволят в дальнейшем использовать альтернативные костному мозгу источники мультипотентных клеток и, соответственно, снизить травматичность процедуры, что особенно актуально в случае тяжелого состояния пациента [44];
- для улучшения регенеративного потенциала мезенхимальных стволовых клеток необходимо учитывать эндокринный статус как донора, так и реципиента, а также проводить противовоспалительную терапию для создания оптимального микроокружения трансплантированных клеток [31-36];
- экзосомы противовоспалительных фенотипов макрофагов оказывают положительное влияние на процесс восстановления костей [60, 65-69];
- экзосомы мезенхимальных стволовых клеток оказывают противовоспалительный, ангиогенный и остеогенный эффект, что обеспечивает более эффективную регенерацию костной ткани [1, 2, 14, 55, 56, 70, 74, 75].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на активное развитие медицины, клиническая потребность в эффективной регенерации костей по-прежнему остается на высоком уровне. Использование мезенхимальных стволовых клеток и бесклеточных регенеративных подходов продемонстрировало хорошие результаты в восстановлении дефектов костной ткани и является перспективным направлением. Для продуктивного применения мезенхимальных стволовых клеток и экзосом в восстановлении костных дефектов необходимо дальнейшее изучение механизмов действия, а также оценка эффективности и безопасности данных регенеративных методик в доклинических и клинических исследованиях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных или потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Wu D, Chang X, Tian J, et al. Bone mesenchymal stem cells stimulation by magnetic nanoparticles and a static magnetic field: release of exosomal miR-1260a improves osteogenesis and angiogenesis. *J Nanobiotechnology*. 2021;19(1):209. doi: 10.1186/s12951-021-00958-6
2. Zha Y, Li Y, Lin T, et al. Progenitor cell-derived exosomes endowed with VEGF plasmids enhance osteogenic induction and vascular remodeling in large segmental bone defects. *Theranostics*. 2021;11(1):397-409. doi: 10.7150/thno.50741
3. Herberg S, McDermott AM, Dang PN, et al. Combinatorial morphogenetic and mechanical cues to mimic bone development for defect repair. *Sci Adv*. 2019;5(8):eaax2476. doi: 10.1126/sciadv.aax2476
4. Shang F, Yu Y, Liu S, et al. Advancing application of mesenchymal stem cell-based bone tissue regeneration. *Bioact Mater*. 2020;6(3):666-683. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.08.014
5. Lopes D, Martins-Cruz C, Oliveira MB, Mano JF. Bone physiology as inspiration for tissue regenerative therapies. *Biomaterials*. 2018;185:240-275. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.09.028
6. Sui BD, Hu CH, Liu AQ, et al. Stem cell-based bone regeneration in diseased microenvironments: Challenges and solutions. *Biomaterials*. 2019;196:18-30. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.10.046
7. Liang B, Liang JM, Ding JN, et al. Dimethylxaloylglycine-stimulated human bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes enhance bone regeneration through angiogenesis by targeting the AKT/mTOR pathway. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):335. doi: 10.1186/s13287-019-1410-y

8. Ho-Shui-Ling A, Bolander J, Rustom LE, et al. Bone regeneration strategies: Engineered scaffolds, bioactive molecules and stem cells current stage and future perspectives. *Biomaterials*. 2018;180:143-162. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.07.017
9. Naudot M, Garcia Garcia A, Jankovsky N, et al. The combination of a poly-caprolactone/nano-hydroxyapatite honeycomb scaffold and mesenchymal stem cells promotes bone regeneration in rat calvarial defects. *J Tissue Eng Regen Med*. 2020;14(11):1570-1580. doi: 10.1002/term.3114
10. Thormann U, Ray S, Sommer U, et al. Bone formation induced by strontium modified calcium phosphate cement in critical-size metaphyseal fracture defects in ovariectomized rats. *Biomaterials*. 2013;34(34):8589-8598. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.07.036
11. Deev R. Cellular technologies in traumatology and orthopedics of osteogenesis. *Traumatology and Orthopaedics of Russia*. 2007;46(4):18-30. (in Russ.)
12. Kim BC, Bae H, Kwon IK, et al. Osteoblastic/cementoblastic and neural differentiation of dental stem cells and their applications to tissue engineering and regenerative medicine. *Tissue Eng Part B Rev*. 2012;18(3):235-244. doi: 10.1089/ten.TEB.2011.0642
13. Watson EC, Adams RH. Biology of bone: the vasculature of the skeletal system. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(7):a031559. doi: 10.1101/cshperspect.a031559
14. Lu GD, Cheng P, Liu T, Wang Z. BMSC-Derived Exosomal miR-29a Promotes Angiogenesis and Osteogenesis. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:608521. doi: 10.3389/fcell.2020.608521
15. Olfert IM, Baum O, Hellsten Y, Egginton S. Advances and challenges in skeletal muscle angiogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;310(3):H326-H336. doi: 10.1152/ajpheart.00635.2015
16. Fierro FA, Nolte JA, Adamopoulos IE. Concise review: stem cells in osteoimmunology. *Stem Cells*. 2017;35(6):1461-1467. doi: 10.1002/stem.2625
17. Naik S, Larsen SB, Cowley CJ, Fuchs E. Two to tango: dialog between immunity and stem cells in health and disease. *Cell*. 2018;175(4):908-920. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.071
18. Renth AN, Detamore MS. Leveraging "raw materials" as building blocks and bioactive signals in regenerative medicine. *Tissue Eng Part B Rev*. 2012;18(5):341-362. doi: 10.1089/ten.TEB.2012.0080
19. Chen P, Tao J, Zhu S, et al. Radially oriented collagen scaffold with SDF-1 promotes osteochondral repair by facilitating cell homing. *Biomaterials*. 2015;39:114-123. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.10.049
20. Gao C, Peng S, Feng P, Shuai C. Bone biomaterials and interactions with stem cells. *Bone Res*. 2017;5:17059. doi: 10.1038/boneres.2017.59
21. Liu Y, Yang R, Shi S. Systemic infusion of mesenchymal stem cells improves cell-based bone regeneration via upregulation of regulatory T cells. *Tissue Eng Part A*. 2015;21(3-4):498-509. doi: 10.1089/ten.tea.2013.0673
22. Zheng CX, Sui BD, Hu CH, et al. Reconstruction of structure and function in tissue engineering of solid organs: Toward simulation of natural development based on decellularization. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018;12(6):1432-1447. doi: 10.1002/term.2676
23. Зиңченко Е.В. Изменение минерального состава костей скелета при нанесении дефекта большеберцовых костей и внутривенном введении мезенхимальных стволовых клеток на 10-е сутки формирования костного регенерата. *Актуальные вопросы анатомии : Материалы международной научно-практической конференции*. Витебск: ВГМУ. 2020. С. 127-129.
24. Sui BD, Chen J, Zhang XY, et al. Gender-independent efficacy of mesenchymal stem cell therapy in sex hormone-deficient bone loss via immunosuppression and resident stem cell recovery. *Exp Mol Med*. 2018;50(12):1-14. doi: 10.1038/s12276-018-0192-0
25. Ahrens CC, Dong Z, Li W. Engineering cell aggregates through incorporated polymeric microparticles. *Acta Biomater*. 2017;62:64-81. doi: 10.1016/j.actbio.2017.08.003
26. Yan J, Zhang C, Zhao Y, et al. Non-viral oligonucleotide anti-miR-138 delivery to mesenchymal stem cell sheets and the effect on osteogenesis. *Biomaterials*. 2014;35(27):7734-7749. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.05.089
27. Jiang Z, Wang H, Yu K, et al. Light-Controlled BMSC Sheet-Implant Complexes with Improved Osteogenesis via an LRP5/ β -Catenin/Runx2 Regulatory Loop. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2017;9(40):34674-34686. doi: 10.1021/acsami.7b10184
28. Вишнеvский А.А., Луцай В.И., Уша Б.В. Стимуляция репаративного остеогенеза мультипотентными стволовыми клетками при замещении костных дефектов реберного каркаса в эксперименте. *Аграрная наука*. 2012;10:23-24.
29. Sui BD, Hu CH, Zheng CX, et al. Recipient Glycemic Micro-environments Govern Therapeutic Effects of Mesenchymal Stem Cell Infusion on Osteopenia. *Theranostics*. 2017;7(5):1225-1244. doi: 10.7150/thno.18181
30. Wei P, Dove KK, Bensard C, et al. The force is strong with this one: Metabolism (over)powers stem cell fate. *Trends Cell Biol*. 2018;28(7):551-559. doi: 10.1016/j.tcb.2018.02.007
31. Liao L, Su X, Yang X, et al. TNF- α Inhibits FoxO1 by Upregulating miR-705 to Aggravate Oxidative Damage in Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells during Osteoporosis. *Stem Cells*. 2016;34(4):1054-1067. doi: 10.1002/stem.2274
32. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev*. 2017;97(1):135-187. doi: 10.1152/physrev.00033.2015
33. Li J, Zhang N, Huang X, et al. Dexamethasone shifts bone marrow stromal cells from osteoblasts to adipocytes by C/EBPalpha promoter methylation. *Cell Death Dis*. 2013;4(10):e832. doi: 10.1038/cddis.2013.348
34. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(4):208-219. doi: 10.1038/nrendo.2016.153
35. Riddle RC, Clemens TL. Bone cell bioenergetics and skeletal energy homeostasis. *Physiol Rev*. 2017;97(2):667-698. doi: 10.1152/physrev.00022.2016
36. Ono T, Takayanagi H. Osteoimmunology in bone fracture healing. *Curr Osteoporos Rep*. 2017;15(4):367-375. doi: 10.1007/s11914-017-0381-0
37. Liu Y, Kou X, Chen C, et al. Chronic high dose alcohol induces osteopenia via activation of mTOR signaling in bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2016;34(8):2157-2168. doi: 10.1002/stem.2392

38. Liu S, Liu D, Chen C, et al. MSC transplantation improves osteopenia via epigenetic regulation of notch signaling in lupus. *Cell Metab.* 2015;22(4):606-618. doi: 10.1016/j.cmet.2015.08.018
39. Li C, Li B, Dong Z, et al. Lipopolysaccharide differentially affects the osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells and bone marrow mesenchymal stem cells through Toll-like receptor 4 mediated nuclear factor κ B pathway. *Stem Cell Res. Ther.* 2014;5(3):67. doi: 10.1186/scrt456
40. Xue P, Li B, An Y, et al. Decreased MORF leads to prolonged endoplasmic reticulum stress in periodontitis-associated chronic inflammation. *Cell Death Differ.* 2016;23(11):1862-1872. doi: 10.1038/cdd.2016.74
41. Geissler S, Textor M, Schmidt-Bleek K, et al. In serum veritas-in serum sanitas? Cell non-autonomous aging compromises differentiation and survival of mesenchymal stromal cells via the oxidative stress pathway. *Cell Death Dis.* 2013;4(12):e970. doi: 10.1038/cddis.2013.501
42. Ming L, Jin F, Huang P, et al. Licochalcone A up-regulates of FasL in mesenchymal stem cells to strengthen bone formation and increase bone mass. *Sci Rep.* 2014;4:7209. doi: 10.1038/srep07209
43. Zhang X, Li Y, Chen YE, et al. Cell-free 3D scaffold with two-stage delivery of miRNA-26a to regenerate critical-sized bone defects. *Nat Commun.* 2016;7:10376. doi: 10.1038/ncomms10376
44. Zhang D, Ni N, Wang Y, et al. CircRNA-vgII3 promotes osteogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells via modulating miRNA-dependent integrin α 5 expression. *Cell Death Differ.* 2021;28(1):283-302. doi: 10.1038/s41418-020-0600-6
45. Tabatabaei Qomi R, Sheykhasan M. Adipose-derived stromal cell in regenerative medicine: a review. *World J Stem Cells.* 2017;9(8):107-117. doi: 10.4252/wjsc.v9.i8.107
46. Betz VM, Kochanek S, Rammelt S, et al. Recent advances in gene-enhanced bone tissue engineering. *J Gene Med.* 2018;20(6):e3018. doi: 10.1002/jgm.3018
47. Kristensen LS, Okholm TLH, Venø MT, Kjems J. Circular RNAs are abundantly expressed and upregulated during human epidermal stem cell differentiation. *RNA Biol.* 2018;15(2):280-291. doi: 10.1080/15476286.2017.1409931
48. Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti NR, et al. circRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing. *Mol Cell.* 2014;56(1):55-66. doi: 10.1016/j.molcel.2014.08.019
49. Liu Y, Ma Y, Zhang J, et al. MBG-modified β -TCP scaffold promotes mesenchymal stem cells adhesion and osteogenic differentiation via a FAK/MAPK signaling pathway. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2017;9(36):30283-30296. doi: 10.1021/acsami.7b02466
50. Бордаков В.Н., Деркачев В.С., Руденок В.В. и др. Тканевая инженерия в лечении дефектов длинных трубчатых костей. *Хирургия. Восточная Европа.* 2018;7(1):67-73.
51. Ostrovidov S, Salehi S, Costantini M, et al. 3D Bioprinting in Skeletal Muscle Tissue Engineering. *Small.* 2019;15(24):e1805530. doi: 10.1002/smll.201805530
52. Wang Q, Cheng H., Peng H, et al. Non-genetic engineering of cells for drug delivery and cell-based therapy. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;91:125-140. doi: 10.1016/j.addr.2014.12.003
53. Liao W, Ning Y, Xu HJ, et al. BMSC-derived exosomes carrying microRNA-122-5p promote proliferation of osteoblasts in osteonecrosis of the femoral head. *Clin Sci (Lond).* 2019;133(18):1955-1975. doi: 10.1042/CS20181064
54. Liu L, Liu Y, Feng C, et al. Lithium-containing biomaterials stimulate bone marrow stromal cell-derived exosomal miR-130a secretion to promote angiogenesis. *Biomaterials.* 2019;192:523-536. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.11.007
55. Майбородин И.В., Шевела А.А., Марчуков С.В. и др. Регенерация костного дефекта в условиях экспериментального применения экстрацеллюлярных микровезикул мультипотентных стромальных клеток. *Новости хирургии.* 2020;28(4):359-369. doi: 10.18484/2305-0047.2020.4.359
56. Шевела А.А., Шевела А.И., Матвеева В.А. и др. Экзосомы мультипотентных стромальных клеток и экспериментальная остеоинтеграция дентальных имплантов. *Материалы II Международной научно-практической конференции.* 2020;2:41-55.
57. Minutti CM, Knipper JA, Allen JE, Zaiss DM. Tissue-specific contribution of macrophages to wound healing. *Semin Cell Dev Biol.* 2017;61:3-11. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.08.006
58. Murray PJ. Macrophage Polarization. *Annu Rev Physiol.* 2017;79:541-566. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034339
59. Kang M, Huang CC, Lu Y, et al. Bone regeneration is mediated by macrophage extracellular vesicles. *Bone.* 2020;141:115627. doi: 10.1016/j.bone.2020.115627
60. Loi F, Córdova LA, Zhang R, et al. The effects of immunomodulation by macrophage subsets on osteogenesis in vitro. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7:15. doi: 10.1186/s13287-016-0276-5
61. Miron RJ, Bosshardt DD. OsteoMacs: Key players around bone biomaterials. *Biomaterials.* 2016;82:1-19. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.12.017
62. Tkach M, Théry C. Communication by Extracellular Vesicles: Where We Are and Where We Need to Go. *Cell.* 2016;164(6):1226-1232. doi: 10.1016/j.cell.2016.01.043
63. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science.* 2020;367(6478):eaau6977. doi: 10.1126/science.aau6977
64. Barile L, Vassalli G. Exosomes: Therapy delivery tools and biomarkers of diseases. *Pharmacol Ther.* 2017;174:63-78. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.020
65. Nathan K, Lu LY, Lin T, et al. Precise immunomodulation of the M1 to M2 macrophage transition enhances mesenchymal stem cell osteogenesis and differs by sex. *Bone Joint Res.* 2019;8(10):481-488. doi: 10.1302/2046-3758.810.BJR-2018-0231.R2
66. Gong L, Zhao Y, Zhang Y, Ruan Z. The Macrophage Polarization Regulates MSC Osteoblast Differentiation in vitro. *Ann Clin Lab Sci.* 2016;46(1):65-71.
67. Cappariello A, Loftus A, Muraca M, et al. Osteoblast-Derived Extracellular Vesicles Are Biological Tools for the Delivery of Active Molecules to Bone. *J Bone Miner Res.* 2018;33(3):517-533. doi: 10.1002/jbmr.3332
68. Huang CC, Kang M, Lu Y, et al. Functionally engineered extracellular vesicles improve bone regeneration. *Acta Biomater.* 2020;109:182-194. doi: 10.1016/j.actbio.2020.04.017
69. Curtale G, Rubino M, Locati M. MicroRNAs as Molecular Switches in Macrophage Activation. *Front Immunol.* 2019;10:799. doi: 10.3389/fimmu.2019.00799

70. Wang X, Ao J, Lu H, et al. Osteoimmune Modulation and Guided Osteogenesis Promoted by Barrier Membranes Incorporated with S-Nitrosoglutathione (GSNO) and Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:3483-3496. doi: 10.2147/IJN.S248741
71. Shahrezaee M, Salehi M, Keshtkari S, et al. In vitro and in vivo investigation of PLA/PCL scaffold coated with metformin-loaded gelatin nanocarriers in regeneration of critical-sized bone defects. *Nanomedicine*. 2018;14(7):2061-2073. doi: 10.1016/j.nano.2018.06.007
72. Corpas FJ, Alché JD, Barroso JB. Current overview of S-nitrosoglutathione (GSNO) in higher plants. *Front Plant Sci*. 2013;4:126. doi: 10.3389/fpls.2013.00126
73. Stegen S, Carmeliet G. The skeletal vascular system – Breathing life into bone tissue. *Bone*. 2018;115:50-58. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.022
74. Huang Z, He Y, Chang X, et al. A magnetic iron oxide/polydopamine coating can improve osteogenesis of 3D-printed porous titanium scaffolds with a static magnetic field by upregulating the TGFβ-Smads pathway. *Adv Healthc Mater*. 2020;9(14):e2000318. doi: 10.1002/adhm.202000318
75. Takeuchi R, Katagiri W, Endo S, Kobayashi T. Exosomes from conditioned media of bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote bone regeneration by enhancing angiogenesis. *PLoS One*. 2019;14(11):e0225472. doi: 10.1371/journal.pone.0225472
76. He Y, Yu L, Liu J, et al. Enhanced osteogenic differentiation of human bone-derived mesenchymal stem cells in 3-dimensional printed porous titanium scaffolds by static magnetic field through up-regulating Smad4. *FASEB J*. 2019;33(5):6069-6081. doi: 10.1096/fj.201802195R
77. Kim EC, Leesungbok R, Lee SW, et al. Effects of static magnetic fields on bone regeneration of implants in the rabbit: micro-CT, histologic, microarray, and real-time PCR analyses. *Clin Oral Implants Res*. 2017;28(4):396-405. doi: 10.1111/clr.12812
78. Lee JR, Park BW, Kim J, et al. Nanovesicles derived from iron oxide nanoparticles-incorporated mesenchymal stem cells for cardiac repair. *Sci Adv*. 2020;6(18):eaaz0952. doi: 10.1126/sciadv.aaz0952
79. Zhu Y, Li Z, Zhang Y, et al. The essential role of osteoclast-derived exosomes in magnetic nanoparticle-infiltrated hydroxyapatite scaffold modulated osteoblast proliferation in an osteoporosis model. *Nanoscale*. 2020;12(16):8720-8726. doi: 10.1039/d0nr00867b
80. Kim HY, Kim TJ, Kang L, et al. Mesenchymal stem cell-derived magnetic extracellular nanovesicles for targeting and treatment of ischemic stroke. *Biomaterials*. 2020;243:119942. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.119942
81. Wu D, Kang L, Tian J, et al. Exosomes derived from bone mesenchymal stem cells with the stimulation of Fe₃O₄ nanoparticles and static magnetic field enhance wound healing through upregulated miR-21-5p. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:7979-7993. doi: 10.2147/IJN.S275650
82. Okada M, Yamawaki H. A current perspective of canstatin, a fragment of type IV collagen alpha 2 chain. *J Pharmacol Sci*. 2019;139(2):59-64. doi: 10.1016/j.jphs.2018.12.001

Статья поступила 18.01.2023; одобрена после рецензирования 21.03.2023; принята к публикации 01.12.2023.

The article was submitted 18.01.2023; approved after reviewing 21.03.2023; accepted for publication 01.12.2023.

Информация об авторах:

Анастасия Игоревна Гребень – ординатор, младший научный сотрудник, aik-nastya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2423-523X>, aik-nastya@mail.ru;

Петр Серафимович Еремин – научный сотрудник, ereminps@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8832-8470>, SPIN-код: 8597-6596;

Елена Юрьевна Костромина – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, bioimed07@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9728-7938>, SPIN-код: 5698-7489;

Павел Александрович Марков – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, p.a.markov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4803-4803>, SPIN-код: 7493-52203;

Ильмира Ринатовна Гильмутдинова – кандидат медицинских наук, заведующая отделом, gilm.ilmira@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6743-2615>, SPIN-код: 8797-2041.

Information about the authors:

Anastasiya I. Greben – Resident, aik-nastya@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2423-523X>, aik-nastya@mail.ru;

Petr S. Eremin – Researcher, ereminps@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8832-8470>;

Elena Yu. Kostromina – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, bioimed07@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9728-7938>;

Pavel A. Markov – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, p.a.markov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4803-4803>;

Ilmira R. Gilmutdinova – Candidate of Medical Science, Head of the Department, gilm.ilmira@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6743-2615>.

Вклад авторов:

Гребень А.И. – рецензирование публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных, написание и научная редакция текста статьи, рецензирование критического содержания.

Еремин П.С., Костромина Е.Ю., Марков П.А. – написание и научная редакция текста статьи, проверка критического содержания.

Гильмутдинова И.Р. – рецензирование критического содержания, одобрение статьи к публикации.