doi: 10.33266/2070-1004-2026-3-109-115
УДК 355.415.6:355.424.8:685.184

Оригинальная статья
© ФМБЦ им.А.И.Бурназяна

ПРИМЕНЕНИЕ ПАРАКРИННЫХ ФАКТОРОВ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ УСКОРЕНИЯ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В.Ю.Коптев[1], Я.И.Булыгин[2], П.А.Темнов[3], А.Н.Склифас[4], А.А.Темнов[4,5]

[1] Институт экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока ФГБУН «Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук», Новосибирск, Россия
[2] Медицинский университет ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В.Петровского», Москва, Россия
[3] Медицинский институт ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия
[4] Институт биофизики клетки ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук», Пущино, Россия
[5] ФГБУ «ГНЦ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И.Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

Резюме. *Цель исследования* – изучить эффективность влияния паракринных факторов, полученных из стволовых клеток, на динамику восстановления костного дефекта у лабораторных животных в зависимости от способа введения препарата
Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на базе лаборатории болезней молодняка Института экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока Сибирского федерального научного центра агробиотехнологий РАН (ИЭВСиДВ СФНЦА РАН).
Методы исследования – моделирование травмы кости, контроль раневого процесса, культивирование мезенхимальных стволовых клеток (МСК), получение кондиционированной среды при культивировании МСК.
Результаты исследования и их анализ. Результаты исследования показали, что паракринные факторы, выделяемые стволовыми клетками, могут стать перспективными при проведении дальнейших исследований с целью получения лекарственного препарата.

Ключевые слова: *лабораторные животные, лекарственный препарат, мезенхимальные стволовые клетки, паракринные факторы, регенерация костной ткани*

Конфликт интересов. *Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов*

Для цитирования: *Коптев В.Ю., Булыгин Я.И., Темнов П.А., Склифас А.Н., Темнов А.А.* Применение паракринных факторов стволовых клеток для ускорения регенерации костной ткани в эксперименте // Медицина катастроф. 2026. №3. С. 109-115. doi: 10.33266/2070-1004-2026-3-109-115

doi: 10.33266/2070-1004-2026-3-109-115
UDC 355.415.6:355.424.8:685.184

Original article
© Burnasyan FMBC FMBA

APPLICATION OF STEM CELL-DERIVED PARACRINE FACTORS TO ACCELERATE BONE TISSUE REGENERATION IN EXPERIMENTAL STUDY

V.Yu.Koptev[1], Ya.I.Bulygin[2], P.A.Temnov[3], A.N.Sklifas[4], A.A.Temnov[4,5]

[1] Institute of Experimental Veterinary Medicine of Siberia and the Far East, Siberian Federal Scientific Center for Agrobiotechnology, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation
[2] Medical University of the Russian Scientific Center of Surgery named after Acad. B.V.Petrovskiy, Moscow, Russian Federation
[3] Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation
[4] Institute of Cell Biophysics, Federal Research Center "Pushchino Scientific Center for Biological Research, Russian Academy of Sciences", Pushchino, Russian Federation
[5] State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

Summary. *The aim of the study* was to evaluate the effectiveness of paracrine factors derived from stem cells on the dynamics of bone defect repair in laboratory animals, depending on the route of administration.

Materials and methods. The study was conducted at the Animal Diseases Laboratory of the Institute of Experimental Veterinary Medicine of Siberia and the Far East, Siberian Federal Scientific Center of Agrobiotechnology, Russian Academy of Sciences.
Research methods – modeling of bone injury, control of the wound process, cultivation of mesenchymal stem cells, obtaining conditioned medium during their cultivation.
Study results and analysis.

Контактная информация:
Темнов Андрей Александрович – докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории проблем клеточного стресса Института биофизики клетки ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований РАН» (ИБК РАН)
Адрес: Россия, 142290, Московская область, Пущино, ул. Институтская, д. 3
Тел.: +7 (4967) 73-94-79
E-mail: scand71@yandex.ru

Contact information:
Andrey A. Temnov – Dr. Sc. (Med.), Leading Researcher at the Laboratory of Cellular Stress Problems of Institute of Cell Biophysics of the Russian Academy of Sciences
Address: 3, Institutskaya str., Pushino, Moscow Region, 142290, Russia
Phone: +7 (4967) 73-94-79
E-mail: scand71@yandex.ru

Концентрация населения в крупных промышленных городах в сочетании с высокой степенью индустриализации создает предпосылки для повышения риска развития техногенных катастроф, в которых травмы опорно-двигательного аппарата занимают одно из центральных мест [1]. При переломах костей одной из центральных задач медицины является поиск средств для ускорения структурного восстановления костной ткани и реабилитации пациентов. По данным научной литературы, в настоящее время одним из возможных подходов к решению данной задачи является использование клеточных технологий и, в частности, мезенхимальных стволовых клеток (МСК), которые обладают противовоспалительным, иммуномодулирующим и регенераторным эффектами [2–4]. Так, показано, что эндогенные МСК начинают мигрировать в поврежденную ткань на пролиферативной стадии воспаления, оказывая ремодулирующий эффект на соединительную ткань.

Однако болевой шок, резкое повышение уровня катехоламинов и стероидных гормонов стресса, которыми сопровождается травма, вызывают как ингибирование миграции МСК в рану, так и подавление пролиферации клеток [5, 6].

При решении вопроса о трансплантации клеток остро встает вопрос об источнике их происхождения. Применение аллогенных клеток сопровождается развитием иммунологического ответа реципиента, неконтролируемой миграцией аллогенных клеток на фоне посттравматической иммуносупресии, риском заражения трансмессивными инфекциями [7–10]. Трансплантация аутологичных клеток затруднена / вообще невозможна из-за стрессорного пролиферативного блока МСК. При этом количество аутологичных клеток, достаточных для пролиферации, можно получить через дни или недели, когда эффективность их применения резко снижается.

Одним из решений данной проблемы может быть использование паракринных факторов, которые выделяют стволовые клетки в процессе культивирования. Эти факторы также обладают противовоспалительным, антиапоптотическим и пролиферативным эффектами [11–14].

Цель исследования – изучить эффективность влияния паракринных факторов, полученных из стволовых клеток, на динамику восстановления костного дефекта у лабораторных животных в зависимости от способа введения препарата

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на базе лаборатории болезней молодняка Института экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока Сибирского федерального научного центра агробиотехнологий РАН (ИЭВСиДВ СФНЦА РАН).

Объект исследования – препарат на основе кондиционированной среды, полученной при культивировании мезенхимальных стволовых клеток.

Опыт по изучению влияния препарата на регенерацию костной ткани при механическом повреждении кости проводили на белых крысах линии «Вистар» (n=27).

Моделирование травмы кости

Всем животным по правилам асептики и антисептики выполняли операцию по созданию стоматологическим буром костного дефекта диаметром 2 мм.

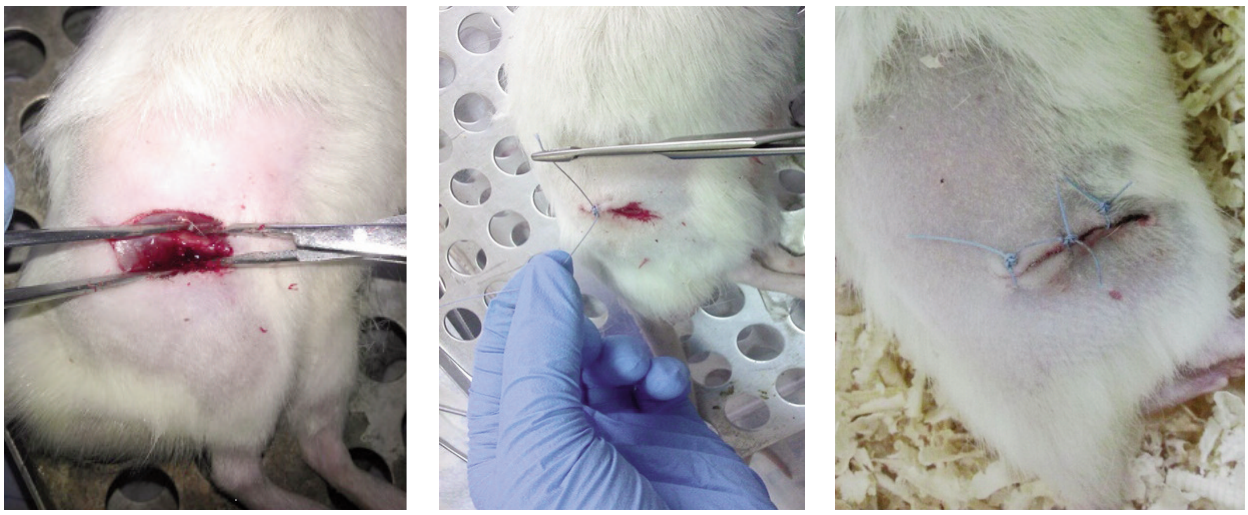
В качестве средства для общего наркоза использовался препарат «Золетил-100», после обработки кожи животных спиртом при соблюдении правил антисептики и асептики скальпелем выполняли разрез кожи в зоне проекции бедренной кости. Методом тупой препаровки отслаивали мышцу и обнажали поверхность бедренной кости. Стоматологическим буром делали отверстие в кости диаметром 2 мм. Затем зашивали рану хирургическим шовным материалом «Поликон №2» и обрабатывали антисептическим средством «Арговит-спрей» (рис. 1).

Животным 1-й опытной группы исследуемый препарат в дозе 300 мкл вводили подкожно в область раны с интервалом 48 ч в течение 20 сут.

Животным 2-й опытной группы препарат вводили внутримышечно (в/м) в дозе 300 мкл с интервалом 48 ч в течение 20 сут.

Животные 3-й (контрольной) группы получали в/м 300 мкл культуральной среды.

За всеми животными велось ежедневное наблюдение: учитывали общее клиническое состояние, состояние



a b c

Рис. 1. Этапы операции по созданию костного дефекта: a – оголение бедренной кости тупым методом препаровки, b – зашивание раны шовным материалом, c – внешний вид раны (1-е сутки опыта)
Fig. 1. Stages of the bone defect operation: a - blunt debridement of the femur, b - suturing the wound with suture material, c - appearance of the wound (1st day of the experiment)

раны и скорость ее заживления, наличие и отсутствие раневой инфекции или других осложнений.

Контроль раневого процесса

На 7-е и 21-е сутки производили рентгеноскопию области костного дефекта. На 7-е, 14-е и 21-е сутки у всех животных были взяты пробы сыворотки крови для проведения биохимических исследований и определения уровня минерального обмена. У всех животных рассчитывали с помощью «Image Tools 2.0» объем дефекта кости и вычисляли значения минерализации кости путем определения оптической плотности кости на 7-е и 21-е сутки (рис. 2, 3).

Культивирование МСК костного мозга

В работе использовали мезенхимальные стволовые клетки человека, полученные из костного мозга. Клетки высевали в чашки Петри и культивировали в среде DMEM с добавлением 10%-ной эмбриональной телячьей сыворотки в CO2-инкубаторе во влажной атмосфере – с 10% – O_2, 5 – CO_2 и 85% – N_2.

Свойства МСК были подтверждены их остеогенным, хондрогенным и адипогенным дифференцированием по стандартной операционной методике с использованием факторов роста [15].

Анализ фенотипического профиля МСК выявил следующие маркеры: 98,7% – CD73+; 98,7 – CD44+; 94,6 – CD105+; 0,1 – CD34+; 0,3% CD45+.

Получение кондиционированной среды при культивировании мезенхимальных стволовых клеток

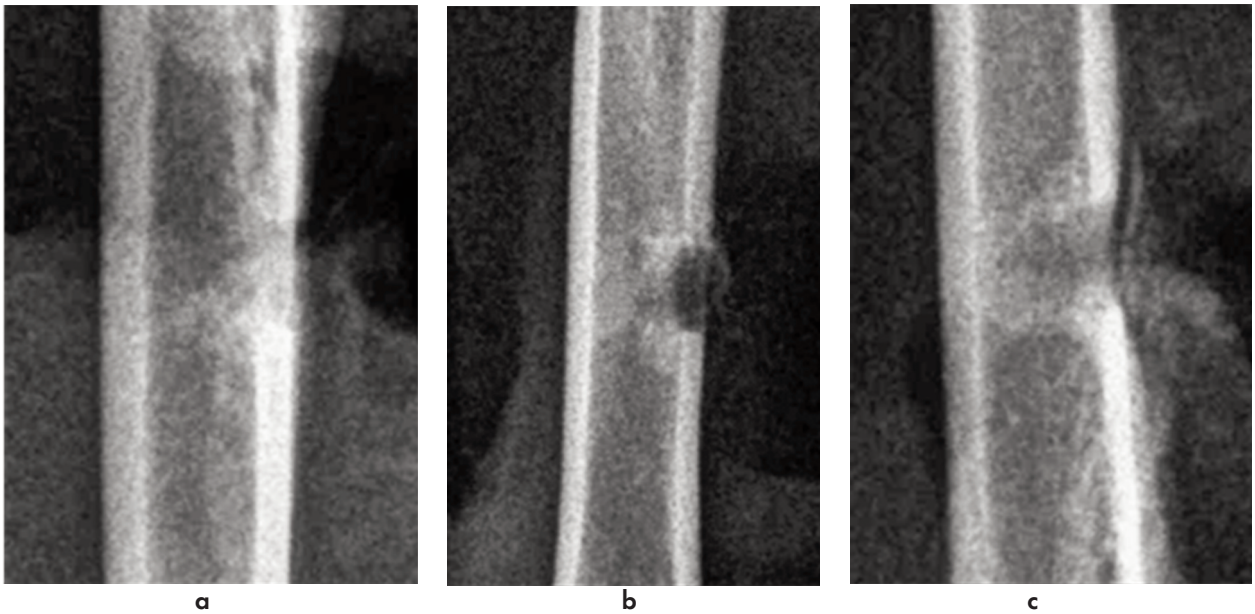
После формирования клеточного монослоя добавляли культуральную среду, которую собирали через трое суток и объединяли с лизатом МСК.

Полученный препарат стерилизовали, пропуская через фильтр с диаметром пор 0,22 мкм, разливали по ампулам и хранили при +4 °С.

Результаты исследования и их анализ.

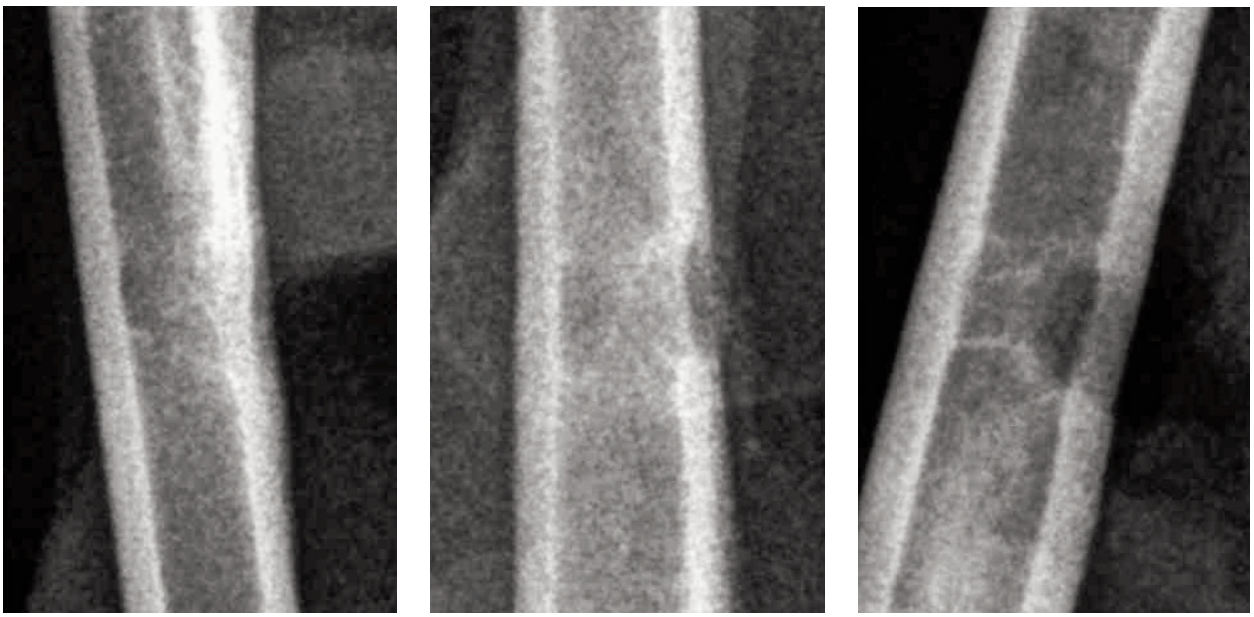
Динамика восстановления костной ткани

По результатам рентгеноскопии было показано, что на 7-е сутки опыта в 1-й группе процесс заживление костного



a b c

Рис. 2. Рентген области костного дефекта на 7-е сутки опыта: (a) – 1-я группа, (b) – 2-я группа, (c) – контрольная группа
Fig. 2. X-ray of the bone defect area on the 7th day of the test: (a) – 1st group, (b) - 2nd group, (c) – control group



a b c

Рис. 3. Рентген области костного дефекта на 21-е сутки опыта: (a) – 1-я группа, (b) – 2-я группа, (c) – контрольная группа
Fig. 3. X-ray of the bone defect area on the 21st day of the test: (a) - 1st group, (b) - 2nd group, (c) - control group

дефекта протекал лучше, чем в других группах: наблюдалось образование хрящевой мозоли и активизация процесса восстановления остеоидной ткани, что, по опубликованным данным, указывало на начало минерализации первичной мозоли и заполнения костного дефекта губчатым веществом. Во 2-й группе отчетливо прослеживалось образование хрящевой мозоли на месте перелома и наблюдалось дифференцирование остеогенных клеток внутри дефекта. В контрольной группе соединительная хрящевая мозоль только начинала образовываться и процессов восстановления компактного слоя кости – не наблюдалось.

На 21-е сутки опыта была заметна разница между регенерацией костной ткани в контрольной и опытных группах (см. рис. 3). У животных 1-й группы отчетливо наблюдались более законченная регенерация компактного вещества, полноценное рассасывание костной мозоли и активизация процесса восстановления структуры кости.

Во 2-й группе прослеживалась частичная оссификация остеоидной ткани и начало процесса восстановления структуры трубчатой кости. В контрольной группе наблюдалась неполная регенерация компактного вещества и структуры трубчатой кости, выраженная фрагментарным замещением хрящевой мозоли.

Расчет динамики минерализации области дефекта

Расчет динамики объема дефекта с помощью денситометрии подтверждал полученные ранее результаты рентгенографических исследований (рис. 4).

Исходя из данных морфометрического анализа видно, что у крыс 1-й группы на 7-е сутки опыта объем костного дефекта был на 85% меньше аналогичного показателя в контрольной группе. Во 2-й группе объем костного дефекта был на 58% меньше, чем в контрольной, но на 27% больше, чем в 1-й группе.

На 21-е сутки опыта у животных 1-й группы была отмечена полная регенерация костной ткани в зоне дефекта. Во 2-й группе костный дефект присутствовал, но его объем был меньше, чем в контрольной группе, на 74%.

Результаты денситометрии рентгенологических снимков указывали на то, что оптическая плотность дефекта на 7-е и 21-е сутки у животных 1-й группы была выше, чем в остальных группах. Данный факт объясняется активизацией процесса минерализации кости у животных в 1-й группе по сравнению с результатами во 2-й и контрольной группах (табл. 1).

На 7-е сутки опыта средний показатель оптической плотности дефекта в первой группе был на 65% больше по сравнению со второй группой, и на 21% – по сравнению

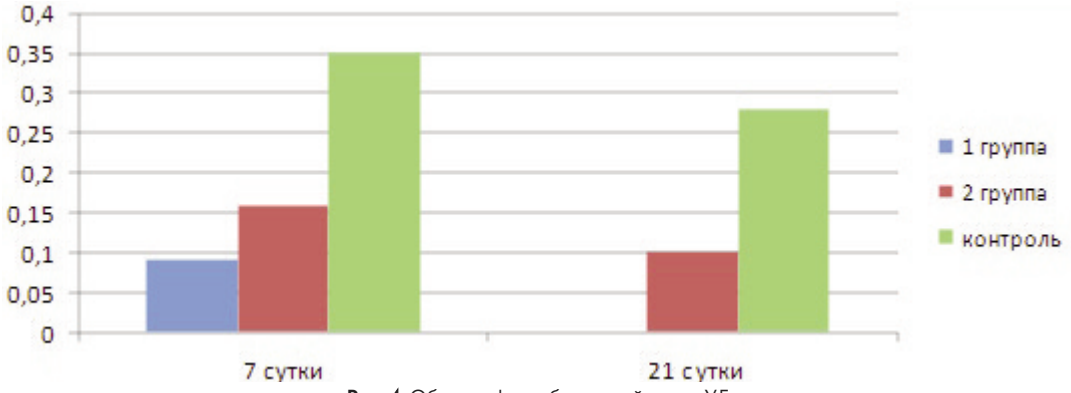


Рис. 4. Объем дефекта бедренной кости, У.Е.
Fig. 4. Femoral defect volume, U.E.

Таблица 1 / Table No. 1

Оптическая плотность дефекта бедренной кости подопытных крыс
Absorbance of femur defect in experimental rats

Группа	Край дефекта справа	Дефект	Край дефекта слева
7 сут			
1-я группа – в область раны	228±10	173±24	208±12
2-я группа – внутримышечно	140±22	48±10	143±22
3 группа – контроль	178±16	114±27	225±19
21 сут			
1-я группа – в область раны	220±26	178±24	176±31
2-я группа – внутримышечно	190±20	110±28	168±38
3-я группа –контроль	152±30	77±12	121±21

с контролем. На 21-е сутки в первой группе оптическая плотность дефекта была также выше, чем у животных остальных групп: на 31% по сравнению со второй группой и на 36% – по сравнению с контролем.

На 21-е сутки в 1-й группе процесс минерализации костного дефекта достиг 100%, в то время как во 2-й группе он составил 70%, а в контрольной – 67%. (рис. 5).

Результаты биохимического анализа сыворотки крови подопытных крыс

Данные рентгеноскопии подтверждаются результатами биохимических исследований сыворотки крови опытных животных.

Обмен минеральных веществ в организме животных во время регенерации костной ткани (табл. 2).

На 7-е сутки во всех опытных группах наблюдалось повышенное содержание кальция в крови. У животных 1-й группы показатели кальция были повышены на 23% по сравнению с контрольной, что связано с резорбцией минеральных веществ из костного дефекта в кровь (см. рис. 5). Такой же вывод можно сделать исходя из повышенных показателей содержания фосфора в крови. Это доказывает, что процесс регенерации костного дефекта в 1-й группе происходил быстрее, чем в остальных.

На 14-е сутки опыта было заметно повышение минерального обмена, поэтому в 1-й и 2-й группах наблюдалось повышение кальция и фосфора на 18 и 6% соответственно по сравнению с показателями у животных контрольной группы. Однако, по сравнению с

Рис. 5. Минерализация костного дефекта, %
Fig. 5. Bone defect mineralization, %

Таблица 2 / Table No. 2

Биохимические показатели минерального обмена в сыворотке крови подопытных крыс
Biochemical parameters of mineral metabolism in the serum of experimental rats

Анализ	Кол-во суток	1-я группа – в область раны	2-я группа – внутримышечно	3-я группа – контроль
Ca(mmol/L)	7	2,35±0,07*	2,11±0,02*	1,9±0,07
PHO(mmol/L)		1,76±0,2	1,53±0,03*	2,06±0,08
Alp (E/L)		1097,26±24,95*	779,76±38,24*	1216,67±23,89
Ca(mmol/L)	14	2,02±0,06*	2,26±0,07*	1,9±0,02
PHO(mmol/L)		2,07±0,04*	1,88±0,08*	1,9±0,02
Alp (E/L)		903,3±41,55*	706,06±75,66*	1084,7±29,83
Ca(mmol/L)	21	1,05±0,006*	1,07±0,001*	0,91±0,2
PHO(mmol/L)		2,02±0,03*	2^0±0,06*	2,18±0,04
Alp (E/L)		7,0±2,3*	10,83±0,7*	13,86±0,1

Примечание: *статистически достоверно по сравнению с контрольной группой, P<0,05

Таблица 3 / Table No. 3

Биохимические показатели белкового обмена в сыворотке крови подопытных крыс
Biochemical parameters of protein metabolism in the serum of experimental rats

Анализ	Кол-во суток	1-я группа – в область раны	2-я группа – внутримышечно	3-я группа – контроль
TP(g/L)	7	2,35±0,07*	2,11±0,02*	1,9±0,07
ALB(g/L)		1,76±0,2	1,53±0,03*	2,06±0,08
URE(mmol/L)		1097,26±24,95*	779,76±38,24*	1216,67±23,89
TP(g/L)	14	2,02±0,06*	2,26±0,07*	1,9±0,02
ALB(g/L)		2,07±0,04*	1,88±0,08*	1,9±0,02
URE(mmol/L)		903,3±41,55*	706,06±75,66*	1084,7±29,83
TP(g/L)	21	1,05±0,006*	1,07±0,001*	0,91±0,2
ALB(g/L)		2,02±0,03*	2±0,06*	2,18±0,04
URE(mmol/L)		5,65±0,2*	6,54±0,02*	6,94±0,16

Примечание: *статистически недостоверно по сравнению с контрольной группой, P>0,05

результатами на 7-е сутки, стала заметна тенденция нормализации показателей.

На 21-е сутки опыта наблюдалось понижение уровня кальция и повышение уровня фосфора, обусловленное окончанием процесса регенерации костной ткани и нормализацией минерального обмена веществ в организме.

Также на 7-е сутки наблюдалось высокое содержание щелочной фосфатазы, что указывает на активизацию работы остеобластов. На 21-е сутки уровень щелочной фосфатазы резко уменьшался, что указывало на нормализацию показателей минерального обмена.

Белковый обмен в организме во время регенерации костной ткани представлен в табл. 3.

По результатам биохимического анализа сыворотки крови следует, что на 7-е сутки наблюдалось понижение уровня белка в опытных группах по сравнению с контрольной. На основании данных научных публикаций можно предположить, что этот процесс происходил из-за активизации процесса образования первичной мозоли. В 1-й группе, кроме понижения белка, уровень которого был на 18% ниже, чем в контрольной группе, наблюдалось понижение на 13% уровня альбумина.

На 14-е сутки в 1-й группе наблюдалось понижение уровня общего белка и альбумина– на 27 и 37% соответственно – по сравнению с показателями контрольной группы. Результаты 14 сут в 1-й группе были ниже, чем результаты 7 сут, что, по данным научных публикаций, связано с окончанием образования первичной мозоли и переходом организма к активной регенерации компактного и губчатого веществ кости. В контрольной и во 2-й группах такая тенденция не наблюдалась, что указывало на то, что процесс создания костной мозоли только начинался.

На 21-е сутки, по сравнению с 7 и 14 сут, наблюдалась нормализация белкового обмена, обусловленная повышением показателей анализов во всех группах, что указывало на окончание процесса регенерации костной ткани.

Кроме понижения уровня белка, на 7-е и 14-е сутки опыта наблюдалось понижение уровня мочевины в опытных группах. Пониженное, по сравнению с контрольной группой, содержание мочевины в опытных группах на 7-е сутки указывало на замедление процесса выведения белка из организма.

Заключение

Данное исследование показало, что паракринные факторы, выделяемые стволовыми клетками в процессе культивирования, достоверно ускоряют регенерацию костной ткани.

В ходе целого ряда работ нами было доказано, что паракринные факторы обладают противовоспалительным и антифиброзным эффектами, влияя на процесс ремоделирования соединительной ткани [13, 14, 16]. Следует отметить, что широкий спектр биологических эффектов, скорее всего, связан не с одним пептидом, а с целым комплексом биологически активных белков, регулирующих процесс воспаления как на стадии альтерации-дегенерации, так и на регенеративной стадии. Проведенная нами масс-спектроскопия выявила более 600 биологически значимых белков и молекул, что существенно затрудняет процесс сертификации и лицензирования потенциального конечного продукта. Не имея возможности точно идентифицировать белки, участвующие в процессе восстановления костной ткани, авторы связывают наблюдаемый эффект восстановления с антиангиогенным эффектом, который был зафиксирован в ряде работ. Так, было показано, что паракринные факторы ускоряют созревание грануляционной ткани, уменьшают площадь рубца (при этом увеличивается плотность клеточных элементов) и достоверно снижают плотность сосудов [13, 14].

Все это в конечном итоге может привести к более быстрому восполнению структурного дефекта кости, активизации процесса минерализации костной ткани, что сопровождается уменьшением объема дефекта, стимуляцией процесса дифференцирования остеогенных клеток, регенерацией губчатого и компактного веществ и восстановлением структуры кости за счет активизации работы остеобластов.

Следует отметить, что наблюдаемый эффект достоверно более выражен при подкожном введении препарата, что, возможно, связано с более медленным высвобождением факторов из зоны введения и пролонгацией их действия на организм.

Таким образом, исследование показало, что паракринные факторы, выделяемые стволовыми клетками, могут стать перспективными для дальнейших исследований с целью получения лекарственного препарата.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. *Миронов С.П., Еськин Н.А., Андреева Т.М., Огрызко Е.В., Шелепова Е.А.* Динамика травматизма среди взрослого населения Российской Федерации // Вестник травматологии и ортопедии им Н.Н.Приорова. 2019. №3. С. 5 13 [Mironov S.P., Eskin N.A., Andreyeva T.M., Ogryzko Ye.V., Shelepova Ye.A. Dynamics of Injuries Among the Adult Population of the Russian Federation. *Vestnik Travmatologii i Ortopedii im N.N. Priorova* = N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics. 2019;3:5-13 (In Russ.)].

2. Stamnitz S., Klimczak A. Mesenchymal Stem Cells, Bioactive Factors, and Scaffolds in Bone Repair: From Research Perspectives to Clinical Practice. Cells. 2021;10:1925. Doi: 10.3390/cells10081925.

3. Dupont K.M., Sharma K., Stevens H.Y., Boerckel J.D., Garc a A.J., Guldberg R.E. Human Stem Cell Delivery for Treatment of Large Segmental Bone Defects. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010;107:3305–3310. Doi: 10.1073/pnas.0905444107.

4. Quek J., Vizetto-Duarte C., Teoh Sh., Choo Y. Towards Stem Cell Therapy for Critical-Sized Segmental Bone Defects: Current Trends and Challenges on the Path to Clinical Translation. J Funct Biomater. 2024 May 27;15;6:145. Doi: 10.3390/jfb15060145. PMID: 38921519; PMCID: PMC11205181.

5. Dasu M.R., Ramirez S.R., La T.D., Gorouhi F., Nguyen C., Lin B.R., Mashburn C., Stewart H., Peavy T.R., Nolta J.A., Isseroff R.R. Crosstalk between Adrenergic and Toll-Like Receptors in Human Mesenchymal Stem Cells and Keratinocytes: a Recipe for Impaired Wound Healing. Stem Cells Transl Med. 2014 Jun;3;6:745-59. Doi: 10.5966/sctm.2013-0200. Epub 2014 Apr 23. PMID: 24760207; PMCID: PMC4039457.

6. Fonseca R.B., Mohr A.M., Wang L., Sifri Z.C., Rameshwar P., Livingston D.H. The Impact of a Hypercatecholamine State on Erythropoiesis Following Severe Injury and the Role of IL-6. J Trauma. 2005 Oct;59;4:884-9; Discussion 889-90. Doi: 10.1097/01.ta.0000187653.64300.f5. PMID: 16374277.

7. Steinemann D., G hring G., Schlegelberger B. Genetic Instability of Modified Stem Cells– a First Step Towards Malignant Transformation? Am J StemCells 2013;2;1:39–51.

8. Izadpanah R., Kaushal D., Kriedt C., et al. Long-Term in Vitro Expansion Alters the Biology of Adult Mesenchymalstem Cells.Cancer Res. 2008;68;11:4229–4238.

9. Sundin M., Orvell C., Rasmusson I., et al. Mesenchymal Stem Cells are Susceptible to Human Herpes Viruses, but Viral DNA Cannot be Detected in the Healthy Seropositive Individual. Bone Marrow Transplant. 2006;37;11:1051–1059.

10. Amariglio N., Hirshberg A., Scheithauer B.W., et al. Donor-Derived Brain Tumor Following Neural Stem Cell Transplantation in Anataxia Telangiectasia Patient. PLoSMed. 2009;6;2:e1000029.

11. Khubutiya M.S., Vagabov A.V., Temnov A.A., Sklifas A.N. Paracrine Mechanisms of Proliferative, Anti-Apoptotic and Anti-Inflammatory Effects of Mesenchymal Stromal Cells in Models of Acute Organ Injury. Cytotherapy. 2014 May;16;5:579-85. Doi: 10.1016/j.jcyt.2013.07.017. Epub 2013 Oct 8. PMID: 24113425.

12. Temnov A.A., Sklifas A.N., Sharapov M.G., Fadeev R.S., Klychnikova E.V., Dolbnya A.D., Pekov S.I., Popov I.A. The Acute Kidney Injury Induced by Cisplatin in Mice is Exacerbated by the Conditioned Medium Derived from the Cultivation of Mesenchymal Stem Cells under Hypoxic Conditions. Curr Stem Cell Res Ther. 2025;20;7:784-794. Doi: 10.2174/011574888X321387240909111413. PMID: 41147079.

13. Tikhonova N.B., Temnov A.A., Aleksankina V.V., Aleksankin A.P., Fokina T.V., Sklifas A.N., Aksenova M.G., Elchaninov A.V., Milovanov A.P., Mikhaleva L.M. Morphological and Molecular Peculiarities of Healing of Uterine Incision when Using Conditioned Media of Bone Marrow Stromal Cells Cultivated under Hypoxic Condition. Bull Exp Biol Med. 2025 Feb;178;4:496-502. Doi: 10.1007/s10517-025-06363-5. Epub 2025 Mar 28. PMID: 40153165.

14. Temnov A., Astrelina T., Rogov K., Moroz B., Lebedev V., Nasonova T., Lyrshchikova A., Dobrynina O., Deshevoy Y., Melerzanov A., Bader A., Mishra A., Giri S., Boyarintsev V., Trofimenko A., Bushmanov A., Samoylov A. Use of Paracrine Factors from Stem Cells to Treat Local Radiation Burns in rats. Stem Cells Cloning. 2018 Oct 26;11:69-76. Doi: 10.2147/SCCAA.S164630. PMID: 30464536; PMCID: PMC6208552.

15. Yagi H., Soto-Gutierrez A., Navarro-Alvarez N., et al., Reactive Bone Marrow Stromal Cells Attenuate Systemic Inflammation Via sTNFR1. Mol. Therapy. 2010 Oct;18;10:1857-64. Doi: 10.1038/mt.2010.155. Epub 2010 Jul 27.

16. Tikhonova N.B., Temnov A.A., Aleksankina V.V., Sklifas A.N., et al. Immunological Effect of Moderately Hypoxic Mesenchymal Stromal Cell Culture Conditions on Uterine Healing in Rats. Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology. 2025;61;3:791-803. Doi 10.1134/S002209302503010X. EDN DWCMQD.

Материал поступил в редакцию 24.02.26; статья принята после рецензирования 25.06.26; статья принята к публикации 16.09.26
The material was received 24.02.26; the article after peer review procedure 25.06.26; the Editorial Board accepted the article for publication 16.09.26