

Информация для цитирования:

Кузькин С.А., Майбородин И.В., Шевела А.А., Майбородина В.И., Лушникова Е.Л., Шевела А.И. ВОЗМОЖНОСТЬ ПОПАДАНИЯ ЭКСОСОМ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В МИОКАРД В РЕЗУЛЬТАТЕ ИНЪЕКЦИИ В ДЕФЕКТ КОСТНОЙ ТКАНИ КОНЕЧНОСТИ // Медицина в Кузбассе. 2021. №4. С. 20-25.

Кузькин С.А., Майбородин И.В., Шевела А.А., Майбородина В.И., Лушникова Е.Л., Шевела А.И.

ФГБНУ Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Институт молекулярной патологии и патоморфологии, ФГБНУ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск, Россия

ВОЗМОЖНОСТЬ ПОПАДАНИЯ ЭКСОСОМ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В МИОКАРД В РЕЗУЛЬТАТЕ ИНЪЕКЦИИ В ДЕФЕКТ КОСТНОЙ ТКАНИ КОНЕЧНОСТИ

Предмет исследования – характер распределения экзосом мультipotентных стромальных клеток (ЭМСК), введенных в дефект костной ткани конечности, с оценкой их миграции в сердце.

Цель исследования – с помощью люминесцентной микроскопии установить возможность миграции в сердце ЭМСК, меченных флуоресцентным красителем, после введения их в искусственно созданный дефект костной ткани конечности в эксперименте.

Методы исследования. Повреждение костной ткани моделировали, создавая стоматологическим бором диаметром 2 мм стандартизованные отверстия на глубину 4 мм в проксимальных мыщелках большеберцовых костей кроликов. Одним животным (27 особей) в дефект костной ткани на правой и левой конечностях инсулиновым шприцем вводили теплый физиологический раствор на фосфатном буфере; другим (30 особей) – в подобные дефекты на каждой конечности вводили по 19,5 мкг ЭМСК в таком же буфере. Мультipotентные стромальные клетки получали из костного мозга крыс-самцов инбредной линии Wag. ЭМСК окрашивали флуоресцентным красителем PKH26.

Основные результаты. Спустя 3 суток после операции в миокарде животных выявлены единичные объекты, очень ярко светящиеся при установке родаминового фильтра. Размеры флуоресцирующих красным цветом объектов никогда не превышали 1 мкм, чаще всего были намного меньше, то есть были пылевидными. Светящиеся частицы чаще всего были расположены рядом с сосудами, в их стенках или на эндотелии капилляров. К 7-м суткам ярко светящиеся объекты практически полностью исчезли из миокарда. Через 10 суток в сердечной мышце слабо флуоресцирующие красным цветом объекты выявлялись крайне редко. Адсорбции ЭМСК какими-либо клетками не выявлено.

Область применения. Регенеративная медицина.

Выводы. Обнаружение на 3-и и 7-е сутки в миокарде даже единичных ЭМСК после их введения в дефект кости задней конечности свидетельствует о том, что возможно их проникновение в сосудистое русло с последующей миграцией в миокард.

Ключевые слова: экзосомы мультipotентных стромальных клеток; распределение экзосом; дефект костной ткани конечности; сердце, люминесцентная микроскопия.

Kuzkin S.A., Maiborodin I.V., Shevela A.A., Maiborodina V.I., Lushnikova E.L., Shevela A.I.

Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia

POSSIBILITY OF DISTRIBUTION THE EXOSOMES DERIVED FROM MULTIPOTENT STROMAL CELLS TO THE MYOCARDIUM AFTER INJECTION INTO THE BONE TISSUE OF A LIMB

Objective: The aim of the investigation was to establish the possibility of migration into the heart of EMSCs labeled with a fluorescent dye after their introduction into an artificially created defect in the bone tissue of a limb in an experiment.

Methods. Bone injury was modeled by creating standardized holes 4 mm deep in the proximal tibial condyles of rabbits with a dental bur with a diameter of 2 mm. 27 animals were injected with a warm saline solution in phosphate buffer with an insulin syringe into a bone tissue defect on the right and left extremities; 30 animals received 19.5 µg of EMSCs in the same buffer into similar defects on each limb. Multipotent stromal cells were obtained from the bone marrow of Wag male inbred rats. EMSCs was stained with PKH26 fluorescent dye.

Results. Three days after the operation, single objects were found in the myocardium of the animals, which glowed very brightly when the rhodamine filter was installed. The size of the objects fluorescent in red never exceeded 1 µm, most often they were much smaller, that is, they were dusty. Luminous particles were most often located near vessels, in their walls or on the endothelium of capillaries. By the 7th day, brightly luminous objects have almost completely disappeared from the myocardium. After 10 days in the heart muscle, weakly fluorescent red objects were detected extremely rarely. EMSCs adsorption by any cells was not detected.

Field of application. Regenerative medicine.

Conclusions. The detection on the 3rd and 7th days in the myocardium of even single EMSCs after their introduction into the defect of the hind limb bone indicates that their penetration into the vascular bed with subsequent migration into the myocardium is possible.

Key words: multipotent stromal cell exosomes; exosome distribution; bone tissue defect of a limb; heart, fluorescence microscopy.

К настоящему времени можно считать доказанной диссеминацию мультипотентных стромальных клеток (МСК) посредством тока крови по всему организму после тканевой инъекции [1-3]. Ранее было установлено влияние МСК на ангиогенез на отдалении от места введения этих клеток, что связывают с их миграцией по лимфатическим сосудам [4]. Однако из-за короткого времени существования МСК в тканях [3-6], фокус исследования клеточных технологий постепенно сместился с самих МСК на их экзосомы (ЭМСК). Ввиду этого, является актуальным изучение возможности биодистрибуции ЭМСК по организму, связанной с активной или пассивной миграцией через сосудистое русло, в том числе и в сердце, после локального применения, так как нельзя исключить их влияния на отдаленные от места введения ткани.

Необходимо отметить, что подобные работы уже предпринимались рядом исследователей. Нановезикулы, полученные из МСК выделением в градиенте плотности вследствие разрушения клеток последовательными экструзиями, меченные Су7 (цианиновый флуоресцентный краситель) и введенные в дозе 2×10^9 мышам внутрибрюшинно, распространялись по всему телу животных и локализовались в легких, печени и почках через 6 часов [7]. После внутривенного введения маркированных экстрацеллюлярных везикул из МСК человека мышам с индуцированным глицерином поражением почек, а также здоровым животным, эти везикулы были обнаружены только в поврежденных почках [8]. Через 5 часов такие везикулы выявлялись на изображениях всего тела и срезах почек.

При внутривенном введении ЭМСК сразу вместе с кровью проходят через легкие и закономерно распространяются по всем органам. При внутрибрюшинном — всасываются или в кровь, или в лимфу, и также быстро диссеминируются по организму. Возможность генерализованного распространения ЭМСК по отдаленным органам при локальном тканевом применении остается неизученной.

В связи с вышеизложенным, была поставлена **цель исследования** — с помощью люминесцентной микроскопии установить возможность миграции в сердце ЭМСК, меченных флуоресцентным красителем, после введения их в искусственно созданный дефект костной ткани конечности в эксперименте.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на результатах изучения образцов сердца беспородных кроликов обоего пола массой 3-4 кг в разные сроки после введения ЭМСК в искусственно созданный дефект проксимального мышечка большеберцовой кости с последующей установкой винтовых титановых имплантатов. Все манипуляции не были связаны с причинением боли

животным и проведены с соблюдением ГОСТ 33215-2014 (Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур) и ГОСТ 33216-2014 (Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами).

Получение, культивирование и характеристики МСК, выделение ЭМСК

МСК получали из костного мозга крысы-самца инбредной линии Wag массой 180 г, возраст 6 мес, характеризовали и культивировали в соответствии с ранее описанными методиками [3, 4]. На стадии стационарного роста стабильной культуры 3-го пассажа МСК при достижении конfluenceности клеточного монослоя 80-90 % собирали кондиционную среду, из которой, согласно рекомендациям литературы [9, 10], выделяли ЭМСК. Для удаления клеток, клеточного детрита, апоптотных телец и крупных везикул кондиционную среду последовательно центрифугировали (10 мин при 300 g, 10 мин при 2000 g, 30 мин при 12000 g). Экзосомы осаждали, центрифугируя супернатант 2 часа при 100000 g, и ресуспендировали в физиологическом растворе на фосфатном буфере. Количество ЭМСК определяли по содержанию белка в осадке, используя коммерческий набор «Qubit protein assay kit» (Thermo Fisher Scientific) и флуориметр «Qubit® 3.0».

Окрашивание липидных компонентов мембран экзосом проводили флуоресцентным красителем PKH26, согласно инструкции производителя (Sigma-Aldrich). Избыток красителя удаляли, центрифугируя 10 минут при 2000 g и 2 часа при 100000 g, или используя колонки Exosome Spin Columns (MW 3,000) по стандартному протоколу (Thermo Fisher Scientific).

Введение ЭМСК в дефект костной ткани

Хирургическое вмешательство проводили с соблюдением всех правил асептики и антисептики в условиях общей внутривенной анестезии пропофолом. В обоих проксимальных мышечках большеберцовой кости кроликов стоматологическим бором диаметром 2 мм с охлаждением стерильным физиологическим раствором создавали стандартизованные отверстия на глубину 4 мм [9]. Далее дефект кости инсулиновым шприцем заполняли физиологическим раствором, приготовленным на фосфатном буфере (рН 7,3), (контроль, 27 кроликов) [11] или вводили по 19,2 мкг ЭМСК в физиологическом растворе на каждую конечность (опыт, 30 животных). В группу интактного контроля входили 5 животных.

Доза ЭМСК выбрана исходя из средних данных, рекомендованных другими исследователями: 10-20 мкг/мл [12]; 0,6, 5 и 50 мкг [13]; 50 мкг на такой же по размерам дефект костной ткани прок-

симального мышелка большеберцовой кости [9]; 100 мкг сразу после операции и еженедельно в течение 12 недель [5]. Через 10-20 секунд послыно без натяжения ушивали операционную рану. Животных выводили из эксперимента дислокацией шейных позвонков через 3, 7 и 10 суток после операции.

Морфологические методы исследования

Образцы миокарда фиксировали в 4 % растворе параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,4) не менее 1 суток, обезжизвали и просветляли в реактиве «Изопреп» (БиоВитрум) и заключали в гистопласт.

Неокрашенные гистологические срезы толщиной 5-7 мкм исследовали в режиме люминесценции светового микроскопа Axioimager M1 (Zeiss) при увеличении до 1200 раз с фильтрами Alexa Fluor 488 (диапазон возбуждения 450-490 нм, диапазон регистрации 515-∞ нм) или для родамина (Rhod) (диапазон возбуждения 540-552 нм, диапазон регистрации 575-640 нм). Изучение миокарда в условиях воздействия ультрафиолетовым светом через фильтр Alexa Fluor 488 было предпринято для получения зеленой фоновой аутофлюоресценции тканей, что дает, во-первых, хорошее контрастирование объектов с люминесценцией при установке фильтра для родамина (красный цвет и его оттенки хорошо видны на зеленом фоне), а во-вторых, имеется возможность получить представление о структуре исследуемых тканей и местоположении светящихся красным цветом структур [3, 10].

При получении микрофотографий использовали автоматическую экспозицию, в процессе совмещения изображений с применением фильтров Alexa Fluor 488 и для родамина можно получить зеленый и красный (или оранжевый и желтый) цвет в зависимости от преобладания интенсивности свечения при том или ином фильтре. Зеленый цвет дает более яркая флюоресценция при использовании фильтра Alexa Fluor 488, красный цвет — на фоне применения родаминового фильтра, желтый и его оттенки получаются в результате смешения зеленого и красного цветов в той или другой пропорции [3, 10].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех исследованных образцах сердца контрольных животных, как оперированных без последующего введения ЭМСК, так и интактных, объекты с преобладанием флюоресценции на фоне установки родаминового фильтра не были обнаружены во все сроки эксперимента.

Через трое суток после операции с введением ЭМСК в миокарде были обнаружены единичные очень мелкие объекты с интенсивной флюоресценцией при использовании фильтра для родамина. Такие объекты всегда были расположены в сосудистых

структурах сердечной мышцы, реже на эндотелии клапанных образований или собственно предсердия и желудочка (рис. 1а, 1б). Размеры флюоресцирующих красным цветом объектов никогда не превышали 1 мкм, чаще всего были намного меньше, то есть были пылевидными. Ни в одном наблюдении не было обнаружено тканевого детрита или клеток со светящимися красным цветом структурами.

ЭМСК из места введения самостоятельно или с детритом, или в клеточных элементах с током крови попадают в правые отделы сердца. Но кровоснабжение миокарда осуществляется посредством коронарных артерий, отходящих от аорты, куда кровь вместе с ЭМСК транспортируется из легких. То есть, из правых предсердия и желудочка сердца ЭМСК не могут попасть в миокард, но могут остаться на выстилке указанных полостей.

Оказавшись в капиллярах легких, детрит с ЭМСК и клетки с ЭМСК, особенно крупные фагоциты, большей частью отфильтровываются и поглощаются макрофагами легких или элиминируются в альвеолы и далее, наружу, как это показано ранее при описании удаления детрита МСК, которые также метили люминесцентным красителем [3]. Скорее всего, именно поэтому в сердечной мышце присутствуют только единичные мелкие пылевидные объекты с очень ярким красным свечением при установке родаминового фильтра — собственно ЭМСК. Расположение ЭМСК в просвете капилляров, на клапанах и хордах, а также в стенке сосудов является дополнительным доказательством, что такие объекты с красным свечением — не артефакты, а попали в сердце через сосудистое русло с током крови. Благодаря высокому давлению в сердечных сосудах, а также сократительной деятельности миокарда, ЭМСК продвигаются по сосудам в глубину сердечной мышцы, попадая в ее капилляры.

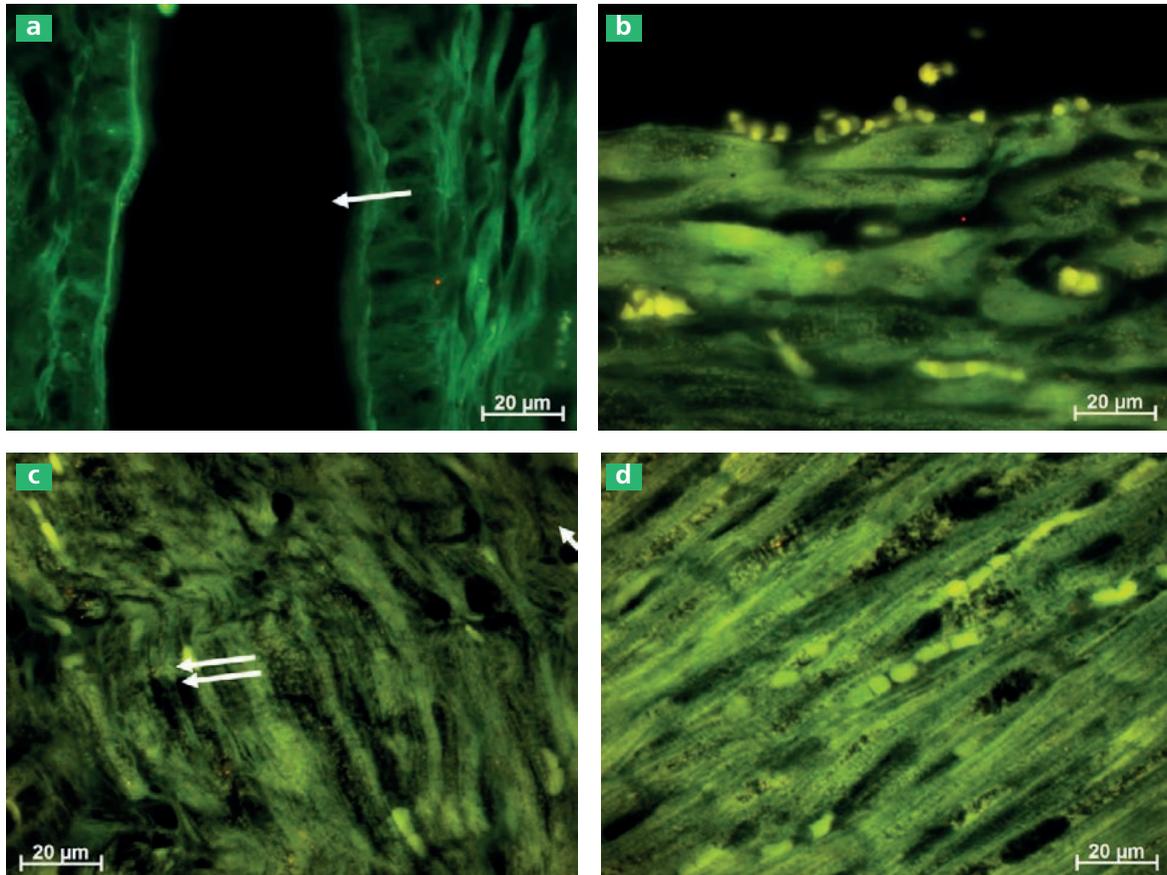
Разные размеры и интенсивность свечения найденных объектов при использовании родаминового фильтра служат доказательствами того, что подобным образом флюоресцирующие структуры являются ЭМСК, поскольку, согласно литературным данным, экзосомы имеют диаметр 40-100 нм [2], а эктосомы — 50-1000 нм [14], то есть экстрацеллюлярные везикулы МСК даже одного происхождения могут очень сильно различаться по величине. Также необходимо учитывать возможность слипания, агглютинации ЭМСК, так как описано хорошее связывание эктосом с факторами свертывания крови и формированием протромбиназного комплекса [15].

Краситель РКН26 связывается с мембранными структурами, вызывая их свечение при воздействии ультрафиолетовым светом, а так как ЭМСК содержат различное количество мембран, то и люминесценция этих объектов, обусловленная связыванием с флюоресцентной меткой, должна иметь разную интенсивность.

Спустя 7 суток картина в миокарде практически не изменялась. По-прежнему в стенках сосудов сердечной мышцы присутствовали очень мелкие, практически пылевидные частицы с красной флюорес-

Рисунок
 Миокард кроликов в разные сроки после введения ЭМСК в дефект костной ткани большеберцовой кости.
 Совмещение изображений, полученных с применением фильтров Alexa 488 и для родамина в люминесцентном
 режиме микроскопа

Picture
 Rabbit myocardium at different times after the introduction of EMSC into the defect in the bone tissue of the tibia.
 Alignment of images obtained using Alexa 488 filters and for rhodamine in the luminescent microscope mode



Примечание: а – очень мелкий пылевидный объект (стрелка) с интенсивной флюоресценцией на фоне установки родаминового фильтра в адвентиции крупной артерии через 3 суток; б – ярко светящийся в условиях применения фильтра для родамина объект (стрелка) в капилляре рядом с веней в миокарде через 3 суток; с – очень мелкие, пылевидные объекты (стрелки) со слабым преобладанием флюоресценции при использовании родаминового фильтра рядом с капилляром между кардиомиоцитами через 7 суток; d – слабо светящийся, незначительно ярче фона, в условиях применения родаминового фильтра очень мелкий объект (стрелка) в миокарде через 10 суток.

Note: a – a very small dusty object (arrow) with intense fluorescence against the background of the installation of a rhodamine filter in the adventitia of a large artery after 3 days; b – a brightly glowing object (arrow) in the capillary near the vein in the myocardium after 3 days under the conditions of the rhodamine filter application; c – very small, dusty objects (arrows) with a weak predominance of fluorescence when using a rhodamine filter next to the capillary between cardiomyocytes after 7 days; d – weakly luminous, slightly brighter than the background, under the conditions of using the rhodamine filter, a very small object (arrow) in the myocardium after 10 days.

ценцией при исследовании с фильтром для родамина (рис. 1с).

К концу наблюдения, к 10-м суткам, в миокарде можно было обнаружить только слабо светящиеся на фоне применения родаминового фильтра мелкие объекты, которые встречались крайне редко и были найдены только у 3-х кроликов из 10-ти в результате тщательного поиска (рис. 1d). Учитывая постепенное стихание воспаления в травмированных

тканях задней конечности, можно предположить, что практически полное исчезновение ярко люминесцирующих структур из сердца обусловлено прекращением поступления детрита с ЭМСК в кровь из места хирургического вмешательства. К этому же сроку из сердечной мышцы элиминировались и попавшие туда ранее ЭМСК. Таким образом, влияние ЭМСК на миокард растянуто по времени и плавно уменьшается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После введения в поврежденный проксимальный мышечелок большеберцовой кости кроликов ЭМСК, их можно обнаружить в миокарде, куда эти структуры попадают с током крови. Из мест локального применения часть ЭМСК с током крови попадает в правые отделы сердца и далее в легкие. После фильтрации в легких часть оставшихся ЭМСК с кровью транспортируется в левые отделы сердца и по системе коронарных артерий распространяются

по всему миокарду. Адсорбции ЭМСК какими-либо клетками не выявлено; в отдельных случаях специфически меченые мелкие пылевидные объекты обнаруживались на протяжении всего эксперимента — до 10-х суток наблюдения. На основании полученных данных можно предположить возможное взаимодействие кардиомиоцитов и других клеточных популяций миокарда с ЭМСК, инъецированных в отдаленные ткани, что важно учитывать при использовании подобных технологий в регенеративной медицине.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Работа выполнена при финансовой поддержке ПФНИ ГАН на 2017-2020 гг. (VI.62.2.1, 0309-2016-0006) «Разработка технологий получения материалов для регенеративной медицины и развитие методов восстановления репродуктивного здоровья» и темы (0535-2019-0028) «Клеточные и молекулярные механизмы повреждения и ремоделирования тканей и органов при метаболических нарушениях и токсических воздействиях, разработка технологий стимуляции цитопротекторных реакций и тканеспецифической репаративной регенерации».

Финансовой поддержки со стороны кампаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Assis AC, Carvalho JL, Jacoby BA, Ferreira RL, Castanheira P, Diniz SO, et al. Time-dependent migration of systemically delivered bone marrow mesenchymal stem cells to the infarcted heart. *Cell Transplant.* 2010; 19(2): 219-230. doi: 10.3727/096368909X479677.
2. Février B, Raposo G. Exosomes: endosomal-derived vesicles shipping extracellular messages. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2004; 16(4): 415-421. doi: 10.1016/j.ceb.2004.06.003.
3. Maiborodin IV, Maslov RV, Mikheeva TV, Marchukov SV, Maiborodina VI, Shevela AA. Opportunity for elimination of injected multipotent stromal cells via lungs. *Cellular Therapy and Transplantation (CTT).* 2020; 9(1): 67-73. Russian (Майбородин И.В., Маслов Р.В., Михеева Т.В., Марчуков С.В., Майбородина В.И., Шевела А.А. Возможность элиминации введенных мультипотентных стромальных клеток через легкие //Клеточная терапия и трансплантация. 2020. Т. 9, № 1. С. 67-73.) doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2020-9-1-67-73.
4. Maiborodin IV, Maslov RV, Mikheeva TV, Elovskiy AA, Figurenko NF, Maiborodina VI, et al. The possibility of the angiogenesis in tissues remote from the place of the multipotent mesenchymal stromal cell injection. *Molecular medicine.* 2018; 16(3): 22-26. Russian (Майбородин И.В., Маслов Р.В., Михеева Т.В., Еловский А.А., Фигуренко Н.Ф., Майбородина В.И. и др. Возможность ангиогенеза в тканях, отдаленных от места инъекции мультипотентных мезенхимных стромальных клеток //Молекулярная медицина. 2018. Т. 16, № 3. С. 22-26.) doi: 10.29296/24999490-2018-03-04.
5. Rodrigues M, Yates CC, Nuschke A, Griffith L, Wells A. The matrikine tenascin-C protects multipotential stromal cells/mesenchymal stem cells from death cytokines such as FasL. *Tissue Eng. Part A.* 2013; 19(17-18): 1972-1983. doi: 10.1089/ten.TEA.2012.0568.
6. Yates CC, Nuschke A, Rodrigues M, Whaley D, Dechant JJ, Taylor DP, Wells A. Improved transplanted stem cell survival in a polymer gel supplemented with Tenascin C accelerates healing and reduces scarring of murine skin wounds. *Cell Transplant.* 2017; 26(1): 103-113. doi: 10.3727/096368916X692249.
7. Park KS, Svennerholm K, Shelke GV, Bandeira E, Lässer C, Jang SC, et al. Mesenchymal stromal cell-derived nanovesicles ameliorate bacterial outer membrane vesicle-induced sepsis via IL-10. *Stem Cell Res. Ther.* 2019; 10(1): 231. doi: 10.1186/s13287-019-1352-4.
8. Grange C, Tapparo M, Bruno S, Chatterjee D, Quesenberry PJ, Tetta C, Camussi G. Biodistribution of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles in a model of acute kidney injury monitored by optical imaging. *Int. J. Mol. Med.* 2014; 33(5): 1055-1063. doi: 10.3892/ijmm.2014.1663.
9. Maiborodin IV, Shevela AA, Marchukov SV, Morozov VV, Matveeva VA, Maiborodina VI, et al. Regeneration of the bone defect at experimental application of extracellular microvesicles from multipotent stromal cells. *Novosti Khirurgii.* 2020; 28(4): 359-69. Russian (Майбородин И.В., Шевела А.А., Марчуков С.В., Морозов В.В., Матвеева В.А., Майбородина В.И. и др. Регенерация костного дефекта в условиях экспериментального применения экстрацеллюлярных микровезикул мультипотентных стромальных клеток //Новости хирургии. 2020. Т. 28(4). С. 366-376.) doi: 10.18484/2305-0047.2020.4.359
10. Sukhikh GT, Pekarev OG, Maiborodin IV, Silachev DN, Shevtsova YA, Goryunov KV, et al. Preservation of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles after abdominal delivery in the experiment. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020; 169(1): 122-129. Russian (Сухих Г.Т., Пекарев О.Г., Майбородин И.В., Силачев Д.Н., Шевцова Ю.А., Горюнов К.В. и др. К вопросу о сохранности экстрацеллюлярных микровезикул мезенхимных стромальных клеток после абдоминального

родоразрешения в эксперименте //Клеточные технологии в биологии и медицине. 2020. № 1. С. 3-11.) doi: 10.1007/s10517-020-04838-1.

11. Zhang S, Chu WC, Lai RC, Lim SK, Hui JH, Toh WS. Exosomes derived from human embryonic mesenchymal stem cells promote osteochondral regeneration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24(12): 2135-2140. doi: 10.1016/j.joca.2016.06.022.
12. Wang KX, Xu LL, Rui YF, Huang S, Lin SE, Xiong JH, et al. The effects of secretion factors from umbilical cord derived mesenchymal stem cells on osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0120593. doi: 10.1371/journal.pone.0120593.
13. Torreggiani E, Perut F, Roncuzzi L, Zini N, Baglio SR, Baldini N. Exosomes: novel effectors of human platelet lysate activity. *Eur. Cell Mater*. 2014; 28: 137-151; discussion 151. doi: 10.22203/eCM.
14. Théry C, Ostrowski M, Segura E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses. *Nature reviews. Immunology*. 2009; 9(8): 581-593. doi: 10.1038/nri2567.
15. Sadallah S, Eken C, Schifferli JA. Ectosomes as modulators of inflammation and immunity. *Clin Exp Immunol*. 2011; 163(1): 26-32. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04271.x.

Сведения об авторах:

КУЗЬКИН Сергей Александрович, аспирант, ИМППМ, ФИЦФТМ, г. Новосибирск, Россия. E-mail: pathol@inbox.ru

МАЙБОРОДИН Игорь Валентинович, доктор мед. наук, профессор, зав. лабораторией цитологии и клеточной биологии, ИМППМ, ФИЦФТМ, г. Новосибирск, Россия. E-mail: imai@mail.ru

ШЕВЕЛА Александр Андреевич, канд. мед. наук, науч. сотрудник, ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск, Россия.

МАЙБОРОДИНА Виталина Игоревна, доктор мед. наук, ведущий науч. сотрудник, ИМППМ, ФИЦФТМ, г. Новосибирск, Россия. E-mail: pathol@inbox.ru

ЛУШНИКОВА Елена Леонидовна, доктор биол. наук, профессор, и.о. директора ИМППМ, ФИЦФТМ, г. Новосибирск, Россия. E-mail: pathol@inbox.ru

ШЕВЕЛА Андрей Иванович, доктор мед. наук, профессор, зав. лабораторией инвазивных медицинских технологий, ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск, Россия.

Information about authors:

KUZKIN Sergey Aleksandrovich, postgraduate student, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Novosibirsk, Russia.

E-mail: pathol@inbox.ru

MAYBORODIN Igor Valentinovich, doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory of cytology and cell biology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Novosibirsk, Russia.

E-mail: imai@mail.ru

SHEVELA Alexander Andreevich, candidate of medical sciences, researcher, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS, Novosibirsk, Russia.

MAYBORODINA Vitalina Igorevna, doctor of medical sciences, leading researcher, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Novosibirsk, Russia. E-mail: pathol@inbox.ru

LUSHNIKOVA Elena Leonidovna, doctor of biological sciences, professor, acting director of the Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia. E-mail: pathol@inbox.ru

SHEVELA Andrey Ivanovich, doctor of medical sciences, professor, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS, Novosibirsk, Russia.

Корреспонденцию адресовать: МАЙБОРОДИН Игорь Валентинович, 630090, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2, Институт молекулярной патологии и патоморфологии, ФИЦФТМ. E-mail: imai@mail.ru