

65. Bhavsar, P.K., Dhoot, G.K., Cumming, D.V., Butler-Browne, G.S., Yacoub, M.H., Barton, P.J. Developmental expression of troponin I isoforms in fetal human heart. *FEBS Lett.* 1991, 292: 5–8.
66. Shi S., Wu X., Wang X., Hao W., Miao H., Zhen L., Nie S. Differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells to cardiomyocyte-like cells is regulated by the combined low dose treatment of transforming growth factor β 1 and 5azacytidine. *Stem Cells Int.* 2016: 3816256.
67. Lian X., Zhang J., Azarin S.M., Zhu K., Hazeltine L.B., Bao X., Hsiao C., Kamp T.J., Palecek S.P. Directed cardiomyocyte differentiation from human pluripotent stem cells by modulating Wnt/beta-catenin signaling under fully defined conditions. *Nat Protoc.* 2013, 8: 162–175.
68. Tang X.L., Rokosh G., Sanganalmath S.K., Yuan F., Sato H., Mu J., Dai S., Li C., Chen N., Peng Y., Dawn B., Hunt G., Leri A., Kajstura J., Tiwari S., Shirk G., Anversa P., Bolli R. Intracoronary administration of cardiac progenitor cells alleviates left ventricular dysfunction in rats with a 30-day-old infarction. *Circulation.* 2010, 121: 293–305.
69. Qian L., Huang Y., Spencer C.I., Foley A., Vedantham V., Liu L., Conway S.J., Fu J.D., Srivastava D. *In vivo* reprogramming of murine cardiac fibroblasts into induced cardiomyocytes. *Nature.* 2012, 485: 593–598.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ СОЗДАНИЯ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ДЕФЕКТОВ КОСТНОЙ И ХРЯЩЕВОЙ ТКАНЕЙ (ОПЫТ ИНСТИТУТА ЦИТОЛОГИИ РАН)

С.А.Александрова¹, Ю.А.Нащекина^{1,2}, Н.В.Цупкина¹

¹ФГБУН «Институт цитологии» РАН, Санкт-Петербург, alekssvet2205@gmail.com,

²ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого»

В статье изложен краткий обзор методологических подходов к созданию тканеинженерных конструкций для восстановления дефектов костной и хрящевой тканей, разрабатываемых сотрудниками Института цитологии РАН. Определены условия, необходимые для адгезии и роста мультипотентных мезенхимных стромальных клеток костного мозга кролика на матриксах различной природы (коллаген I типа, деминерализованный костный матрикс, поли(L,L)-лактид, биоситалл), отработаны способы совмещения клеток и трехмерных носителей, проведены испытания полученных тканеинженерных конструкций на лабораторных животных, показавшие возможность их применения в клинике.

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимные стромальные клетки костного мозга, остеогенная и хондрогенная дифференцировка, коллаген I типа, деминерализованный костный матрикс, биоситалл, поли(L,L)-лактид, тканеинженерные конструкции.

Актуальной проблемой современной травматологии и ортопедии является создание имплантатов из биоматериалов, которые бы в наибольшей степени отвечали физиологическим и биомеханическим требованиям для замещения отдельных сегментов опорно-двигательного аппарата и обеспечивали их надежную фиксацию в дефектах костной и хрящевой тканей. В хирургии костно-суставной системы применяются биodeградируемые и небиodeградируемые имплантаты. Биodeградируемые имплантаты, вошедшие в практику, изготавливаются на основе соединений гидроксиапатита, коллагена, деминерализованного костного матрикса, полимеров и др. При изготовлении небиodeградируемых имплантатов используются титан и его сплавы, стеклокерамика, композиционный углерод и др. Согласно определению международной организации по стандартизации ISO (ISO/TR 9966) и принятым в РФ ГОСТом «Р51148-98» под биоматериалами подразумевают «нежизнеспособный материал, предназначенный для контакта с живой тканью для выполнения функций медицинского назначения». Желательно, чтобы материал имплантата был биосовместимым, что подразумевает такие его свойства, как биоинертность, износоустойчивость, антикоррозийность, нетоксичность и неонкогенность (1). Наряду с биомеханическими характеристиками имплантаты не должны способствовать развитию инфекций, неконтролируемому росту клеток и не вызывать иммунологические реакции отторжения (2, 3). С целью оптимизации химического состава поверхности материалов в настоящее время разрабатываются различные органические и неорганические покрытия, способствующие интеграции имплантатов (4). Для улучшения интеграции в костную ткань имплантат может быть покрыт материалами, обладающими остеоиндуктивными и остеокондуктивными свойствами (5, 6). Также поверхности имплантатов модифицируются различными веществами, улучшающими клеточную пролиферацию, хемотаксис и ангиогенез (костный морфогенетический белок, фактор роста тромбоцитов, трансформирующий фактор роста β , инсулиноподобный фактор роста-1, фактор роста эндотелия сосудов, фактор роста фибробластов и др.) (7).

Перспективным направлением в развитии восстановительной хирургии костной и хрящевой тканей следует считать получение экспериментального обоснования возможности использования различных замещающих материалов для последующего клинического внедрения. Для этого необходимо проведение исследований в условиях *in vitro* по изучению взаимодействия между клетками и материалом, чтобы выявить: токсичность материалов,

влияние на морфологию и основные характеристики жизнеспособности клеток (способность к адгезии, пролиферации, сохранению свойств, присущих клеткам ткани, куда будет помещен имплантат и пр.). Важным моментом является исследование процессов дифференцировки стволовых клеток в присутствии данного материала. В литературе имеются сообщения об эффективном использовании клеточных технологий при восстановлении некоторых патологий костной и других тканей организма человека (8,9). Известно, что опухолевые, воспалительные и посттравматические изменения тканей приводят к повреждениям разного рода, что вызывает необходимость в подборе и использовании в определенном сочетании клеточного компонента и компонента материала. В настоящее время алгоритмов подбора материалов для использования в качестве имплантатов для разных патологий не существует.

Более 10 лет назад в Отделе клеточных культур Института цитологии РАН под руководством проф. Г.П. Пинаева началась разработка методологических подходов создания тканеинженерных конструкций (ТИК) для восстановления дефектов костной и хрящевой тканей с использованием мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК) костного мозга кролика. Показана способность ММСК к дифференцировке в остеогенном, хондрогенном и адипогенном направлениях (10). На сегодняшний день принято, что основными функциями ММСК являются: формирование ниши, в которой располагаются гемопоэтические стволовые клетки; участие в процессе естественного тканевого обновления и регенерации при повреждении разных органов и тканей; создание микроокружения, способствующего репарации поврежденных тканей (11). Эксперименты проводились на недифференцированных и индуцированных в остеогенном и хондрогенном направлениях ММСК, заселенных на различные матриксы (коллаген I типа, деминерализованный костный матрикс, биоситалл, поли(L,L)-лактид).

Оптимальная адгезия культивируемых клеток к поверхности носителя – важнейшее условие реализации биологического действия ТИК. Адекватное совмещение клеток и матрикса должно рассматриваться как ключевой, критический момент в создании ТИК. Однако высокие требования, предъявляемые к материалам, проходящим доклиническую апробацию, определяют необходимость использования агрессивных методов их обработки. Часто материал, теоретически оптимальный для заселения его клетками и поддержания их в функционально активном состоянии, в процессе обработки теряет ряд своих положительных свойств, в том числе адгезионные. Целью начатых в Отделе клеточных культур

экспериментов была разработка оптимальных способов заселения трехмерных матриц культивируемыми клетками, обладающими потенциалом к восстановлению костной и хрящевой тканей. Одним из фундаментальных направлений этих разработок является изучение взаимодействия стромальных клеток с белками внеклеточного матрикса (ВКМ) (12). В рамках исследований для целей регенеративной медицины особенно актуально изучение белков ВКМ в качестве модификаторов поверхности материалов, используемых для имплантатов.

В первых работах по репаративному остеогенезу была отработана методика получения ММСК из костного мозга подвздошных костей кролика и доказана их способность к дифференцировке в остеогенном, хондрогенном и адипогенном направлениях (13-17). Введенная в составе коллагенового геля суспензия аутогенных ММСК, направленных в остеогенную дифференцировку, в костную рану теменных костей кролика, вызывала увеличение доли костной ткани в составе регенерата до 30% по сравнению с контролем через 120 сут (18, 19). Полученные результаты оказались чрезвычайно важны, поскольку известно, что кости черепа животных обладают крайне низким потенциалом к репаративному остеогенезу, а у человека регенерация костной ткани в зоне перелома или дефекта костей черепа вообще не происходит. Следовательно, пересаженная культура ММСК обладала отчетливым индуцирующим и оптимизирующим влиянием на течение остеорепаративных процессов даже там, где посттравматический остеогенез в обычных условиях отсутствует.

Изучение взаимодействия остеогенных клеток различного происхождения и резорбируемого стеклокристаллического материала биоситалла силикоалюмофосфатной группы (ООО ПК "ЭЛКОР", Санкт-Петербург) позволило выявить увеличение удельной активности щелочной фосфатазы в клетках, инкубировавшихся в непосредственном контакте с материалом (20). В экспериментах на кроликах, которым в область дефекта теменных костей помещали гранулы биоситалла с мобилизованными на поверхности аутогенными ММСК, было наглядно продемонстрировано, что процесс полного восстановления целостности кости происходит быстрее, чем при использовании тех же клеток в коллагеновом геле (21). Кроме того, костный регенерат, сформированный в результате трансплантации клеток, нанесенных на гранулы биоситалла, отличался большей прочностью, поскольку в этом случае в структуру костной ткани были инкрустированы гранулы, достаточно плотно охваченные костными трабекулами.

Далее были проведены исследования по разработке ТИК на основе биodeградируемого деминерализованного костного матрикса (ДКМ) (полученного из Института травматологии и ортопедии им Р. Вредена) и ММСК костного мозга кролика. ДКМ является перспективным материалом для использования в тканевой инженерии дефектов кости, так как он нетоксичен для клеток, медленно резорбируется в организме (скорость резорбции приблизительно соответствует скорости остеогенеза) и обладает необходимыми физико-механическими характеристиками. Тем не менее, ДКМ не обладает достаточными адгезионными свойствами для культивируемых клеток - предобработка агрессивными веществами, необходимая для избавления от клеточного материала, приводит к тому, что ДКМ теряет ряд своих положительных свойств, в том числе, адгезионные. В экспериментах было показано, что оптимальный способ заселения трехмерного ДКМ культивированными клетками, обладающими остеогенным потенциалом, заключается в предварительном внесении клеток в коллагеновый гель, а затем, до полимеризации геля, в пропитывании им ДКМ (22). Была проведена экспериментальная проверка с целью выявления возможности использования полученного ТИК в практической травматологии и ортопедии. На кроликах, которым в область тотального дефекта большеберцовой кости помещали ТИК, было установлено, что процессы регенерации на 30 сут опережают таковые в контрольной группе животных (23, 24).

В течение ряда лет в Институте цитологии активно проводятся исследования по разработке ТИК из биodeградируемого полимерного материала на основе молочной кислоты - поли(L,L-лактида) (25). На сегодняшний день отработан ряд методов формирования трехмерных полилактидных скаффолдов различной архитектуры. В рамках гранта РФФИ «Исследование формирования тканеподобных структур *in vitro* для регенеративной терапии и реконструктивной хирургии» с помощью метода выщелачивания были получены скаффолды, размер пор которых варьировал от 150 до 300 мкм, а с помощью метода лиофильной сушки - с размером пор до 100 мкм. Нетоксичность поли(L,L)-лактида для стромальных клеток, а также определенные физико-механические характеристики позволяют использовать этот материал для тканевой инженерии дефектов соединительных тканей (26). Однако гидрофобные свойства поверхности скаффолдов ограничивают прикрепление к ним клеток (27). Также в процессе исследований было выявлено, что немодифицированный полилактид обладает некоторой остеоиндуктивной способностью для ММСК костного мозга кролика (28). Модификации полилактидных поверхностей коллагеном I типа или фибрином привели к

увеличению гидрофильности материала и усилению его остеоиндуктивных свойств (28, 29). В последних экспериментах, в которых изучалось влияние модификации полилактида глицерофосфатом кальция на остеогенную дифференцировку ММСК костного мозга кролика, было обнаружено, что клетки, инкубировавшиеся на модифицированных полилактидных пленках, более высокими темпами нарабатывали кристаллы кальция по сравнению с клетками, инкубировавшимися на необработанной поверхности полилактида, и контролем – культуральным пластиком (неопубликованные данные).

В 2015 г. совместно с сотрудниками Отделения фтизиоостеологии и ортопедии ФГБУ «Санкт-петербургский НИИ фтизиопульмонологии» (СПб НИИФ) начаты исследования по выбору оптимального остеозамещающего материала для пластики операционных дефектов в радикально- и реконструктивно-восстановительной хирургии туберкулеза костей и суставов. Работы проводятся в рамках государственного задания «Доклиническое исследование биомедицинских клеточных продуктов и наноструктурированных материалов для профилактики и лечения туберкулеза». Актуальность исследований обоснована необходимостью поиска и разработки новых методов пластической восстановительной хирургии костно-суставного туберкулеза. Опыт по использованию в СПб НИИФ ряда коммерческих остеозамещающих материалов для пластики дефектов кости выявил необходимость дополнительной стимуляции регенерации костной ткани при лечении туберкулезных оститов (30-32). На данный момент проведено сравнительное изучение токсичности и биосовместимости четырех остеозамещающих материалов: «Биосит Сп-Элкор» (ООО ПК «Элкор», Россия), OSTEOSET-T («Wright Medical Technology», USA), Orthoss («Geistlich», Germany), ЛитАр (ЗАО «ЛитАр», Самара, Россия) в условиях *in vitro* на постоянной линии клеток остеосаркомы человека HOS (TE 85, CLONE F5), ММСК костного мозга новорожденного кролика и остеоцитах, полученных из ММСК методом индукции. Морфологию клеток и их распластывание на поверхности материалов исследовали с помощью сканирующей электронной микроскопии на разных сроках инкубации. Проводили также прижизненные наблюдения за морфологией клеток, культивируемых в присутствии материалов в течение 7 сут. Токсичность материалов для клеток анализировали с помощью МТТ-теста. Исследовали влияние остеозамещающих материалов на пролиферативную активность клеток. Было показано, что материалы различались по токсичности и

адгезивности. Наиболее адгезивными и наименее токсичными для клеток оказались материалы «Биосит СР-Элкор» и Orthoss (неопубликованные данные).

Несмотря на то, что первые клеточные технологии для хондропластики стали применяться в лечебной практике с 1987 г., до сих пор не решены проблемы, связанные с высокой травматичностью используемых методов для пациента и неполным восстановлением хрящевой ткани (в частности, формированием волокнистого хряща вместо гиалинового). Работы, которые проводятся в настоящее время, касаются как подбора биodeградируемого материала со свойствами высоко организованного плотного межклеточного матрикса хряща, так и выявления подходящего типа клеток и способа введения клеток в матрикс (33). При участии сотрудников Научно-исследовательского детского ортопедического института имени Г.И.Турнера проводились испытания ТИК хрящевой ткани, состоящей из аллогенных ММСК костного мозга кролика в коллагеновом геле высокой плотности. После трансплантации ТИК в дефект зоны роста большеберцовой кости кролика через 8 недель на рентгенограммах было обнаружено развитие деформаций костей кроликов, а гистохимический анализ выявил наличие зон роста столбчатых клеток, вырабатывающих коллаген II типа и протеогликаны. На основании полученных данных были сделаны выводы о необходимости трансплантировать недифференцированные ММСК, подобрав другую матрицу-носитель, так как гель коллагена очень быстро подвергался деградации (34, 35).

В настоящее время проводятся исследования по разработке условий заселения и культивирования хондроцитов кролика на полилактидных трехмерных скаффолдах. В рамках проекта были получены диплоидные культуры хондрогенных клеток из фрагментов суставного хряща новорожденного кролика. Проведен сравнительный анализ разных вариантов предобработки полилактидных скаффолдов для последующего заселения и культивирования на них культуры клеток хряща. Наличие жизнеспособных клеток оценивали с помощью методов прижизненной микроскопии и МТТ-тестирования. В результате экспериментов было обнаружено, что предобработка ростовой средой и нанесение клеток на скаффолд в составе коллагенового геля – это наиболее оптимальные условия культивирования хондроцитов кролика в составе ТИК, так как все помещенные на материал клетки остаются заключенными в гель и сохраняют жизнеспособность (36).

Таким образом, наш опыт показывает, что методологические подходы, используемые в Отделе клеточных культур Института цитологии РАН при получении ТИК, являются

перспективными, а многообещающие результаты могут стать фундаментальной основой разработки ТИК для регенеративной медицины.

Выражаем благодарность ведущим сотрудникам СПб НИИФ А.А. Вишневному и М.С. Сердобинцеву за помощь в обсуждении результатов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-50-00068).

Список литературы

1. **Учебное пособие** «Биосовместимые материалы». Под ред. В.И. Севастьянова, М.П. Кирпичникова. М., изд-во «МИА», 2011. 560 с.
2. **Лысенко Л.Н.** Биоматериаловедение: вклад в прогресс современных медицинских технологий. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия, 2005, (2): 56-61.
3. **Ratner B.D., Hoffman A.S., Schoen F.J., Lemons J.E.** Biomaterials science: an introduction to materials in medicine. San Diego, California, Elsevier Inc., 2004. 851 p.
4. **Корж Н.А., Кладченко Л.А., Малышкина С.В.** Имплантационные материалы и остеогенез. Роль оптимизации и стимуляции в реконструкции кости. Ортопедия, травматология и протезирование. 2008, (4): 5-14.
5. **Калита В.И., Маланин Д.А., Мамаева В.А., Мамаев А.И., Комлев Д.А., Деревянко И.В., Новочадов В.В., Ланцов Ю.А., Сучилин И.А.** Модификация поверхностей внутрикостных имплантатов: современные исследования и нанотехнологии. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2009, (4): 32.
6. **Nuss K.M.R, von Rechenberg B.** Biocompatibility issues with modern implants in bone a review for clinical orthopedics. Open Orthop. J. 2008, (2): 66-78.
7. **Вишне夫斯基 А.А., Казбанов В.В., Баталов М.С.** Титановые импланты в вертебрологии: перспективные направления. Хирургия позвоночника. 2015, (4): 49-55.
8. **Martino S., D'Angelo F., Armentano I., Kenny J.M., Orlacchio A.** Stem cell-biomaterial interactions for regenerative medicine. Biotechnology Advances. 2012, 30(1): 338-351.
9. **García-Gareta E., Coathupb M.J., Blunnet G.W.** Osteoinduction of bone grafting materials for bone repair and regeneration. Bone. 2015, 81: 112-121.
10. **Horwitz E.M., Le Blanc K., Dominici M.** Clarification of the nomenclature for MSC: International Society for cellular therapy position statement. Cytotherapy. 2005, 7(5): 393-395.
11. **Prockop D.J., Kota D.J., Bazhanov N., Reger R.L.** Evolving paradigms for repair of tissues by adult stem/progenitor cells (MSCs). J. Cell. Mol. Med. 2010, 14(9): 2190-2199.
12. **Воронкина И.В., Калмыкова Н.В., Петров Ю.П., Пинаев Г.П., Цупкина Н.В., Черепанова О.А.** Взаимодействие клеток с белками внеклеточного матрикса при формировании двухфазной полимерной системы. Цитология. 2002, 44(12):1187-1193.
13. **Николаенко Н.С., Цупкина Н.В., Пинаев Г.П., Гололобов В.Г., Иванов Д.Е., Деев Р.В.** Авторское свидетельство: «Способ получения культуры остеогенных клеток кролика *in vitro*». Сборник рационализаторских предложений и изобретений ВМедА, Санкт-Петербург, 2003.
14. **Николаенко Н.С., Цупкина Н.В., Пинаев Г.П., Дулаев А.К., Гололобов В.Г., Деев Р.В.** Выделение и культивирование стромальных клеток костного мозга с целью их дальнейшего использования в лечении дефектов костной ткани. Трансплантология. 2003, 4(1): 169-171.

15. Дулаев А.К., Гололобов В.Г., Деев Р.В., Иванов Д.Е., Николаенко Н.С., Цупкина Н.В., Пинаев Г.П. Остеогенные клетки и их использование в клинической практике. Мед. акад. журн. 2003, 3(3): 55-61.
16. Деев Р.В., Николаенко Н.С., Цупкина Н.В., Гололобов В.Г., Патокин И.Л., Пинаев Г.П. Формирование и морфофункциональная характеристика остеобластического фенотипа в клеточных культурах *in vitro*. Цитология. 2004, 46(3): 185-190.
17. Гололобов В.Г., Деев Р.В., Николаенко Н.С., Цупкина Н.В., Пинаев Г.П. Характеристика культуры пластинчатой костной ткани *in vitro*. Морфология. 2004, 125(2): 64-68.
18. Деев Р.В., Цупкина Н.В., Гололобов В.Г., Николаенко Н.С., Иванов Д.Е., Дулаев А.К., Пинаев Г.П. Влияние трансплантации кроликам с дефектом теменной кости культивированных аутогенных стромальных клеток костного мозга на репаративную регенерацию теменной кости. Цитология. 2008, 50(4): 193-301.
19. Деев Р.В., Гололобов В.Г., Дулаев А.К., Николаенко Н.С., Цупкина Н.В., Пинаев Г.П. Оптимизация репаративного остеогенеза при трансплантации культуры стромальных клеток костного мозга. Ученые записки СПб Гос. Мед. университета им. акад. И.П.Павлова. 2004, 11 (4): 44-46.
20. Николаенко Н.С., Цупкина Н.В., Деев Р.В., Патокин И.Л., Лысенко Л.Н., Орлов В.П., Гололобов В.Г., Пинаев Г.П. Культивирование остеогенных клеток различного происхождения на биоситаллах силикоалюмофосфатной группы с целью создания остеозамещающих имплантатов. Информационный бюллетень «Клеточные культуры» СПб, изд-во Политехн. Ун-та, 2004, 19: 10-16.
21. Деев Р.В., Цупкина Н.В., Николаенко Н.С., Пинаев Г.П. Использование стромальных клеток костного мозга, мобилизованных на гранулах биоситалла, для пластики костей мозгового черепа. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2007, 11(2): 62-67.
22. Деев Р.В., Цупкина Н.В., Бозо И.Я., Калигин М.С., Гребнев А.Р., Исаев А.А., Пинаев Г.П. Тканеинженерный эквивалент кости: методологические основы создания и биологические свойства. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2011, 6(1): 62-67.
23. Бозо И.Я., Деев Р.В., Цупкина Н.В., Гребнев А.Р., Пинаев Г.П. Экспериментальное обоснование использования тканеинженерного эквивалента для устранения дефектов длинных трубчатых костей. Сб. научн. трудов «Вопросы морфологии XXI века», 2010, 2: 62-65.
24. Деев Р.В., Тихилов Р.М., Цупкина Н.В., Бозо И.Я., Гребнев А.Р., Пинаев Г.П. Способ совмещения культивированных остеогенных клеток и трехмерного материала-носителя. Патент РФ на изобретение № 2414916 от 27.03.2011.
25. Нащекина Ю.А., Юдинцева Н.М., Никонов П.О., Каширова А.О., Иванова Е.А., Смагина Л.В., Шевцов М.А., Александрова С.А., Воронкина И.В., Блинова М.И. Тканеинженерные конструкции на основе полилактидных скаффолдов и клеток для регенеративной хирургии костной ткани. Материалы 2-го Национального конгресса по регенеративной медицине. М., «МЕДИ Экспо», 2015: 120.
26. van Sliedregt A., Radder A.M., de Groot K., van Blitterswijk C.A. In vitro biocompatibility testing of polylactides. Part I: proliferation of different cell types. Mater Sci: Mater Med, 1992; (3): 365-370.
27. Нащекина Ю.А., Никонов П.О., Михайлов В.М., Пинаев Г. П. Зависимость заполнения стромальными клетками костного мозга трёхмерной матрицы от способа посева клеток и типа модификации поверхности матрицы. Цитология. 2014, 56(4): 283–290.
28. Александрова С.А., Никонов П.О., Нащекина Ю.А. Остеогенная дифференцировка стромальных клеток на полилактидных матрицах. Материалы 2-го Национального конгресса по регенеративной медицине. М., «МЕДИ Экспо», 2015:16.

- 29. Александрова С.А., Никонов П.О., Нащекина Ю.А.** Характеристика остеоиндуктивных свойств полилактидных матриц. Сборник статей VI-го Международной научно-практической конференции «Физиология и медицина. Исследования, высокие технологии, стартапы». СПб, изд-во Политехн. ун-та, 2014: 199-201.
- 30. Кафтырев А.С., Сердобинцев М.С., Линник С.А., Марковиченко Р.В.** Биоситалл в хирургии туберкулеза костей и суставов. Травматология и ортопедия России. 2010, (1): 28-32.
- 31. Сердобинцев М.С., Кафтырев А.С., Бердес А.И., Луцкая О.Л.** Пластика дефектов кости остеозамещающими материалами в хирургии туберкулезного коксита (клинико-экспериментальное исследование). Медицинский альянс. 2014, (1): 31-36.
- 32. Сердобинцев М. С., Лобач В. Ю., Кафтырев А. С., Виноградова Т. И., Заболотных Н. В., Витовская М. Л., Луцкая О. Л., Искровский С. В.** Экспериментальное обоснование применения ксенотрансплантата Orthoss в хирургии костно-суставного туберкулеза. Туберкулез и болезни легких. 2015, (6): 135.
- 33. Николаенко Н.С.** Восстановление хрящевой ткани с помощью клеточных технологий. В сб. «Клеточные технологии для регенеративной медицины» (под ред. Г.П.Пинаева, М.С.Богдановой, А.М.Кольцовой). – СПб, изд-во Политехн. ун-та, 2011: 162-178.
- 34. Сахенберг Е.И., Николаенко Н.С., Пинаев Г.П.** Разработка клеточного продукта с использованием стромальных клеток костного мозга для восстановления хряща в зоне роста. Материалы докладов III Всероссийской научной школы-конференция «Стволовые клетки и регенеративная медицина», Москва. 2010: 66-67.
- 35. Сахенберг Е.И., Быстрова О.А., Николаенко Н.С., Красногорский И.Н., Гаркавенко Ю.Е., Пинаев Г.П.** Сравнительное исследование влияния недифференцированных и дифференцированных в хондрогенном направлении стромальных клеток костного мозга на повреждённый ростковый хрящ в эксперименте. Материалы V Всероссийского симпозиума с международным участием «Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии». Уфа. 2012: 194-195.
- 36. Копелев П.В., Александрова С.А., Никонов П.О., Нащекина Ю.А.** Использование полилактидных матриц для культивирования клеток хряща. Сборник трудов Всерос. науч.-практ. конф. «Фундаментальные и прикладные аспекты биотехнологии». Иркутск, изд-во ИРНИТУ, 2015: 220-228.

РОЛЬ ЛИЗОФОСФАТИДИЛОВОЙ КИСЛОТЫ В РЕГУЛЯЦИИ НОРМАЛЬНЫХ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Д.Е. Бобков

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург; *bobkovde@yandex.ru*

В обзоре представлены результаты исследований роли лизофосфатидиловой кислоты в регуляции нормальных и патологических процессов. Лизофосфатидиловая кислота (LPA) представляет собой фосфолипидный медиатор и играет важную роль в процессах воспаления