

## МУЛЬТИПОТЕНТНЫЕ МЕЗЕНХИМНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРАВМ, ПОЛУЧЕННЫХ НА КРАЙНЕМ СЕВЕРЕ

М. В. Волкова <sup>✉</sup>, П. С. Ерёмин, П. А. Марков

Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Министерства здравоохранения России, Москва, Россия

В обзоре сделано сравнение перспективных подходов лечения с использованием мезенхимных стволовых клеток повреждений кожи и костной ткани, полученных в экстремальных для организма условиях. Используются ресурсы поисковых систем Google Scholar и PubMed. Описаны основные факторы Арктического региона, оказывающие влияние на покровные и костные ткани человека, а также затрудняющие их заживление в случае получения травм. С учетом литературных данных выявлены перспективные продукты, оказывающие многогранное влияние на процессы репарации тканей, а именно применение мезенхимных стволовых клеток, их экзосом и рекомбинантных факторов роста в комбинации с биоматериалами. Разрабатываемые медицинские продукты для лечения травм, полученных в условиях Арктики, могут быть использованы при терапии ранений, приобретенных в других воздействующих на организм экстремальных средах.

**Ключевые слова:** гипоксия, гипотермия, кожа, кость, стволовые клетки

**Благодарности:** авторы выражают благодарность генеральному директору ООО Химическая компания «Орион» Яну Борисовичу Ковалевскому за оказанную помощь при написании статьи.

**Вклад авторов:** М. В. Волкова — научное обоснование, анализ данных, написание рукописи; П. С. Ерёмин — редактирование рукописи; П. А. Марков — курирование проекта, редактирование рукописи.

✉ **Для корреспонденции:** Марина Викторовна Волкова  
Новый Арбат, д. 32, г. Москва, 121099, Россия; biotech.volkova@list.ru

**Статья получена:** 20.05.2024 **Статья принята к печати:** 10.06.2024 **Опубликована онлайн:** 29.06.2024

**DOI:** 10.47183/mes.2024.029

## MULTIPOTENT MESENCHYMAL STEM CELLS: PROSPECTS FOR USE IN THE TREATMENT OF INJURIES SUSTAINED IN THE FAR NORTH

Volkova MV <sup>✉</sup>, Eremin PS, Markov PA

National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

The review compares promising approaches to treatment of skin and bone tissue injuries sustained under extreme conditions that employ mesenchymal stem cells. The materials have been extracted from Google Scholar and PubMed. We describe key factors of the Arctic region that affect human epidermis and bone tissues, as well as those that complicate their healing in case of injury. The reviewed papers allowed identifying promising products that have a multifaceted effect on the tissue repair processes, which are those employing mesenchymal stem cells, their exosomes, and recombinant growth factors in combination with biomaterials. Medical products developed for treatment of injuries sustained in the Arctic conditions can be used for wounds sustained in other extreme environments.

**Keywords:** hypoxia, hypothermia, skin, bone, multipotent mesenchymal stem cells

**Acknowledgements:** the authors express their gratitude to Jan Borisovich Kovalevsky, General Director of Orion Chemical Company, for his assistance in writing the article.

**Author contribution:** Volkova MV — scientific justification, data analysis, manuscript authoring; Eremin PS — manuscript editing; Markov PA — project supervision, manuscript editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Marina Viktorovna Volkova  
Novy Arbat, 32, Moscow, 121099, Russia; biotech.volkova@list.ru

**Received:** 20.05.2024 **Accepted:** 10.06.2024 **Published online:** 29.06.2024

**DOI:** 10.47183/mes.2024.029

Кожа является жизненно важным органом, предотвращающим проникновение чужеродных агентов в организм и участвующим в поддержании обмена веществ. Заживление глубоких и обширных повреждений кожи, возникающих при серьезных ранениях (ожогах, обморожениях и др.), при отсутствии хирургического лечения в большинстве случаев происходит с нарушениями, что приводит к развитию фиброза, появлению рубцов и переходу раны в хроническую фазу, а также увеличивает риски ампутации, развития сепсиса и смерти пациента [1].

Кости представляют собой не менее сложный орган, обеспечивающий защиту, форму и механическую поддержку организма в целом и т. д. [2]. Костная ткань относится к высокодинамическим структурам и подвергается постоянному процессу ремоделирования, чтобы приспособиться к меняющимся механическим

нагрузкам и восстанавливать развивающиеся усталостные переломы. Несмотря на высокий регенеративный потенциал, потеря костной массы и последующее ее восстановление являются важными проблемами в ортопедии и смежных областях, так как имеют большое клиническое и экономическое значение, обусловленное длительным восстановлением здоровья пациента, а также высокими рисками потери дееспособности [3]. Кость представляет собой уникальную ткань, которая постоянно и полностью регенерирует, ярким примером тому служит заживление переломов. Однако существуют случаи, когда регенеративная потребность поврежденной ткани выходит за пределы нормального потенциала самовосстановления. Как правило, такое происходит при дефектах костей критического размера, возникших в результате ортопедических или челюстно-лицевых

операций, после травм, инфекций и резекций опухолей. Во всех этих случаях необходимо клиническое вмешательство и эндогенная стимуляция регенерации костной ткани [4].

Ежегодно в Российской Федерации регистрируется более 10 млн случаев различного рода травм: от повреждения кожных покровов и переломов костей до получения травм внутренних органов. Еще около 4 млн человек имеют заболевания кожи и подкожной клетчатки, около 5 млн — заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани [5]. Значительная доля случаев бытового, дорожно-транспортного и производственного травматизма связана с получением повреждений кожи, мышц и костей. В условиях военного времени данные цифры возрастают многократно, так как к ним добавляются огнестрельные и осколочные ранения, минно-взрывные травмы.

В настоящее время проводится активное освоение Арктического региона, который имеет глобальное геополитическое значение: транспортные коридоры, добыча углеводородов и др. [6]. Активное освоение Крайнего Севера увеличивает риски травматизма и инвалидизации человека, так как арктические условия оказывают значительное влияние на все системы организма. Тяжелые условия труда, высокий риск травматизма и удаленность от стационарных медицинских учреждений делают актуальной разработку новых методов и материалов, стимулирующих репаративную регенерацию твердых и мягких тканей, в том числе сочетанного генеза [7].

При подготовке данного обзора использованы ресурсы поисковых систем Google Scholar и PubMed. Поиск литературы для контент-анализа проведен по вышеуказанным ключевым словам.

Цель обзора — сравнить перспективные подходы лечения с использованием мезенхимных стволовых клеток повреждений кожи и костной ткани, полученных в экстремальных для организма условиях.

### **Особенности течения воспалительно-регенеративных процессов в экстремальных климатических условиях Арктики**

Климато-географические факторы Арктического региона оказывают значительное влияние на человека, что приводит к сложной перестройке гомеостатических систем и вовлечению всех физиологических резервов организма [8]. Данное состояние специфического напряжения («синдром полярного напряжения») возникает у вновь прибывших людей и характеризует особенности адаптации организма к экстремальным условиям [9].

Одним из ключевых влияний климатических факторов Крайнего Севера и Арктики на организм является воздействие низких температур, которое активирует механизмы, способствующие производству тепла и предотвращению его потерь [10]. Внутренняя температура тела в норме составляет 35,6–37,8 °С. В случае если температура тела опускается ниже 35 °С, то возникает состояние гипотермии. Длительная или глубокая гипотермия может привести к необратимым повреждениям, вплоть до потери двигательной функции и смерти [11–12].

Кроме гипотермии экстремальные природно-климатические условия Крайнего Севера и Арктики вызывают чрезмерное напряжение дыхательной системы человека и повышают риск возникновения легочных патологий [13]. Холодный воздух вызывает активацию ряда

защитных физиологических механизмов. В частности, снижается частота дыхания, рефлекторно снижается глубина вдоха, при этом функциональная остаточная емкость легких увеличивается. В верхних дыхательных путях происходит активная потеря влаги и тепла, необходимых для увлажнения и согревания вдыхаемого воздуха [14]. Изменения в респираторных органах и тканях негативно сказывается на всем организме, в первую очередь на эффективности транспорта и утилизации кислорода, что приводит к возникновению окислительного стресса и повышенному образованию свободнорадикальных продуктов, в том числе активных форм кислорода (АФК) [15–17]. Избыточное накопление АФК приводит к дисфункции митохондрий, еще сильнее усугубляя воздействие окислительного стресса, опосредуя и ускоряя апоптоз клеток [18–19].

Прибывание в Арктическом регионе способствует развитию гиповитаминоза. Тяжелые нарушения функций различных органов и обмена веществ в целом могут возникать из-за недостатка жирорастворимых витаминов [16]. Дефицит витамина D3 приводит к нарушению минерального обмена костной ткани. В совокупности с недостатком эссенциальных микроэлементов, это ускоряет обмен костной ткани и способствует развитию остеопоротических переломов [20].

Функционирование гормональных систем организма также изменяется в связи с действием холода и возникновением светового стресса. Почти все клеточные функции и физиологические системы находятся под циркадианным контролем, который синхронизируется с внешними стимулами, в первую очередь, со светом определенного спектра и интенсивности. Сезонная асимметрия и недостаток ультрафиолета в условиях Арктики являются причиной светового стресса, что способствует развитию метаболических, иммунных и психических заболеваний, а также усугублению заживления ран, снижению детоксикации организма [21].

В Арктической зоне человек активно взаимодействует с различными механизмами и машинами. Используемые при этом химические средства могут оказывать раздражающее и аллергическое действие на кожу. Воздействие низких температур требует использования специальной, зачастую, тяжелой экипировки, в которой выполняется физическая работа. Эти факторы также провоцируют и усугубляют течение заболеваний костно-мышечной и соединительной тканей.

Таким образом, климато-географические особенности Арктического региона формируют ряд заболеваний, которые имеют большее распространение, чем в средней полосе [6]. Травмированные ткани являются гипоксичными из-за повреждения местных сосудов вне зависимости от внешних условий. Следовательно, развитие тканевой гипоксии и ишемически-реперфузионного синдрома вследствие общего переохлаждения, в целом, усложняет заживление различных травм кожи, мягких и твердых тканей и увеличивает, в частности, риски возникновения обморожений. Избыточное накопление АФК тоже будет препятствовать нормальному заживлению травм, так как станет причиной избыточного воспаления. Отсутствие кислорода и питательных веществ, дефицит которых будет усилен воздействием гипоксии и гипотермии на организм, значительно препятствует процессам регенерации тканей — синтезу коллагена и ангиогенезу [22].

Пребывание на Крайнем Севере, как правило, носит вахтовый характер. Это приводит к тому, что организм

не успевает выработать устойчивые адаптационные механизмы защиты [19], так как для полной адаптации человека требуется более 3 лет непрерывного пребывания в данном климатико-географическом регионе [9]. Кроме того, следует отметить, что длительное пребывание людей на Крайнем севере зачастую сопровождается гиповитаминозом, что не только снижает регенеративный потенциал, но и увеличивает риски возникновения инфекций.

Риски возникновения и развития воспалительных и инфекционных заболеваний кожи и подкожной клетчатки увеличиваются и в результате длительного пребывания людей в отрыве от жилых помещений, без достаточных условий для проведения гигиенических мероприятий, а также необходимости длительного носки специального снаряжения [23].

Одним из ключевых факторов, препятствующих активному восстановлению тканей после получения травмы в экстремальных для организма условиях, являются изменения в кровеносной системе организма, увеличение длительности ангиогенеза вследствие недостатка кислорода [11]. В связи с этим при разработке терапии, стоит рассмотреть возможности и способы ревазуляризации поврежденных тканей. Восстановление кожных покровов и костной ткани сильно зависит от способности организма к процессу образования новых кровеносных сосудов. Ангиогенез обеспечивает клетки необходимыми питательными веществами и, соответственно, способствует поддержанию их жизнеспособности [4]. Значительную роль кровоснабжение оказывает на регенерацию кости, так как она является сильно васкуляризованной тканью. Наличие кровеносных сосудов также осуществляет паракринную регуляцию остеогенеза [24]. Таким образом, технологии и методы, обеспечивающие улучшение ангиогенеза, способствуют значительному ускорению процессов регенерации тканей [4].

Другая проблема — нарушения в ходе первой (воспалительной) фазы заживления. В частности, гипотермия задерживает высвобождение провоспалительных цитокинов, снижает количество и функцию нейтрофилов, а также нарушает хемотаксис лейкоцитов и фагоцитов [25]. Иммуносупрессия является одним из отрицательных последствий переохлаждения, в совокупности с замедленным заживлением, повышает риск сепсиса, нарушениями плазматической коагуляции и функции тромбоцитов. Последние два фактора, в частности, приводят к отсрочке раннего хирургического удаления некротических тканей, что негативно сказывается на восстановлении и выживаемости пациентов в целом [26].

На эти два ключевых процесса необходимо ориентироваться при разработке новых способов лечения. Но экстремальные климатические условия, низкая плотность населения, удаленность и труднодоступность районов тоже сказываются на организации системы оказания медицинской помощи, в том числе при спасении людей, пострадавших в чрезвычайных ситуациях [27]. Поэтому при разработке новых методов лечения требуется учитывать значительную задержку оказания высококвалифицированной медицинской помощи.

#### **Новые терапевтические подходы восстановления повреждений твердых и мягких тканей с использованием ММСК**

Мультипотентные мезенхимные стволовые клетки (ММСК) организма участвуют во всех стадиях регенерации

кожи и костей, поэтому применение их для лечения ран является перспективным подходом. Основным механизмом терапевтического влияния ММСК является секреторная активность, но, кроме этого, они способны дифференцироваться в клетки поврежденной ткани [28]. Клетки регулируют продолжительность фазы воспаления, принимают участие в паракринной регуляции образования и реорганизации рубца на поздних стадиях. Особую актуальность терапия на основе ММСК приобретает для лечения хронических и длительно не заживающих ран, не поддающихся традиционным видам терапии [29]. Для регенерации костной ткани так же широко используют клеточные популяции ММСК, выращенные на различных вариантах биокаркасов [30]. Доказано, что ММСК способны улучшать исход термических повреждений, благодаря иммуномодулирующим, антиоксидантным и ангиогенным эффектам [31, 32]. Результаты первых исследований по использованию инъекций ММСК для лечения травм, полученных в имитирующих гипоксию и гипотермию условиях, демонстрируют значительное расширение показаний для применения клеточной терапии [33]. В частности, продемонстрирована их эффективность для лечения холодových травм. При этом выделены два основных терапевтических эффекта инъекции ММСК: снижение воспаления и улучшения ангиогенеза по периферии раны [34].

Развивается еще одно направление клеточной терапии — использование экзосом ММСК. Данные внеклеточные везикулы содержат нуклеиновые кислоты, белки и липиды. Содержащиеся в экзосомах белки, включая ферменты, и микроРНК также участвуют во многих биохимических и клеточных процессах, в том числе воспалении и регенерации тканей. Это обуславливает их универсальность и способность взаимодействовать с несколькими типами клеток, вызывая соответствующие клеточные реакции. В частности, каталитически активные ферменты, способствующие гомеостазу тканей, потенциально способны восстанавливать нормальную функцию тканей. Это особенно важно, когда травма или заболевание изменяет микроокружение и, как следствие, приводит к нарушениям гомеостаза и функционирования ткани. При этом снижается риск передозировки и недостаточности дозы по сравнению с большим количеством лекарств, так как активность фермента регулируется непосредственно концентрацией субстрата. Таким образом, терапевтический эффект будет пропорционален тяжести травмы [35, 36].

Секретом ММСК содержит широкий спектр биологически активных молекул, синтез которых в настоящее время возможен с помощью рекомбинантных технологий. Например, значительное влияние на восстановление поврежденных тканей оказывают факторы роста. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF, от англ. vascular endothelial growth factor) участвует в процессах ангиогенеза и неоваскуляризации, способствуя в том числе миграции эндотелиальных клеток [37, 38]. Производство внеклеточного матрикса во многих типах клеток, связанных с заживлением ран, стимулируется фактором роста фибробластов (FGF, от англ. fibroblast growth factor) [37, 39]. В заживлении ран участвует и тромбоцитарный фактор роста (PDGF, от англ. platelet-derived growth factor), стимулирующий пролиферацию фибробластов, клеток гладкой мускулатуры, остеобластов и других клеток [39]. Факторы роста можно применять как непосредственно лекарственный препарат, так и в составе

Таблица 1. Особенности терапевтических подходов для восстановления тканей с использованием клеточных и рекомбинантных технологий

	Мезенхимные стволовые клетки	Экзосомы ММСК	Рекомбинантные факторы роста
Тип	Биомедицинский клеточный продукт (№180-ФЗ от 23.06.2016)"		Лекарственный препарат (№61-ФЗ от 12.04.2010)
Технологический процесс			
Источник	Человек-донор	Человек-донор	Генетически модифицированный штамм-продуцент
Длительность	В среднем 7–14 дней (2–3 дня из клеточного банка); результаты некоторых анализов контроля качества (стерильность) получают после применения в связи с малым сроком хранения	+1–2 дня от сроков культивирования ММСК; контроль качества продукта аналогичен контролю качества ММСК, если не будут разработаны способы консервации (увеличения срока годности)	Полный цикл — 3–7 дней; выпуск партии после проведения полного контроля качества
Вариативность	Зависит от условий культивирования; невозможность полной характеристики в ходе контроля качества до применения (при сроке хранения менее 7 дней)		Минимальна, контролируется после получения партии
Характеристика готового продукта			
Условия хранения	Преимущественно +2...+8 °С, до конца не установлены		Преимущественно +2...+8 °С
Длительность	До 8–12 ч (незамороженные, вне инкубатора)	1–30 суток (в зависимости от лекарственной формы)	От 10 суток до года (в зависимости от лекарственной формы)
Дозировка	Определяется индивидуально	Приблизительно, многокомпонентная система	Определение точного количества белка и расчета дозы
Особенности терапевтического применения			
Длительность эффекта (однократное применение)	До 24 ч в связи со значительной гибелью клеток	Несколько часов (сама форма экзосом обеспечивает пролонгированное высвобождение)	Несколько часов (при отсутствии пролонгированного высвобождения)
Удобство применения	Требуются специальные навыки, только в медучреждениях	Форма применения близка к формам других лекарственных препаратов	
Риски применения	Плохая приживаемость и гибель клеток после инъекции	Индивидуальная непереносимость сопутствующих компонентов в после очистки	Передозировка; образование рубцов

клеточных продуктов, в частности для тканевой инженерии и/или с целью клеточного репрограммирования. При этом их эффективность при лечении различных травм уже доказана, а соответствующие технологии получения белков в дрожжевых системах экспрессии разработаны [40].

В связи с особенностями воздействия климато-географических условий Арктического региона на организм человека актуальность создания лекарственных препаратов и биомедицинских клеточных продуктов, оказывающих комплексное воздействие на очаг повреждения, возрастает. Это связано с тем, что патологическое состояние раны значительно ухудшается ввиду развития тканевой гипоксии. Другим фактором является то, что ни один из представленных подходов не является «панaceей», так как имеет свои особенности (табл. 1). Кроме того, применение аллогенных клеток, экзосом или рекомбинантных факторов роста имеет ряд существенных ограничений, как терапевтического, так и технологического характера.

В связи с этим большую роль играют подбор и разработка биологического матрикса, который будет выступать в качестве матрицы применяемых клеток, экзосом или белков. На сегодняшний день «золотыми стандартами» лечения как травм кожи, так и восстановления костной ткани остается использование аутотрансплантатов или бесклеточных аллотрансплантатов. Это связано с полным соответствием физико-химических и биохимических параметров каркасов, обеспечивающих требуемую пористость для ангиогенеза, а также пролиферативные и остеиндуктивные свойства. Нехватка донорских участков и высокие риски образования рубцов способствуют

разработке полноразмерных эквивалентов кожи и остеиндуктивных материалов [41–43]. Лекарственная терапия, хирургическая реконструкция и медицинские устройства, доступные на сегодняшний день, не способны заменить все функции поврежденной ткани или потерянного органа [44]. Это связано с тем, что значительную роль в организме играет внеклеточный матрикс, обеспечивающий физическую основу для поддержания целостности тканей и органов, а также служит индуктором биохимических и биофизических сигналов. Он создает микроокружение, которое включает весьма сложные клеточные взаимодействия и молекулярно-генетические процессы [45]. Данные проблемы способна решить тканевая инженерия.

В качестве основы матрикса могут быть использованы как наиболее предпочтительные природные, так и хорошо регулируемые по физико-химическим свойствам синтетические полимеры. Требуемые характеристики к каркасам представлены в табл. 2.

Среди природных полимеров для восстановления твердых и мягких тканей наиболее предпочтительным остается коллаген как основной компонент внеклеточного матрикса большинства тканей организма. Для разработки раневых покрытий также широко используют его производное — желатин. Другим природным полимером, распространенным в наших тканях, для разработки каркаса для восстановления костных и мягких тканей является гиалуроновая кислота. Родственность к внеклеточному матриксу человека является их главным преимуществом, но высокая цена, риски переноса заболеваний, недостаточность сырьевого материала и

Таблица 2. Требуемые характеристики каркасов для восстановления тканей и обуславливающие требования к ним факторы

	Мягкие ткани (кожа)	Твердые ткани (кости)
Материалы (наиболее распространенные)	Коллаген, фибрин, желатин, гиалуронан, хитозан, агароза, целлюлоза, альгинат, полилактид, поликапролактон и др.	Коллаген, фибрин, желатин, гиалуронан, крахмал, хитозан, фосфаты, биоактивное стекло, полиметилметакрилат и др.
Форма и размеры каркаса	Маленькая толщина (1 мм и менее), зачастую большая площадь	Небольшая площадь (в зависимости от типа кости), толщина определяется размером дефекта
Использование клеток в каркасе	Опционально кератиноциты, фибробласты (в разработке и другие клетки, в том числе ММСК)	Наиболее желательно ММСК, остеобласты
Биосовместимость и биodeградация	Можно использовать временные раневые повязки (важно атравматичное удаление)	++ Требуется использовать полностью биodeградируемый материал для полного замещения ткани
Пористость	Миграция фибробластов, васкуляризация, при этом требуется сохранение барьерной функции и предотвращение потери воды	/ ++ Кортикальная кость 5–10%; трабекулярная кость 50–90%; миграция стволовых клеток и остеобластов, васкуляризация
Прочность	Модуль Юнга 0,002–1,5 МПа	++ Модуль Юнга и прочность на сжатие: кортикальная кость 15–20 ГПа и 10–200 МПа; кортикальная кость 0,1–2 ГПа и 2–20 МПа
Васкуляризация	Восстановление трофики в дермальном слое	++ Наиболее васкуляризованная ткань
Эпидермальная кератинизация	Восстановление барьерной функции кожи	–
Остеоиндуктивность	–	+ Дифференцировка ММСК и развитие остеобластов
Осложнения травм, которые необходимо компенсировать	Хроническая рана (избыточное воспаление), рубцы	Несращение кости
Основные негативные факторы Крайнего Севера, влияющие на заживление	Воздействие холода по всей площади кожи; действие агрессивных химических веществ; инфекции	Гиповитаминоз (минеральный обмен костной ткани); воздействие холода на конечности; физическая нагрузка

другие факторы обязывают рассматривать иные полимеры [44]. Для восстановления кожных покровов также активно разрабатываются каркасы на основе фибрина, шелка, хитозана, агарозы, целлюлозы, крахмала, альгината и синтетических полимеров. Тканевая инженерия костной ткани значительно ограничена по сравнению с инженерией кожи в связи с таким важным свойством материала, как остеоиндуктивность. Тем не менее, в качестве материала костного каркаса могут быть использованы не только коллаген, фиброин и гиалуроновая кислота, но и хитозан, который способен поддерживать прикрепление и пролиферацию костеобразующих клеток остеобластов и обеспечивать образование минерализованного костного матрикса [46].

Для восстановления поврежденных тканей после пребывания в условиях Арктического региона требуется разработка наиболее эффективной терапии, в связи с тем что нарушена трофика тканей и собственных

резервов организма недостаточно. Поэтому перспективно использование для этих целей матриц, содержащих ММСК, экзосомы или рекомбинантные факторы роста, в первую очередь, для снижения воспаления и усиления процессов ангиогенеза.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на сложное многофакторное воздействие природно-климатических условий Крайнего Севера, возможна разработка терапевтических продуктов и способов широкого применения, в частности, на основе мультитипотентных мезенхимных стволовых клеток. Данные разработки могут найти применение для лечения травм кожи и тканей, как в других климатических регионах, так и в иных экстремальных условиях, например, при получении травм в условиях космического полета, высокогорья, подводного плавания.

#### Литература

- Zheng K, Tong Y, Zhang S, He R, Xiao L, Iqbal Z, et al. Flexible bicolourimetric polyacrylamide/chitosan hydrogels for smart real-time monitoring and promotion of wound healing. *Advanced Functional Materials*. 2021; 31 (34): 2102599.
- Fourie J, Taute F, du Preez L, De Beer D. Chitosan composite biomaterials for bone tissue engineering — a review. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*. 2022; 1–21.
- Loi F, Cordova LA, Pajarinen J, Lin T, Yao Z, Goodman SB. Inflammation, fracture and bone repair. *Bone*. 2016; 86: 119–30.
- Курбонов Х. Р., Джуракулов Б. И., Хусанов Т. Б. Методы улучшения ангиогенеза в регенерации костной ткани. *Journal of Universal Science Research*. 2023; 1 (10): 683–92.
- Здравоохранение в России. Стат. сб. Росстат. М., 2023; 181.
- Азаров И. И., Бутаков С. С., Жолус Б. И., Зеткин А. Ю.,

- Реммер В. Н. Опыт сохранения здоровья военнослужащих в Арктике в повседневной деятельности и чрезвычайных ситуациях. *Морская медицина*. 2017; 3 (3): 102–11.
7. Шаповалов К. А., Шаповалова П. К. Травматизм плавающего состава морского транспортного флота Северного водного бассейна. *Хирургия. Восточная Европа*. 2019; 8 (3): 469–484.
  8. Пряничников С. В. Психофизиологическое состояние организма в зависимости от длительности пребывания в высоких широтах Арктики. *Экология человека*. 2020; 12: 4–10.
  9. Загородников Г. Г., Уховский Д. М. Военно-профессиональная адаптация военнослужащих в условиях Крайнего Севера. СПб.: ВмедА, 2013.
  10. Turk EE. Hypothermia. *Forensic science, medicine, and pathology*. 2010; 6 (2): 106–15.
  11. Moffatt S. E. Hypothermia in trauma. *Emergency Medicine Journal*. 2013; 30 (12): 989–96.
  12. McDonald A, Stubbs R, Larley P, Kokot S. Environmental injuries: hyperthermia and hypothermia. *MacEwan University Student eJournal*. 2020; 4 (1).
  13. Гришин О. В., Устюжанинова Н. В. Гипометаболизм у северян в условиях действия низких температур. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2010; 3: 12–17.
  14. Шишкин Г. С., Устюжанинова Н. В. Функциональные состояния внешнего дыхания здорового человека. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2012; 329 с.
  15. Ермолин С. П. Физиологические реакции организма военнослужащих в условиях арктической зоны: дис. канд. мед. наук: 03.03.01. Архангельск, 2015: 139.
  16. Ovechkina E, Ovechkin F. Human Pathophysiology in the Conditions of North Russia. *Bulletin of Science and Practice*. 2021.
  17. Liu J, Ding Y, Liu Z, Liang X. Senescence in mesenchymal stem cells: functional alterations, molecular mechanisms, and rejuvenation strategies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020; 8: 258.
  18. Lv H, Liu Q, Zhou J, Tan G, Deng X, Ci X. Daphnetin-mediated Nrf2 antioxidant signaling pathways ameliorate tert-butyl hydroperoxide (t-BHP)-induced mitochondrial dysfunction and cell death. *Free Radical Biology and Medicine*. 2017; 106: 38–52.
  19. Воробьева Н. А., Воробьева А. И., Марусий А. А. Риск эндотелиальной дисфункции и общая антиоксидантная способность у моряков в условиях арктического рейса. *Журнал медико-биологических исследований*. 2021; 9 (2): 192–200.
  20. Тыренко В. В., Аганов Д. С., Топорков М. М., Цыган Е. Н., Бологов С. Г. Ранняя диагностика нарушения минерального обмена, как способ первичной и вторичной профилактики переломов у военнослужащих Арктической группировки войск. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018; 4: 45–51.
  21. Волкова М. В., Бирюков С. А. Методические аспекты разработки и доклинических исследований лекарственных препаратов в интересах Арктической медицины. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2023; 25 (1): 12–20.
  22. Tamata K, Kerpudjeva SS. Acceleration of wound healing by multiple growth factors and cytokines secreted from multipotential stromal cells/mesenchymal stem cells. *Advances in Wound Care*. 2012; 1 (4): 177–82.
  23. Мызников И. Л., Полищук Ю. С. Состояние здоровья, заболеваемость и травматизм у водолазов, проходящих службу в Кольском Заполярье. *Гигиена и санитария*. 2014; 93 (4): 61–66.
  24. Ревокатова Д. П., Зурина И. М., Горкун А. А., Сабурова И. Н. Современные подходы к созданию васкуляризированных костных биоэквивалентов. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022; 66 (3): 151–65.
  25. Wood T, Thoresen M. Physiological responses to hypothermia. *Seminars in fetal and neonatal medicine*. 2015; 20 (2): 87–96.
  26. Trupkovic T, Giessler G. Das Verbrennungstrauma—Teil. *Der Anaesthetist*. 2008; 57 (9): 898–907.
  27. Котенко П. К., Швецов В. И. Анализ медико-социальных факторов, определяющих перспективный облик системы оказания медицинской помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях в Арктической зоне Российской Федерации. *Морская медицина*. 2018; 4 (4): 44–54.
  28. Han Y, Li X, Zhang Y, Han Y, Chang F, Ding J. Mesenchymal stem cells for regenerative medicine. *Cells*. 2019; 8 (8): 886.
  29. Yorukoglu AC, Kiter A, Akkaya S, Satiroglu-Tufan NL, Tufan AC. A concise review on the use of mesenchymal stem cells in cell sheet-based tissue engineering with special emphasis on bone tissue regeneration. *Stem cells international*. 2017; 2017.
  30. Petite H, Viateau V, Bensaid W, Meunier A, de Pollak C, Bourguignon M, et al. Tissue-engineered bone regeneration. *Nature biotechnology*. 2000; 18 (9): 959–63.
  31. Rangatchew F, Vester-Glowinski P, Rasmussen BS, Haastrup E, Munthe-Fog L, Talman ML, et al. Mesenchymal stem cell therapy of acute thermal burns: A systematic review of the effect on inflammation and wound healing. *Burns*. 2021; 47 (2): 270–94.
  32. Chang YW, Wu YC, Huang SH, Wang HMD, Kuo YR, Lee SS. Autologous and not allogeneic adipose-derived stem cells improve acute burn wound healing. *PloS one*. 2018; 13 (5): e0197744.
  33. Волкова М. В., Бояринцев В. В., Трофименко А. В., Рыбалкин С. П., Ковалева Е. В., Бирюков С. А., и др. Эффективность применения мезенхимальных стромальных клеток для лечения рвано-ушибленных ран в условиях гипотермии и гипоксии. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2022; 41 (3): 261–68.
  34. Volkova MV, Boyarintsev VV, Trofimenko AV, Kovaleva EV, Al Othman A, Melerzanov AV, et al. Local injection of bone-marrow derived mesenchymal stromal cells alters a molecular expression profile of a contact frostbite injury wound and improves healing in a rat model. *Burns*. 2023; 49 (2): 432–43.
  35. Lai RC, Yeo RWY, Lim SK. Mesenchymal stem cell exosomes. *Seminars in cell & developmental biology*. 2015; 40: 82–88.
  36. Yin K, Wang S, Zhao RC. Exosomes from mesenchymal stem/stromal cells: a new therapeutic paradigm. *Biomarker research*. 2019; 7: 1–8.
  37. Barrientos S, Brem H, Stojadinovic O, Tomic-Canic M. Clinical application of growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*. 2014; 22 (5): 569–78.
  38. El Sadik AO, El Ghamrawy TA, Abd El-Galil TI. The effect of mesenchymal stem cells and chitosan gel on full thickness skin wound healing in albino rats: histological, immunohistochemical and fluorescent study. *PloS one*. 2015; 10 (9): e0137544.
  39. Graves DT, Cochran DL. Mesenchymal cell growth factors. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 1990; 1 (1): 17–36.
  40. Мистерова А. А. В. Оптимизация метода очистки рекомбинантного фактора роста тромбоцитов человека RHPDGF-BB, полученного в метилтрофных дрожжах *Pichia Pastoris*. *Прикладная биохимия и микробиология*. 2023; 59 (4): 383–91.
  41. Мухаметов У. Ф., Люлин С. В., Борзунов Д. Ю., Гареев И. Ф., Бейлерли О. А. Аллопластические и имплантационные материалы для костной пластики: обзор литературы. *Креативная хирургия и онкология*. 2021; 4: 343–53.
  42. Böttcher-Haberzeth S, Biedermann T, Reichmann E. Tissue engineering of skin. *Burns*. 2010; 36 (4): 450–60.
  43. Radke D, Chen L, Qi S, Zhao F. Prevascularized stem cell sheet for full-thickness skin wound repair. *Vascular Surgery, Neurosurgery, Lower Extremity Ulcers, Antimicrobials, Wound Assessment, Care, Measurement and Repair*. 2020: 167–72.
  44. Alaribe FN, Manoto SL, Motaung SCKM. Scaffolds from biomaterials: advantages and limitations in bone and tissue engineering. *Biologia*. 2016; 71 (4): 353–66. Available from: <https://doi.org/10.1515/biolog-2016-0056>.
  45. Hussey GS, Dziki JL, Badylak SF. Extracellular matrix-based materials for regenerative medicine. *Nature Reviews Materials*. 2018; 3 (7): 159–73.
  46. Levensgood SKL, Zhang M. Chitosan-based scaffolds for bone tissue engineering. *Journal of Materials Chemistry B*. 2014; 2 (21): 3161–84.

## References

- Zheng K, Tong Y, Zhang S, He R, Xiao L, Iqbal Z, et al. Flexible bicolorimetric polyacrylamide/chitosan hydrogels for smart real-time monitoring and promotion of wound healing. *Advanced Functional Materials*. 2021; 31 (34): 2102599.
- Fourie J, Taute F, du Preez L, De Beer D. Chitosan composite biomaterials for bone tissue engineering — a review. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*. 2022; 1–21.
- Loi F, Cordova LA, Pajarinen J, Lin T, Yao Z, Goodman SB. Inflammation, fracture and bone repair. *Bone*. 2016; 86: 119–30.
- Курбанов Х. Р., Джуракулов Б. И., Хусанов Т. Б. Методы улучшения ангиогенеза в регенерации костной ткани. *Journal of Universal Science Research*. 2023; 1 (10): 683–92.
- Zdravooхранenie v Rossii. Stat. sb. Rosstat. M., 2023; 181. Russian.
- Azarov II, Butakov SS, Zholus BI, Zetkin AYU, Remmer VN. Opyt sohraneniya zdorov'ya voennosluzhashchih v Arktike v povsednevnoj dejatel'nosti i chrezvychajnyh situacijah. *Morskaja medicina*. 2017; 3 (3): 102–11. Russian.
- Shapovalov KA, Shapovalova PK. Travmatizm plavajushhego sostava morskogo transportnogo flota Severnogo vodnogo bassejna. *Hirurgija. Vostochnaja Evropa*. 2019; 8 (3): 469–484. Russian.
- Pryanichnikov SV. Psihofiziologicheskoe sostojanie organizma v zavisimosti ot dlitel'nosti prebyvaniya v vysokih shirotah Arktiki. *Jekologija cheloveka*. 2020; 12: 4–10. Russian.
- Zagorodnikov GG, Uhovskij DM. Voенно-professional'naja adaptacija voennosluzhashchih v uslovijah Krajnego Severa. SPb.: VmedA, 2013. Russian.
- Turk EE. Hypothermia. *Forensic science, medicine, and pathology*. 2010; 6 (2): 106–15.
- Moffatt S. E. Hypothermia in trauma. *Emergency Medicine Journal*. 2013; 30 (12): 989–96.
- McDonald A, Stubbs R, Lartey P, Kokot S. Environmental injuries: hyperthermia and hypothermia. *MacEwan University Student eJournal*. 2020; 4 (1).
- Grishin OV, Ustyuzhaninova NV. Gipometabolizm u severjan v uslovijah dejstvija nizkih temperatur. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*. 2010; 3: 12–17. Russian.
- Shishkin GS, Ustyuzhaninova NV. Funkcional'nye sostojaniya vneshnego dyhanija zdorovogo cheloveka. *Novosibirsk: Izd-vo SO RAN*, 2012; 329 c. Russian.
- Ermolin SP. Fiziologicheskie reakcii organizma voennosluzhashchih v uslovijah arkticheskoy zony: dis. kand. med. nauk: 03.03.01. Arhangel'sk, 2015: 139. Russian.
- Ovechkin E, Ovechkin F. Human Pathophysiology in the Conditions of North Russia. *Bulletin of Science and Practice*. 2021.
- Liu J, Ding Y, Liu Z, Liang X. Senescence in mesenchymal stem cells: functional alterations, molecular mechanisms, and rejuvenation strategies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020; 8: 258.
- Lv H, Liu Q, Zhou J, Tan G, Deng X, Ci X. Daphnetin-mediated Nrf2 antioxidant signaling pathways ameliorate tert-butyl hydroperoxide (t-BHP)-induced mitochondrial dysfunction and cell death. *Free Radical Biology and Medicine*. 2017; 106: 38–52.
- Vorobeva NA, Vorobeva AI, Marusij AA. Risk jendotelial'noj disfunkcii i obshhaja antioksidantnaja sposobnost' u morjakov v uslovijah arkticheskogo rejsa. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovanij*. 2021; 9 (2): 192–200. Russian.
- Tyrenko VV, Aganov DS, Toporkov MM, Cygan EN, Bologov SG. Rannjaja diagnostika narusheniya mineral'nogo obmena, kak sposob pervichnoj i vtorichnoj profilaktiki perelomov u voennosluzhashchih Arkticheskoy gruppirovki vojsk. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2018; 4: 45–51. Russian.
- Volkova MV, Biryukov SA. Metodicheskie aspekty razrabotki i doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh preparatov v interesah Arkticheskoy mediciny. *Medicina jekstremal'nyh situacij*. 2023; 25 (1): 12–20. Russian.
- Tamama K, Kerpedjjeva SS. Acceleration of wound healing by multiple growth factors and cytokines secreted from multipotential stromal cells/mesenchymal stem cells. *Advances in Wound Care*. 2012; 1 (4): 177–82.
- Myznikov IL, Polishhuk YuS. Sostojanie zdorov'ja, zabolevaemost' i travmatizm u vodolazov, prohodjashchih sluzhbu v Kol'skom Zapoljar'e. *Gigiena i sanitarija*. 2014; 93 (4): 61–66. Russian.
- Revokatova DP, Zurina IM, Gorkun AA, Saburina IN. Sovremennye podhody k sozdaniyu vaskuljarizirovannyh kostnyh bioekvivalentov. *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija*. 2022; 66 (3): 151–65. Russian.
- Wood T, Thoresen M. Physiological responses to hypothermia. *Seminars in fetal and neonatal medicine*. 2015; 20 (2): 87–96.
- Trupkovic T, Giessler G. Das Verbrennungstrauma—Teil. *Der Anaesthesist*. 2008; 57 (9): 898–907.
- Kotenko PK, Shevcov VI. Analiz mediko-social'nyh faktorov, opredelajushchih perspektivnyj oblik sistemy okazaniya medicinskoj pomoshhi postradavshim v chrezvychajnyh situacijah v Arkticheskoy zone Rossijskoj Federacii. *Morskaja medicina*. 2018; 4 (4): 44–54. Russian.
- Han Y, Li X, Zhang Y, Han Y, Chang F, Ding J. Mesenchymal stem cells for regenerative medicine. *Cells*. 2019; 8 (8): 886.
- Yorukoglu AC, Kiter A, Akkaya S, Satiroglu-Tufan NL, Tufan AC. A concise review on the use of mesenchymal stem cells in cell sheet-based tissue engineering with special emphasis on bone tissue regeneration. *Stem cells international*. 2017; 2017.
- Petite H, Viateau V, Bensaid W, Meunier A, de Pollak C, Bourguignon M, et al. Tissue-engineered bone regeneration. *Nature biotechnology*. 2000; 18 (9): 959–63.
- Rangatchew F, Vester-Glowinski P, Rasmussen BS, Hastrup E, Munthe-Fog L, Talman ML, et al. Mesenchymal stem cell therapy of acute thermal burns: A systematic review of the effect on inflammation and wound healing. *Burns*. 2021; 47 (2): 270–94.
- Chang YW, Wu YC, Huang SH, Wang HMD, Kuo YR, Lee SS. Autologous and not allogeneic adipose-derived stem cells improve acute burn wound healing. *PLoS one*. 2018; 13 (5): e0197744.
- Volkova MV, Boyarinsev VV, Trofimenko AV, Rybalkin SP, Kovaleva EV, Biryukov SA, i dr. Jektiivnost' primeneniya mezenhimal'nyh stromal'nyh kletok dlja lechenija rvano-ushiblenykh ran v uslovijah gipotermii i gipoksii. *Izvestija Rossijskoj Voенно-meditsinskoj akademii*. 2022; 41 (3): 261–68. Russian.
- Volkova MV, Boyarinsev VV, Trofimenko AV, Kovaleva EV, Al Othman A, Melerzanov AV, et al. Local injection of bone-marrow derived mesenchymal stromal cells alters a molecular expression profile of a contact frostbite injury wound and improves healing in a rat model. *Burns*. 2023; 49 (2): 432–43.
- Lai RC, Yeo RWY, Lim SK. Mesenchymal stem cell exosomes. *Seminars in cell & developmental biology*. 2015; 40: 82–88.
- Yin K, Wang S, Zhao RC. Exosomes from mesenchymal stem/stromal cells: a new therapeutic paradigm. *Biomarker research*. 2019; 7: 1–8.
- Barrientos S, Brem H, Stojadinovic O, Tomic-Canic M. Clinical application of growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*. 2014; 22 (5): 569–78.
- El Sadik AO, El Ghamrawy TA, Abd El-Gallil TI. The effect of mesenchymal stem cells and chitosan gel on full thickness skin wound healing in albino rats: histological, immunohistochemical and fluorescent study. *PLoS one*. 2015; 10 (9): e0137544.
- Graves DT, Cochran DL. Mesenchymal cell growth factors. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 1990; 1 (1): 17–36.
- Misterova AAV. Optimizacija metoda ochistki rekombinantnogo faktora rosta trombocitov cheloveka RHPDGF-BB, poluchennogo v mitil'rofnyh drozhzhah *Pichia Pastoris*. *Prikladnaja biohimija i mikrobiologija*. 2023; 59 (4): 383–91. Russian.
- Muhametov UF, Lyulin SV, Borzunov DYU, Gareev IF, Bejlerli OA. Alloplasticheskie i implantacionnye materialy dlja kostnoj plastiki: obzor literatury. *Kreativnaja hirurgija i onkologija*. 2021; 4: 343–53. Russian.
- Böttcher-Haberzeth S, Biedermann T, Reichmann E. Tissue engineering of skin. *Burns*. 2010; 36 (4): 450–60.
- Radke D, Chen L, Qi S, Zhao F. Prevascularized stem cell sheet for full-thickness skin wound repair. *Vascular Surgery, Neurosurgery, Lower Extremity Ulcers, Antimicrobials, Wound Assessment, Care, Measurement and Repair*. 2020: 167–72.
- Alaribe FN, Manoto SL, Motaung SCKM. Scaffolds from biomaterials: advantages and limitations in bone and tissue

- engineering. *Biologia*. 2016; 71 (4): 353–66. Available from: <https://doi.org/10.1515/biolog-2016-0056>.
45. Hussey GS, Dziki JL, Badylak SF. Extracellular matrix-based materials for regenerative medicine. *Nature Reviews Materials*. 2018; 3 (7): 159–73.
46. Levengood SKL, Zhang M. Chitosan-based scaffolds for bone tissue engineering. *Journal of Materials Chemistry B*. 2014; 2 (21): 3161–84.