

REVIEWS

ВОЗМОЖНЫЕ СТРАТЕГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОБМОРОЖЕНИЙ

М. О. Дурыманов¹, С. А. Бирюков¹, Г. И. Фильков¹, А. В. Лисин¹, Е. В. Горина¹, В. В. Бояринцев¹,
А. В. Трофименко¹

¹ ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Московская область, г. Долгопрудный, Россия

POSSIBLE STRATEGIES FOR USING MESENCHYMAL STEM CELLS TO TREAT FROSTBITE

M. O. Durymanov¹, S. A. Biryukov¹, G. I. Fil'kov¹, A. V. Lisin¹, E. V. Gorina¹, V. V. Boyarintsev¹,
A. V. Trofimenko¹

¹ Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Dolgoprudny, Moscow Region

Резюме. Целями данного обзора являются систематизация научных данных и оценка перспектив использования мезенхимальных стволовых клеток для лечения травм различного генеза в условиях Арктики. Рассмотрены возможные источники мезенхимальных стволовых клеток, барьеры и ограничения, связанные с их использованием, и стратегии для улучшения их терапевтических свойств (библ.: 33 ист.).

Ключевые слова: заживление ран, мезенхимальные стволовые клетки, обморожение, регенеративная медицина, синдром ишемии-реперфузии.

Summary. The purpose of this review is to systematize scientific data and to assess the prospects for using mesenchymal stem cells (MSCs) to treat injury in the Arctic. Here, we considered possible sources of MSCs, barriers and limitations of their use and possible strategies to improve their therapeutic outcome (bibliography: 33 refs).

Key words: frostbite, ischemia-reperfusion injury, mesenchymal stem cells, regenerative medicine, wound healing.

ВВЕДЕНИЕ

Обморожения являются одними из наиболее часто встречающихся типов травм в условиях Крайнего Севера. Важнейшим повреждающим фактором при криотравме является синдром ишемии-реперфузии. Ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) является патологическим процессом, когда повреждение клеток ишемического органа усиливается после восстановления кровотока к нему. В основе синдрома реперфузии лежат такие процессы, как метаболический дисбаланс, сопровождающийся повреждением митохондрий и нарушением гомеостаза Ca^{2+} , увеличение производства активных форм кислорода и монооксида азота, нарушения микроциркуляции, а также активация клеток иммунной системы с высвобождением провоспалительных и проапоптотических факторов [1]. Существующие схемы лечения ИРП недостаточно эффективны, что объясняет новые попытки найти альтернативные терапевтические подходы.

Сегодня одной из наиболее привлекательных потенциальных стратегий лечения ИРП является использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Поскольку в настоящее время МСК широко используются для лечения патологий, связанных с синдромом ишемии-реперфузии [2], то, согласно нашей гипотезе, они могут помочь и при лечении

обморожений, т. к. существенную повреждающую роль при криотравме играет именно этот синдром.

МСК обладают способностью контролировать миграцию фибробластов и снижать выраженность местной воспалительной реакции [3]. Свой терапевтический эффект аллогенные МСК реализуют прежде всего за счет секреции цитокинов и хемокинов, которые обладают антиапоптотическим, иммуномодулирующим и проангиогенным эффектом. Среди них фактор роста эндотелиоцитов (VEGF), инсулин-подобный фактор роста (IGF), фактор роста гепатоцитов (HGF) и др., а также трансдифференцировка с замещением поврежденных клеток организма и контакты с другими клетками раневого микроокружения [4, 5]. На сегодняшний день остается неясным, какой из известных механизмов восстановления ткани при ожогах и криотравмах реализуется МСК: паракринная секреция, трансдифференцировка, слияние клеток с резидентными клетками или поддержка других стромальных клеток [6–10]. Вполне вероятно комбинация этих механизмов.

МСК могут быть получены из различных источников. Самым распространенным типом МСК, используемых для лечения различного рода травм, являются МСК из красного костного мозга. Многочисленные экспериментальные данные про-

демонстрировали терапевтический потенциал криоконсервированных МСК из костного мозга в регенерации и восстановлении поврежденной ткани практически во всех основных органах тела, включая сердце, мозг, легкие, печень, почки, глаза и кожу [11]. В настоящее время накоплен значительный опыт использования МСК для терапии механических ран, радиационных и термических ожогов, а также диабетических ран на животных моделях. Мышинные МСК, полученные из костного мозга, нанесенные на поверхность механической раны, обладали способностью контролировать миграцию аллогенных фибробластов и снижать выраженность местной воспалительной реакции. В ранах, обработанных стволовыми клетками, отмечалось резкое снижение уровня CD45⁺ лейкоцитов, CD3⁺ и CD8⁺ Т-клеток [12]. Stoff et al. сообщили о том, что введение МСК, полученных из костного мозга человека, в послеоперационную рану кролика привело к ускоренной эпителизации и достоверному снижению количества образующихся рубцов по сравнению с контрольной раной [13]. В модели ожога у собак в ранах, обработанных МСК, обнаружена пониженная экспрессия провоспалительных цитокинов IL-2 и интерферона-гамма, FGF, основного фактора роста фибробластов и матриксной металлопротеиназы 2 (MMP-2) [14]. МСК использовали для лечения ран кожи на модели крысиного сахарного диабета, вызванного стрептозотоцином. Гистологический анализ показал снижение количества CD45⁺ лейкоцитов в группе МСК по сравнению с контрольной группой. Также было отмечено значительное увеличение секреции эпидермального фактора роста, VEGF, пролил-4-гидроксилазы и экспрессии Ki-67 в группе, получавшей МСК, по сравнению с контрольной группой [15]. Близкая по своим характеристикам к человеческим новая модель острой радиационной травмы кожи у мини-свиней позволяет разрабатывать стратегии использования МСК для лечения радиационных ожогов. Трансплантация животным МСК приводила к локальному накоплению лимфоцитов на границе дермы и подкожной клетчатки, что способствовало улучшению васкуляризации и более быстрому закрытию раны [16].

Другим перспективным источником МСК является жировая ткань. Эксперименты на мышиной модели db/db показали, что нанесение коллагенового матрикса, содержащего аутологичные МСК из жировой ткани, на открытую рану вызывало значительный рост грануляционной ткани, эпителия и капилляров, которые ускоряли заживление ран [17]. Кроме того, применение МСК из жировой ткани у голых мышей привело к более выраженному накоплению коллагена в шраме по сравнению с контрольной группой [18].

В модели полнослойной раны свиньи периваскулярная локализация жировых стромальных клеток свидетельствовала об усилении кровоснабжения за счет сосудистого новообразования, связанного с более высоким уровнем VEGF [19]. Используя мышиные модели, Lim и Yoo обнаружили, что в группе животных, в раны которых были введены МСК из жировой ткани, зафиксировано значительное ускорение заживления ран по сравнению с контрольной группой. Дополнительно гистологический анализ показал значительно меньшую выраженность патологических изменений по сравнению с контрольной группой. Обработанные МСК раны имели значительно более высокую плотность капилляров, чем в контрольной группе. Эффекты МСК на заживление ран могут быть связаны с процессом дифференцировки МСК в ране и секреции факторов роста дифференцированными клетками [20]. Таким образом, проведенные исследования показали, что МСК из жировой ткани являются перспективным источником клеточного материала для лечения острых и хронических кожных ран. Опираясь на результаты исследований с использованием культивированных *ex vivo* МСК, можно констатировать, что клеточные популяции демонстрируют благоприятное соотношение польза-риск при клиническом использовании [21].

Другими источниками МСК являются амниотическая мембрана плода [22], пуповина и ее компоненты, в том числе Вартонов студень [23, 24].

Следует отметить, что в настоящее время существует ряд проблем, связанных с использованием МСК при лечении ран, которые, скорее всего, будут актуальны и для терапии криотравм. Например, в случае МСК из костного мозга использование аутологичных клеток зачастую невозможно, так как при тяжелых травмах наблюдается подавление их пролиферативной активности в ткани красного костного мозга [25]. Кроме того, для получения достаточного количества аутологичных МСК требуются недели. Использование криоконсервированных аллогенных МСК в качестве «готового к употреблению» клеточного материала может решить указанные проблемы [6, 26].

Еще одним препятствием являются гетерогенность популяций МСК и ограниченное время культивирования *in vitro*, что параллельно может сопровождаться снижением уровня экспрессии необходимых для ранозаживления цитокинов [27]. Решить данную проблему возможно путем использования клеток на ранних пассажах. Дополнительным подходом может служить культивирование клеток в условиях гипоксии. Показано, что в при них происходит активация транскрипционного фактора HIF1 α , который усиливает экспрессию проангио-

REVIEWS

генных и антиапоптотических факторов, включая VEGF и др. [28]. Кроме того, восстановить уровень необходимых для терапевтического эффекта цитокинов может помочь трансфекция генами, кодирующими эти цитокины, под сильным промотором. Например, трансфекция МСК геном трансформирующего фактора роста TGF β или IGF-1 способствовала усилению регенерации костной ткани [29].

Подходы генной терапии могут быть использованы и для решения еще одной проблемы, связанной с трансплантацией МСК в поврежденные ткани, а именно низким процентом выживаемости [30]. Ожидается, что в случае с криотравмой она будет особенно актуальной в связи с массивным некрозом, зачастую возникающим при длительной ишемии в результате обморожения. С этой целью пересаживаемые МСК могут быть трансфицированы генами, кодирующими антиапоптотические белки и транскрипционные факторы, например Bcl-2, протеинкиназу B и гемоксигеназу-1. Сверхэкспрессия данных генов значительно улучшала выживаемость МСК при трансплантации *in vivo* [31].

Еще одним подходом для улучшения свойств трансплантируемых МСК является использование 3D-культур в виде сфероидов и так называемых «листов из МСК». Сфероиды представляют собой

агрегаты клеток шарообразной формы, в которых могут присутствовать компоненты внеклеточного матрикса [32]. Листы из МСК представляют собой многослойные плоские образования, в которых МСК связаны за счет межклеточных контактов [33]. Для 3D-культур характерно наличие убывающего градиента концентрации кислорода по мере отдаления от поверхности к центру, что в результате приводит к активации транскрипционного фактора HIF1 α и увеличению экспрессии антиапоптотических и проангиогенных факторов. Было показано, что использование 3D культур для терапии повреждений костной ткани продемонстрировало более выраженный терапевтический эффект по сравнению с аналогичным количеством МСК, введенным в виде суспензии [32, 33].

Таким образом, использование упомянутых выше технологических подходов наряду с тщательным выбором источника МСК может помочь при терапии обморожений. Дополнительными параметрами, которые еще предстоит определить, являются количество вводимых МСК, путь введения, а также время после получения криотравмы, когда введение МСК дает максимальный терапевтический эффект. Мы надеемся, что изучение данных аспектов позволит усовершенствовать разрабатываемый подход.

УВЕДОМЛЕНИЕ

Работа выполнена при поддержке гранта в форме субсидии по соглашению от 28 ноября 2018 г. № 075-02-2018-208 (уникальный идентификатор проекта RFMEFI57518X0179), заключенному между Министерством науки и высшего образования Российской Федерации и федеральным государственным автономным образовательным учреждением высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)».

Авторы внесли равный вклад в данную работу и сообщают об отсутствии какого-либо конфликта интересов.

ACKNOWLEDGMENT

This work was supported by a grant in the form of a subsidy under the agreement of November 28, 2018 No. 075-02-2018-208 (unique project identifier RFMEFI57518X0179), concluded between the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation and the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Moscow Physics-Technical Institute (National Research University)».

Authors contributed equally into this work and declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Girn H. R., Ahilathirunayagam S., Mavor A. I., Homer-Vanniasinkam S. Reperfusion syndrome: cellular mechanisms of microvascular dysfunction and potential therapeutic strategies. *Vasc. Endovascular. Surg.* 2007; 41 (4): 277–93.
2. Souidi N., Stolk M., Seifert M. Ischemia-reperfusion injury: beneficial effects of mesenchymal stromal cells. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2013; 18 (1): 34–43.
3. Chen L., Tredget E. E., Liu C., Wu Y. Analysis of allogenicity of mesenchymal stem cells in engraftment and wound healing in mice. *PLoS One.* 2009; 4 (9): e7119.
4. Kumar P. L., Kandoi S., Misra R., S V., K R., Verma R. S. The mesenchymal stem cell secretome: A new paradigm towards cell-free therapeutic mode in regenerative medicine. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019; 46: 1–9.
5. Figueroa F. E., Carrión F., Villanueva S., Khoury M. Mesenchymal stem cell treatment for autoimmune diseases: a critical review. *Biol. Res.* 2012; 45 (3): 269–77.
6. Wu Y., Zhao R. C. H., Tredget E. E. Concise review: bone marrow-derived stem/progenitor cells in cutaneous repair and regeneration. *Stem cells.* 2010; 28 (5): 905–15.
7. Khosrotehrani K. Mesenchymal stem cell therapy in skin: why and what for? *Exp. Dermatol.* 2013; 22 (5): 307–10.
8. Sasaki M., Abe R., Fujita Y., Ando S., Inokuma D., Shimizu H. Mesenchymal stem cells are recruited into wounded skin

- and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type. *J Immunol.* 2008; 180 (4): 2581–7.
9. Spees J. L., Olson S. D., Ylostalo J., Lynch P. J., Smith J., Perry A., Peister A., Wang M. Y., Prockop D. J. Differentiation, cell fusion, and nuclear fusion during ex vivo repair of epithelium by human adult stem cells from bone marrow stroma. *Proc Natl. Acad. Sci. U S A.* 2003; 100 (5): 2397–402.
 10. Wong V. W., Crawford J. D. Vasculogenic cytokines in wound healing. *BioMed Res. Int.* 2013; 2013: 190486. DOI: 10.1155/2013/190486
 11. Chen L., Xu Y., Zhao J., Zhang Z., Yang R. Xie J., Liu X., Qi S. Conditioned medium from hypoxic bone marrow-derived mesenchymal stem cells enhances wound healing in mice. *PloS One.* 2014; 9 (4): e96161.
 12. Chen L., Tredget E. E., Liu C., Wu Y. Analysis of allogenicity of mesenchymal stem cells in engraftment and wound healing in mice. *PloS One.* 2009; 4 (9): e7119.
 13. Stoff A., Rivera A. A., Sanjib Banerjee N., Moore S. T., Michael Numnum T., Espinosa-de-Los-Monteros A., Richter D. F., Siegal G. P., Chow L. T., Feldman D., Vasconez L. O., Michael Mathis J., Stoff-Khalili M. A., Curiel D. T. Promotion of incisional wound repair by human mesenchymal stem cell transplantation. *Exp. Dermatol.* 2009; 18 (4): 362–9.
 14. Kim J. W., Lee J. H., Lyoo Y. S., Jung D. I., Park H. M. The effects of topical mesenchymal stem cell transplantation in canine experimental cutaneous wounds. *Vet. Dermatol.* 2013; 24 (2): 242–53.
 15. Kuo Y. R., Wang C. T., Cheng J. T., Wang F. S., Chiang Y. C., Wang C. J. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells enhanced diabetic wound healing through recruitment of tissue regeneration in a rat model of streptozotocin-induced diabetes. *Plast. Reconstr. Surg.* 2011; 128 (4): 872–80.
 16. Agay D., Scherthan H., Forcheron F., Grenier N., Hérodin F., Meineke V., Drouet M. Multipotent mesenchymal stem cell grafting to treat cutaneous radiation syndrome: development of a new minipig model. *Exp. Hematol.* 2010; 38 (10): 945–56.
 17. Nambu M., Kishimoto S., Nakamura S., Mizuno H., Yanagibayashi S., Yamamoto N., Azuma R., Nakamura S., Kiyosawa T., Ishihara M., Kanatani Y. Accelerated wound healing in healing-impaired db/db mice by autologous adipose tissue-derived stromal cells combined with atelocollagen matrix. *Ann. Plast. Surg.* 2009; 62 (3): 317–21.
 18. Lee S. H., Lee J. H., Cho K. H. Effects of human adipose-derived stem cells on cutaneous wound healing in nude mice. *Ann. Dermatol.* 2011; 23 (2): 150–5.
 19. Blanton M. W., Hadad I., Johnstone B. H., Mund J. A., Rogers P. I., Eppley B. L., March K. L. Adipose stromal cells and platelet-rich plasma therapies synergistically increase revascularization during wound healing. *Plast. Reconstr. Surg.* 2009; 123 (2): 56–64.
 20. Lim J. S., Yoo G. Effects of adipose-derived stromal cells and of their extract on wound healing in a mouse model. *J. Korean Med. Sci.* 2010; 25 (5): 746–51.
 21. Kølbe S. F., Fischer-Nielsen A., Mathiasen A. B., Elberg J. J., Oliveri R. S., Glovinski P. V., Kastrup J., Kirchhoff M., Rasmussen B. S., Talman M. L., Thomsen C., Dickmeiss E., Drzewiecki K. T. Enrichment of autologous fat grafts with ex-vivo expanded adipose tissue-derived stem cells for graft survival: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2013; 382 (9898): 1113–20.
 22. Jun E. K., Zhang Q., Yoon B. S., Moon J. H., Lee G., Park G., Kang P. J., Lee J. H., Kim A., You S. Hypoxic conditioned medium from human amniotic fluid-derived mesenchymal stem cells accelerates skin wound healing through TGF- β /SMAD2 and PI3K/Akt pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; 15 (1): 605–28.
 23. Huang L., Wong Y. P., Gu H., Cai Y. J., Ho Y., Wang C. C., Leung T. Y., Burd A. Stem cell-like properties of human umbilical cord lining epithelial cells and the potential for epidermal reconstitution. *Cytotherapy.* 2011; 13 (2): 145–55.
 24. Can A., Karahuseyinoglu S. Concise review: human umbilical cord stroma with regard to the source of fetus-derived stem cells. *Stem cells.* 2007; 25 (11): 2886–95.
 25. Butler K. L., Gorman J., Ma H., Fischman A., Yu Y. M., Bilodeau M., Rad A. M., Bonab A. A., Tompkins R. G., Fagan S. P. Stem cells and burns: review and therapeutic implications. *J. Burn. Care Res.* 2010; 31 (6): 874–81.
 26. Tschumperlin D. J., Liu F., Tager A. M. Biomechanical regulation of mesenchymal cell function. *Current opinion in rheumatology.* 2013; 25 (1): 92.
 27. Mohanty S. T., Cairney C. J., Chantry A. D., Madan S., Fernandes J. A., Howe S. J., Moore H. D., Thompson M. J., Chen B., Thrasher A., Keith W. N., Bellantuono I. A small molecule modulator of prion protein increases human mesenchymal stem cell lifespan, ex vivo expansion, and engraftment to bone marrow in NOD/SCID mice. *Stem Cells.* 2012; 30 (6): 1134–43.
 28. Stubbs S. L., Hsiao S. T., Peshavariya H. M., Lim S. Y., Disting G. J., Dilley R. J. Hypoxic preconditioning enhances survival of human adipose-derived stem cells and conditions endothelial cells in vitro. *Stem Cells Dev.* 2011; 21 (11): 1887–96.
 29. Lu C. H., Chang Y. H., Lin S. Y., Li K. C., Hu Y. C. Recent progresses in gene delivery-based bone tissue engineering. *Biotechnology Advances.* 2013; 31 (8): 1695–706.
 30. Regmi S., Pathak S., Kim J. O., Yong C. S., Jeong J. H. Mesenchymal stem cell therapy for the treatment of inflammatory diseases: challenges, opportunities, and future perspectives. *Eur. J. Cell Biol.* 2019; 98 (5–8): 151041. DOI: 10.1016/j.ejcb.2019.04.002
 31. Park J. S., Suryaprakash S., Lao Y. H., Leong K. W. Engineering mesenchymal stem cells for regenerative medicine and drug delivery. *Methods.* 2015; 84: 3–16.
 32. Yanagihara K., Uchida S., Ohba S., Kataoka K., Itaka K. Treatment of bone defects by transplantation of genetically modified mesenchymal stem cell spheroids. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2018; 9: 358–66.
 33. Yan J., Zhang C., Zhao Y., Cao C., Wu K., Zhao L., Zhang Y. Non-viral oligonucleotide anti-miR-138 delivery to mesenchymal stem cell sheets and the effect on osteogenesis. *Biomaterials.* 2014; 35 (27): 7734–49.

REVIEWS

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дурыманов Михаил Олегович — канд. биол. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория специальных клеточных технологий, ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», 141701, Россия, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9, конт. тел.: +7(977)3711758, e-mail: durymanov.mo@mipt.ru

Бирюков Станислав Анатольевич — докт. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник, лаборатория специальных клеточных технологий, ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», 141701, Россия, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9, конт. тел.: +7(915)4097073, e-mail: Biryukov.sa@mipt.ru

Фильков Глеб Игоревич — научный сотрудник, лаборатория специальных клеточных технологий, ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», 141701, Россия, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9, конт. тел.: +7(916)9031267, e-mail: filcom.gl@gmail.com

Лисин Александр Валерьевич — инженер, лаборатория специальных клеточных технологий, ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», 141701, Россия, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9, конт. тел.: +7(926)7176802, e-mail: schurik57rus@mail.ru

Горина Елена Владимировна — инженер, лаборатория специальных клеточных технологий, ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», 141701, Россия, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9, конт. тел.: +7(919)7623349, e-mail: gorina.ev@mipt.ru

Бояринцев Валерий Владимирович — докт. мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, лаборатория специальных клеточных технологий, ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», 141701, Россия, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9, конт. тел.: +7(916)3219127, e-mail: wpx@mail.ru

Трофименко Александр Викторович — канд. мед. наук, заведующий лабораторией специальных клеточных технологий, ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», 141701, Россия, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9, конт. тел.: +7(919)7720424, e-mail: dr.trofimenko@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Durymanov Mikhail O. — Ph. D. (Biology), Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory of Special Cell Technologies, Moscow Institute of Physics and Technology (State University), bld. 9, Institutskiy alleyway, Dolgoprudny, Moscow Region, Russia, 141701, cont phone: +7(977)3711758, e-mail: durymanov.mo@mipt.ru

Biryukov Stanislav A. — D. Sc. (Physical and Mathematical), Senior Researcher, Laboratory of Special Cell Technologies, Moscow Institute of Physics and Technology (State University), bld. 9, Institutskiy alleyway, Dolgoprudny, Moscow Region, Russia, 141701, cont phone: +7(915)4097073, e-mail: Biryukov.sa@mipt.ru

Fi'lkov Gleb I. — Researcher, Laboratory of Special Cell Technologies, Moscow Institute of Physics and Technology (State University), bld. 9, Institutskiy alleyway, Dolgoprudny, Moscow Region, Russia, 141701, cont phone: +7(916)9031267, e-mail: filcom.gl@gmail.com

Lisin Aleksandr V. — Engineer, Laboratory of Special Cell Technologies, Moscow Institute of Physics and Technology (State University), bld. 9, Institutskiy alleyway, Dolgoprudny, Moscow Region, Russia, 141701, cont phone: +7(926)7176802, e-mail: schurik57rus@mail.ru

Gorina Elena V. — Engineer, Laboratory of Special Cell Technologies, Moscow Institute of Physics and Technology (State University), bld. 9, Institutskiy alleyway, Dolgoprudny, Moscow Region, Russia, 141701, cont phone: +7(919)7623349, e-mail: gorina.ev@mipt.ru

Boyarintsev Valeriy V. — M. D., D. Sc. (Medicine), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Special Cell Technologies, Moscow Institute of Physics and Technology (State University), bld. 9, Institutskiy alleyway, Dolgoprudny, Moscow Region, Russia, 141701, cont phone: +7(916)3219127, e-mail: wpx@mail.ru

Trofimenko Aleksandr V. — M. D., Ph. D. (Medicine), the Head of the Laboratory for Special Cell Technologies, Moscow Institute of Physics and Technology (State University), bld. 9, Institutskiy alleyway, Dolgoprudny, Moscow Region, Russia, 141701, cont phone: +7(919)7720424, e-mail: dr.trofimenko@gmail.com