

**АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ**

© Е.А. Пронина<sup>1,2</sup>, В.В. Масляков<sup>3</sup>, Т.В. Степанова<sup>1</sup>, Э.Б. Попыхова<sup>1</sup>, А.Н. Иванов<sup>1</sup>

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет  
им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия (1)

ФГБОУ ВО Саратовский государственный технический университет  
им. Ю.А. Гагарина, Саратов, Россия (2)

ЧУОО ВО Саратовский Медицинский университет «Реавиз»  
Минобрнауки России, Саратов, Россия (3)

Поиск эффективных и доступных методов стимуляции регенеративных процессов в восстановительной медицине является приоритетной задачей. Значительный интерес представляют тот вид биостимуляции, за счет которого происходит активация метаболических и репаративных процессов всего организма в целом. **Цель.** Обобщение актуальных литературных данных о возможных механизмах биостимуляции при трансплантации собственных тканей организма. На основании результатов обзора литературы показано, что в настоящее время остается множество дискуссионных вопросов, связанных с клеточными и молекулярными механизмами, лежащими в основе межмолекулярного взаимодействия на этапе регенерации. Эффекты стимулирующего действия аутотрансплантата, как в зоне самого трансплантата, так и в организме в целом, могут быть обусловлены медиаторами и сигнальными молекулами, которые выделяются при разрушении тканей аутотрансплантата, его перифокальной области и биологическими активными веществами, продуцируемыми иммунокомпетентными и стволовыми клетками. **Заключение.** Тканевые трансплантаты могут выступать в качестве индукторов выработки биологически активных веществ и активаторов иммунных и стволовых и/или стромальных клеток. Последние, в свою очередь, являются продуцентами ряда химических медиаторов, необходимых при полноценной регенерации. Поэтому, одним из перспективных методов стимуляции регенеративных процессов является трансплантация собственной ткани. Этот метод отличается простотой, эффективностью и доступностью, что вызывает повышенный интерес и требует дальнейшего исследования.

**Ключевые слова:** биостимуляция; полнослойный кожный лоскут; аутотрансплантация; регенерация.

**ANALYSIS OF REGENERATION MECHANISMS IN AUTO TRANSPLANTATION**

E.A. Pronina<sup>1,2</sup>, V.V. Maslyakov<sup>3</sup>, T.V. Stepanova<sup>1</sup>, E.B. Popykhova<sup>1</sup>, A.N. Ivanov<sup>1</sup>

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia (1)

Yu.A. Gagarin Saratov State Technical University, Saratov, Russia (2)

«Reaviz» Saratov Medical University, Saratov, Russia (3)

Search for effective and available methods of stimulation of regenerative processes is a priority task of restorative medicine. Of high interest is a kind of biostimulation that induces activation of metabolic and reparative processes in the whole organism. **Aim.** Generalization of the relevant literature data concerning possible mechanisms of biostimulation in transplantation of self tissues of an organism. The results of literature survey showed that there still remain many debat-



able questions concerning cellular and molecular mechanisms that underlie intermolecular interactions in the stage of regeneration. Stimulating effects of an autotransplant both in the zone of the transplant or in an organism in whole may be caused by mediators and signal molecules released in destruction of the autotransplant tissues and of its perifocal region, and also by bioactive substances produced by immune-competent and stem cells. **Conclusion.** Tissue transplants may be used as inductors of production of biologically active substances and activators of immune and/or stromal cells. The latter, in turn, are producers of a number of chemical mediators required for large-scale regeneration. Therefore, a promising method of stimulation of regenerative processes is transplantation of self tissue. This method is characterized by simplicity, effectiveness and availability which evokes special interest and requires further study.

**Keywords:** *biostimulation; skin graft; autotransplantation; regeneration.*

В современной восстановительной медицине происходит активная разработка и поиск методов, направленных на стимуляцию процессов регенерации поврежденной ткани. При этом, данные методы должны обладать рядом свойств, таких как доступность и эффективность. В этом разрезе вызывает определенный интерес такой вид биологической стимуляции тканей, при которых происходит активация метаболических и репаративных процессов всего организма в целом. Использование этих методов открывает широкие перспективы современной клинической медицины. Исходя из этого, к одной из актуальной и приоритетной задачи можно отнести поиск, разработку и внедрение такой стратегии, которая позволила бы устранить патологические процессы в организме, связанные с разрушением ткани и способствовала решению задачи по устранению патологических нарушений в организме, вызванных этими процессами, а также приводила к эффективному полноценному восстановлению ткани.

*Целью* данной работы явился анализ возможных механизмов стимуляции ткани, обусловленной применением аутотрансплантации.

Достижения современной науки позволили разработать ряд экспериментальных методик, в основе которых лежит применение ростовых факторов стволовых клеток, полученных из различных аллотрансплантатов (плацентарных, дермальных, амниотических и др.) [1,2], кото-

рые способны оказывать биостимулирующее влияние. Вместе с тем, данные методики имеют ряд существенных ограничений, что препятствует их широкому клиническому применению. Эти ограничения обусловлены тем, что применение факторов роста как аллотрансплантатов, так и стволовых клеток, зачастую приводит к развитию тяжелых осложнений, связанных с иммунным конфликтом, канцерогенезом, а также возникновению различных инфекций [3,4]. В тоже время, имеется методики, которые могут предотвратить развитие столь тяжелых и нежелательных последствий. К таким методикам можно отнести применение пересадки собственных тканей организма, в частности кожи. Существенным достоинством данного метода, помимо устранения вышеописанных нежелательных эффектов и последствий, следует отнести и тот факт, что аутотрансплантация кожи способствует активации процессов репарации и метаболизма. Механизмы данных процессов будут рассмотрены и описаны ниже.

**Основные эффекты тканевой терапии.** Согласно ряду проведенных исследований, представленных в литературе, использование препаратов, полученных из различных тканей, способно оказывать антиоксическое, гепатопротекторное действие [5-9]. Кроме того, эти препараты улучшают восстановление поврежденных тканей и процессы, связанные с микроциркуляцией. Установлено, что аутотрансплантат способен оказывает сис-

темное влияние на резидентные ткани в том месте, где он был пересажен, а также приводит к изменениям, связанным с структурно-функциональными перестройками всего организма. Так, при изучении биологической активности трансплантатов основатель первого в Европе тканевого банка R. Klen, обнаружил (1961) стимулирующее влияние на репаративные процессы со стороны тканевого ложа [8,10].

В целом, выбор собственной кожи в качестве тканевого трансплантата объясняется простотой и безопасностью его получения. Кроме того, кожа и подкожная жировая клетчатка – это набор иммунных и стволовых (стромальных) клеток.

**Альтерация и воспаление как механизм системных стимулирующих эффектов регенерации.** После пересадки собственной ткани в зоне трансплантации происходит альтерация. Данный процесс затрагивает как сам трансплантат, так и зону вокруг его пересадки, что активизирует процессы заживления. Процесс альтерации приводит к усилению продукции различных сигнальных молекул, которые направляются к патологическому очагу. Усиление выработки сигнальных молекул приводит к воздействию не только местных изменений, но и мобилизует весь организм в целом. Несомненным остаётся тот факт, что основными компонентами любого процесса заживления ткани являются клетки. В том случае, когда процесс регенерации происходит за счет применения трансплантата, патофизиологические механизмы восстановления поврежденной ткани происходят за счет участия в данном процессе клеток как самого трансплантата, так и клеток близлежащих тканей. Кроме того, данный процесс не обходится без участия клеток из отдаленных источников всего организма, например, клеток костного мозга. Несомненным остается тот факт, что любое повреждение тканей сопровождается нарушением целостности кровеносных сосудов различного калибра. Повреждение сосудов приводит к активации каскада свертывающей системы, важная

роль в которой отводится агрегации тромбоцитов и образованию тромба из фибриногена. При этом, сам по себе фибрин обладает выраженным стимулирующим влиянием, являясь временным матриксом для мигрирующих клеток [11].

По мнению некоторых авторов, стимулирующее влияние связано с присутствием в сгустке фибрина значительного количества тромбоцитов, продуцирующих фибробластические пролиферативные факторы, цитокины, простагландины, тромбоксан, хемотаксические факторы, биогенных амины, коллагеназу и ее ингибиторы. К факторам, усиливающим хемотоксический фактор [11] и способствующим активизации окружающих клеток, можно отнести: тромбоцитарный (PDGF), эпидермальный (EGF) и трансформирующие факторы роста (TGF- $\alpha$  и TGF- $\beta$ ), факторы роста фибробластов (bFGF) и сосудистого эндотелия (VEGF), цитокины (CXCL4 и RANTES), и стромальный фактор (SDF-1). В ряде исследований представлено, что в воспалительном очаге включается система терапевтического потенциала SDF-1 / CXCR4. Именно эта система направляет в зону поражения клетки иммунной системы, такие как нейтрофилы, моноциты и лимфоциты [11-13].

**Стимулирующие эффекты макрофагов.** Известно, что любое повреждение структур живой системы приводит к развитию стрессовой реакции. Это объясняет тот факт, что поврежденные и погибшие клетки ткани трансплантата и периферической области после пересадки ткани продуцируют так называемые DAMP (*damage-associated molecular pattern*) и стресс-зависимые молекулы SAMP (*stress-associated molecular pattern*). Эти эндогенные «молекулы опасности» активируют сигнальные механизмы, ведущие к развитию воспалительного процесса [14]. Одними из основных клеток, которые способствуют определению эффективности воспаления, определяют эффективность воспалительной стадии при регенеративном процессе, являются макрофагальные клетки. Кроме того, ряд исследователей

[8,15] считают, что факторами, влияющими на характер межклеточных взаимодействий, являются фенотип макрофагов, их активность и зрелость. Помимо усиления фагоцитоза, эти клетки могут образовывать колониестимулирующий фактор (GM-CSF), который относится к цитокинам и проявляется стимуляцией гемопоэтических клеток, находящихся в костном мозге. К важнейшим факторам можно также отнести продуцируемые макрофагами PDGF, TGF- $\beta$ , EGF, SDF-1, VEGF и инсулиноподобный фактор роста (IGF-1). Кроме того, макрофаги участвуют в секреции таких важных цитокинов, таких как фактор некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкины 1 и 6 (IL-1 / 6). Данные цитокины способствуют усилению миграции к очагу воспаления иммунных клеток.

**Стимулирующие эффекты тучных клеток.** Исходя из данных, представленных в современной литературе, кожный покров содержит большое количество тучных клеток. Как известно, одним из свойств тучных клеток является способность усиливать регенеративные процессы, и, как следствие, ускорять заживление раны [16-18]. Патолофизиологический механизм стимулирующего действия тучных клеток, которые находятся как в самом трансплантате, так и в окружающих тканях, может быть объяснен выработкой модуляторов и медиаторов воспаления, таких как гистамин, химаза, триптаза, гидролаза, пептидаза, гепарин, цитокинов. Кроме того, происходят процессы пролиферации и миграции клеток [17]. Показано, что при дегрануляции тучные клетки высвобождают большого количества ростовых факторов, особенно NGF, стимулирующих рост близлежащих аксонов [11].

**Активация иммунокомпетентных клеток.** После пересадки ауто трансплантата кожи пересаженная ткань начинает выделять различного вида биостимуляторы. Воздействие биологически активных веществ приводит к воспалению, вызванному альтерацией. Воспаление активизирует иммунокомпетентные клетки, медиа-

торы воспаления, факторы роста и разнообразные подобные вещества.

Воспаление является необходимым процессом, направленным на устранение причины повреждения ткани и развитие системного ответа. Одной из функций системы врожденного иммунитета является распознавание повреждающего агента. Для реализации этой функции на поверхности клеток врожденного иммунитета тканей трансплантата и перифокальной области: тучных, макрофагов, базофилов, нейтрофилов, натуральных киллеров, эозинофилов, дендритных клеток, - расположены рецепторы PRR [14,19]. Клетки врожденного иммунитета передают информацию путем стрессорного воздействия на молекулярные сигналы клеток, связанных с адаптивным иммунитетом, к которым относятся Т- и В-лимфоциты [20]. Последние продуцируют факторы (цитокины и иммуноглобулины), которые, попадая в кровь, влияют на созревание эффекторных популяций, а также влияют на повышение фагоцитирующей и миграционной активности клеток врожденного иммунитета (в особенности макрофагов).

**Биостимулирующий эффект стволовых (стромальных) клеток.** В процессе регенерации поврежденных тканей биостимулирующий эффект может быть связан с воздействием резидентных и мобилизованных стволовых клеток, которые образуются как в ткани ауто трансплантата, так и в окружающих тканях. Помимо этого, в данный процесс вовлекаются клетки из отдаленных источников самого организма, мобилизующиеся в ответ на воспаление. Немаловажным фактором, способствующим активации стволовых клеток, является гипоксия. Активация стволовых клеток, вызванная гипоксией, приводит к усилению регенеративного потенциала [5]. Процесс тканезамещения напрямую зависит от противовоспалительного потенциала клетки. Соответственно, чем более выражены эти потенциалы в клетках, тем эффективнее и скоординированнее будет протекать процесс заживления. К клеткам, обладающим

такими свойствами, можно отнести клетки-предшественники мезенхимального происхождения. Данные клетки являются незаменимыми участниками репаративных процессов адаптации глубокого резерва [21].

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) относятся к тем клеткам, которые имеют высокую способность к дифференцировке. Помимо этого, они быстро мигрируют в зону повреждения. В результате проведенных клинических исследований было установлено, что у МСК имеются паракринные эффекты, что проявляется способностью выделять факторы, действующие как сигналы для окружающих клеток, и заставляет их изменять свое поведение, чтобы инициировать процесс регенерации. Также они могут проявлять и иммуносупрессивные свойства. Данные клетки активизируются при воздействии сигнала, поступающего извне, и восстанавливают как структуру ткани, так и ее функцию [21,22].

МСК и фибробласты секретируют в межклеточное пространство фибронектин, коллаген, гликозаминогликаны и протеоглики. Они экспрессируют внеклеточные протеазы, благодаря которым remodelируется архитектура фибринового каркаса с образованием сначала грануляционной ткани, которая затем постепенно замещается коллагеновым матриксом. Проведенный анализ литературных источников, свидетельствует о том, что МСК в кооперации с другими клетками регулируют подавляющее большинство механизмов, способствующих восстановлению тканей. В исследованиях с использованием доплерографии при введении МСК из жировой ткани в ишемизированную конечность иммунодефицитной мыши линии *Nude* было отмечено улучшение состояния конечности и увеличение скорости кровотока [11]. В ряде исследований было продемонстрировано, что трансплантация белой жировой ткани оказывает стимулирующее влияние, связанное с кумулятивным действием стволовых клеток, входящих в ее состав, на процессы регенерации в зоне трансплантации. Эта характерная особен-

ность стволовых клеток жировой ткани обусловливается ее значительной эндокринной активностью, связанной с секрецией FGF (фактор роста фибробластов), VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), TGF $\beta$  (трансформирующий фактор роста  $\beta$ ), IGF (инсулиноподобный фактор роста), PDGF (тромбоцитарный фактор роста), ЩФ (щелочная фосфоэстераза). ЩФ, являясь одним из маркеров стволовых клеток, обладает индуктивным действием на морфогенетические процессы организма, стимулирует ангиогенез [14,22].

В связи с вышесказанным, дегенерация кожного трансплантата может оказывать стимулирующее влияние на морфогенетические потенции регенеративного процесса посредством продукции широкого спектра ростовых факторов и ЩФ [22]. S.K. Kang, et al. (2003) указывают на высокий дифференциальный потенциал стволовых клеток жировой ткани. Данные клетки могут проходить дифференцировку как в мезенхимальные, так и немезенхимальные клетки [22,23].

В ряде экспериментов при изучении секреторных и метаболических функций стромальных клеток, полученных из ткани жира, особое внимание было уделено функции регенерации, что можно связать с так называемым комплексом «стволовых и прогениторных» клеток, которые находятся в жировой ткани (*adipose-derived stem cells, ADSCs*) [23-30]. Данные клетки были получены в 2001 г. Они способны проходить дифференцировку в различных направлениях, что является их особенностью [30]. Авторы показали, что ADSCs способны секретировать клетки цитокинового профиля. К ним можно отнести такие факторы, как ангиогенный, антиоксидантный и иммуносупрессивный: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), трансформирующий фактор роста (TGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста плаценты (PlGF) и основной фактор роста фибробластов (bFGF) в высоких концентрациях, что приводит к стимуляции миграции эндоте-

лиальных клеток сосудов, их пролиферации и дифференциации [1,17, 22,23,28-29].

**Иммунорегуляция и паракринная активация МСК.** Опираясь на ряд работ, представленных в литературе [23,25], можно смело утверждать, что не все стволовые клетки кожи обладают одинаковым пролиферативным потенциалом. Как показывают исследования, наибольший потенциал к пролиферации заложен в клетках волосяного фолликула, особенно области утолщения, выпуклости (англ. *bulge*). Согласно данным литературы [23,27], именно в данной области сосредоточено около 95% стволовых клеток волосяного фолликула. Эти клетки участвуют в заживлении раны, а затем исчезают из межфолликулярного эпителия. Механизм восстановления поврежденной ткани обусловлен митотическим делением и миграций на поверхность раны потомков стволовых клеток *bulge*. Кроме того, в настоящее время известно [31], что на поверхности МСК располагаются экспрессированные *Toll*-подобных рецепторы, основная функция которых – распознавание молекул поврежденных клеток и тканей (PAMP и DAMP). Усиление активности данных рецепторов при запуске механизмов воспаления приводит к миграции МСК к очагу воспаления, где данные клетки способствуют секреции цитокинов, направленных на подавление воспаления. К ним относятся IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , а также некоторые хемокины, например, CCL2, CXCL9, CXCL10 и CXCL11. Воздействуя паракринно на иммунную систему, в т.ч. клетки, которые несут специфические рецепторы для этих лигандов, они способствуют стимуляции направленной миграции нейтрофил, моноцитов, а также клеток иммунной защиты (из которых наиболее важны натуральные киллеры) к воспалительному очагу. МСК, таким образом, создают провоспалительное микроокружение и привлекают в зону повреждения различные иммунокомпетентные клетки.

Помимо вышеописанных клеток, такими же регенеративными свойствами на-

делены и некоторые из потомков эмбриональных стволовых клеток, которые находятся в костном мозге. К ним можно отнести мультипотентные гематопоэтические клетки, которые могут превращаться в дальнейшем в различные формы лейкоцитов (в т.ч. эндотелиальные клетки-предшественники) [11,32]. Активация клеток иммунной системы, мигрирующих в очаг воспаления, вызванной альтерацией и гипоксией тканей, ведет к выделению большого спектра провоспалительных факторов, в т.ч. цитокинов: TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и IL-1. При воздействии этих цитокинов МСК продуцирует факторы, подавляющие воспалительные реакции и, в частности, супрессию активации иммунокомпетентных клеток [11,33,34]. МСК оказывают воздействие на дендритные клетки, способствуют подавлению пролиферации активных иммунных клеток из класса Т-лимфоцитов, что происходит опосредованно. Механизм иммуносупрессорного действия МСК может заключаться в том, что в результате активации Т-лимфоцитов подавляется функция активных Т- и В-лимфоцитов [33]. Механизм взаимодействия между МСК и клетками иммунной системы можно охарактеризовать тем, иммунная система оказывает воздействие на МСК через медиаторы иммунитета (цитокины, хемокины, простагландины и др.), при этом МСК, в свою очередь, также влияют на иммунную систему.

Помимо перечисленных медиаторов, МСК продуцирует TGF- $\beta$ , а также участвуют в образовании оксида азота, индуцируемого NO синтазой (iNOS) [35]. Эти молекулы могут выступать как потенциальные иммуносупрессоры. Многочисленные паракринные эффекты МСК проявляются практически на каждой стадии процесса регенерации. В условиях *in vivo* свойства МСК подавлять иммунитет обусловлены количественным составом клеток, которые были вовлечены в область воспалительной реакции. Кроме потенциальных иммуносупрессоров МСК способны продуцировать также факторы, ак-

тивизирующие рост клеток, такие как VEGF, HGF, IGF, bFGF, GM-CSF, SCF, SDF-1. Эти молекулы могут быть ассоциированы с антиапоптозными, ангиогенными и антифиброзными эффектами, принимать участие в миграции, пролиферации и дифференцировке фибробластных клеток, которые были рекрутированы в зону воспаления прогениторных клеток [36]. Именно этим факторам отводится важная роль в репарации, особенно на начальных этапах.

Необходимым условием эффективной регенерации, неспособной проходить в условиях гипоксии, является восстановление кровоснабжения поврежденного участка. Стимулом к ангиогенезу в условиях снижения насыщения кислородом тканей в области трансплантата может быть уменьшение парциального давления кислорода. Мишень, на которое направлено это воздействие, – клетки эндотелия. Например, гипоксия, воспаление и механическое растяжение поврежденных тканей, активируют транскрипционный фактор-1 (HIF-1), вызывая экспрессию ангиогенных факторов, что ведет к стимуляции ангиогенеза. Направленная миграция циркулирующих эндотелиальных предшественников является ключевым этапом в формировании новых сосудов в зоне повреждения [38,39].

На группе белых крыс было продемонстрировано, что использование ауто-трансплантата полнослойного кожного лоскута (АТПКЛ) в условиях нарушенной иннервации оказывает выраженное биостимулирующее воздействие на микроциркуляторное русло и способствует более интенсивному структурному и функциональному восстановлению нервных волокон после их повреждения [10]. Регенеративное действие и дистантный стимулирующий эффект на систему микроциркуляции осуществляется благодаря стимуляции выработки нейротрофина-3 и факторов роста эндотелия сосудов, которые способствуют привлечению эозинофилов, макрофагов и лимфоцитов в зону АТПКЛ и окружающих тканей [10,40,41].

**Активация регуляторных пептидов при регенерации.** Можно предположить, что одним из механизмов биостимулирующего эффекта была пептидергическая регуляция, вызванная повреждением тканей. Одной из групп клеточных медиаторов, которые могут секретироваться поврежденными тканями перифокальной области и самого кожного лоскута являются цитомедины, которые также как и цитокины относятся к группе регуляторных пептидов.

Многочисленные исследования показали, что эти соединения химической регуляции отвечают за поддержание гомеостаза в многоклеточном организме. Установлено, что цитомедины представляют собой полифункциональные и плеiotропные комплексы щелочных полипептидов с относительно небольшой молекулярной массой. Они были идентифицированы во всех органах и тканях. В экспериментальных исследованиях подтверждена их способность индуцировать дифференцировку полипотентных клеток. Так, добавление регуляторных пептидов к полипотентным клеткам эктодермы в экспериментальной модели приводило к возникновению различных тканей [43,44]. Помимо этого, эти биорегуляторы, называемые истинными трансммитерами, воздействуют непосредственно на рецепторы, а возникающая триггерная реакция может вовлечь в этот процесс вторичных и третичных посредников с увеличением количества вариантов возможных эффектов в геометрической прогрессии [45]. Изучение этой группы соединений показало, что они являются пептидергическими регуляторами: определяют статус межклеточного взаимоотношения в системе иммунитета, регулируя соотношение Т- и В-лимфоцитов, могут влиять на гуморальное звено системы иммунитета, угнетают перекисное окисление липидов (ПОЛ), стимулируют репаративные и обменные процессы. Кроме того, они «пробуждают» регионарные стволовые клетки, активируют процессы восстановления клеток, оказывают влияние на процесс передачи генетической информа-

ции и многое другое [46]. Биологический механизм воздействия цитаминов можно объяснить ускорением дифференцировки стволовых клеток в тканях и активизацией их перехода в более зрелую форму. Одновременно с этим они участвуют в регуляции обменных процессов. В результате, возникают клеточные популяции, которые являются физиологически нормальными и, при этом, в них происходит оптимальный обмен веществ [47,48].

Таким образом, эти вещества пептидной природы, выделяемые клетками трансплантата и окружающих тканей, способны оказывать как локальные тканевые, так дистанционные (путем химического процессинга, циркулируя с током крови) эффекты в организме [43]. Еще одним возможным механизмом биостимулирующего эффекта было изменение иммунного ответа путем уравнивания воспалительного каскада реакций организма в операционных зонах трансплантата и нейрорафии периферического нерва, что, в свою очередь, повлекло сдерживание чрезмерной активности клеток иммунной системы, которое могло бы привести к разрушению внеклеточного матрикса и угнетению регенеративных процессов.

**Феномен прекондиционирования тканей.** Одним из эффектов, который способствует стимуляции и, как следствие, приводит к улучшению восстановления поврежденной ткани, обусловленной тяжелой травмой, является феномен прекондиционирования тканей. Воздействие данного явления можно сравнить с воздействием стресса [49]. При пересадке собственного лоскута кожи происходит дистантное прекондиционирования ткани, на фоне нейрорафии.

Данный феномен заключается в создании небольших временных эпизодов ишемизации ткани, не связанной с основным органом. Это приводит к усилению поступления различных биологических активных веществ из ишемизированной ткани и стимуляции процессов восстановления тканей [41,49-54].

В литературе приводится эксперимент с двумя раневыми каналами (зона трансплантата и нейрорафия периферического нерва), каждый из которых имел свои собственные резидентные клетки, в т.ч. и макрофаги с потенциалом, направленным на полноценную регенерацию. В этом эксперименте тип иммунного ответа был модифицирован - наблюдалось ускоренное ограничение зоны воспалительного процесса, ускоренная активация биомеханических и молекулярных сигналов между клетками и экстрацеллюлярным матриксом, активная дифференцировка клеток, быстрое восстановление кровотока, что, в целом, позволило улучшить в т.ч. ангиогенез и микроциркуляцию. В экспериментальных условиях было доказано, что механизм репаративного эффекта АТПКЛ выражается в снижении количества нервных волокон, которые подверглись дегенеративным изменениям, проксимальнее места сшивания. Одновременно с этим происходит увеличение количества нервных волокон, прорастающих из проксимального отдела в дистальный. Кроме этого, возрастает скорость реиннервации мышечной ткани, повышается возбудимость нервной ткани и ускоряется проведение импульса.

Стимуляция микроциркуляции может быть связана с поддержанием высокого уровня перфузии ткани, уменьшением гиперчувствительности сосудистой стенки (вследствие ее деиннервации) [41,42].

### Заключение

К одному из самых сложных процессов, происходящих в живом организме, можно отнести восстановление тканей. Его сложность обусловлена тем, что в нем происходит активация многочисленных процессов, механизмов и различных типов клеток. Как результат, в современной науке возникает множество дискуссионных и не решенных до конца вопросов.

Одним из них являются механизмы, которые лежат в основе межмолекулярного взаимодействия, происходящего при восстановлении тканей. Известно, что стимулирующее действие аутооттрансплантата (как в



зоне самого трансплантата, так и в организме в целом) может быть связано с рядом биологических активных веществ, выделяющихся при разрушении пересаженной собственной ткани, а также продуктами стволовых и иммунокомпетентных клеток.

Исходя из этого, можно сделать вывод, что аутооттрансплантат может выступать как стимулятор выработки различных биологически активных веществ и активизировать как иммунные, так и стволовые и/или стромальные клетки. Как известно, стромальные клетки образуются при воздействии ряда химических медиаторов и необходимы для полноценного восстанов-

ления ткани.

Следующей важной проблемой является изучение потенциальных возможностей влияния на процессы восстановления ткани различных молекул и сигнальных систем. Понимание этих процессов позволит управлять поведением клеток и регулировать внутриклеточные каскадные реакции. Одним из таких перспективных методов является трансплантация собственной ткани. Применение аутооттрансплантации имеет ряд неоспоримых преимуществ: проста использования, доступность и эффективность. Все это вызывает повышенный интерес и требует дальнейшего исследования.

#### Литература

1. Петрова Е.С. Восстановление поврежденного нерва с помощью клеточной терапии (фундаментальные аспекты) // *Acta Naturae* (русская-английская версия). 2015. Т. 7, №3(26). С. 42-53.
2. Brosius Lutz A., Barres B.A. Contrasting the glial response to axon injury in the central and peripheral nervous systems // *Developmental Cell*. 2014. Vol. 28, №1. P. 7-17. doi:10.1016/j.devcel.2013.12.002
3. Keilhoff G., Fansa H. Mesenchymal stem cells for peripheral nerve regeneration – a real hope or just an empty promise // *Experimental Neurology*. 2011. Vol. 232, №3. P. 110-113. doi:10.1016/j.expneurol.2011.09.007
4. Castellone M.D., Laatikainen L.E., Laurila J.P., et al. Brief report: Mesenchymal stromal cell atrophy in coculture increases aggressiveness of transplanted cells // *Stem Cells*. 2013. Vol. 31, №6. P. 1218-1223. doi:10.1002/stem.1361
5. Галимова В.У., Камиллов Ф.Х., Газдалиева Л.М., и др. Влияние хирургического лечения посттравматической субатрофии глаза на уровень оксида азота в плазме крови и слезной жидкости // *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2007. №78. С. 58-60.
6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Волков А.Ю. Элементный состав препарата Лаеннек и его ключевая роль в фармакологическом воздействии препарата // *Пластическая хирургия и косметология*. 2010. №4. С. 1-7.
7. Пасечникова Е.В., Мальцев Э.В., Сотникова Е.П., и др. Препараты тканевой терапии. Ч. 1. Общие положения и список литературы // *Офтальмологический журнал*. 2011. №3. С. 79-88.
8. Мулдашев Э.Р., Нигматуллин Р.Т., Галимова В.У., и др. Концепция регенеративной медицины Аллоплант. В сб.: *Материалы симпозиума «Новейшие методы клеточных технологий в медицине»*. Новосибирск; 2014.
9. Рассохин А.В. *Тканевая плацентарная терапия*. СПб.; 2014.
10. Шутров И.Е., Иванов А.Н., Нинель В.Г., и др. Биостимулирующее действие аутооттрансплантации полнослойного кожного лоскута на микроциркуляцию в условиях нормальной и нарушенной иннервации // *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2016. №3. С. 469-471.
11. Ткачука В.А. *Стволовые клетки и регенеративная медицина*. М.; 2012.
12. Макаревич П.И., Рубина К.А., Дыйканов Д.Т., и др. Терапевтический ангиогенез с применением факторов роста: современное состояние и перспективы развития // *Кардиология*. 2015. №9 (55). С. 59-71.
13. Плеханова О.С., Парфенова Е.В., Ткачук В.А. Механизмы ремоделирования артерий после их повреждения // *Кардиология*. 2015. №7 (55). С. 63-77.
14. Bianchi M.E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger // *Journal of Leukocyte Biology*. 2007. №81. P. 1-5. doi:10.1189/jlb.0306164
15. Монастырская Е.А., Лямина С.В., Мальшев И.Ю. М1 и М2 фенотипы активированных макрофагов и их роль в иммунном ответе и патологии // *Патогенез*. 2008. №4 (8). С. 31-39.
16. Юшков Б.Г., Черешнев В.А., Климин В.Г., и др. Тучные клетки. Физиология и патофизиология. М.; 2011.
17. Храмова Ю.С., Арташян О.С., Юшков Б.Г., и др. Влияние тучных клеток на репаративную регенерацию тканей с разной степенью иммунологической привилегированности // *Цитология*. 2016. №5 (58). С. 356-363.
18. Stoltz J.F., de Isla N., Li Y.P. Stem Cells and Regenerative Medicine: Myth or Reality of the 21st Century // *Stem Cells International*. 2015;2015:

734731. doi:10.1155/2015/734731
19. Crosby L.M., Waters C.M. Epithelial repair mechanisms in the lung // *AJP Lung Cellular Molecular Physiology*. 2010. №298. P. 715-731. doi: 10.1152/ajplung.00361.2009
  20. Barron L., Wynn T.A. Fibrosis is regulated by Th2 and Th17 responses and by dynamic interactions between fibroblasts and macrophages // *AJP Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2010. №300. P. 723-728.
  21. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н. Гипоксия и система крови. Томск; 2006.
  22. Gurtner G.C., Werner S., Barrandon Y., et al. Wound repair and regeneration // *Nature*. 2008. №453. P. 314-321. doi:10.1038/nature07039
  23. Kang S.K. Improvement of neurological deficits by intracerebral transplantation of human adipose tissue-derived stromal cells after cerebral ischemia in rats // *Experimental Neurology*. 2003. №2 (183). P. 355-366. doi:10.1016/S0014-4886(03)00089-X
  24. Kapur S.K., Katz A.J. Review of the adipose derived stem cell secretome // *Biochimie*. 2013. №95 (12). P. 222-853. doi:10.1016/j.biochi.2013.06.001
  25. Kumar V., Abbas A.K., Fausto N., et al. Tissue Renewal, Regeneration, and Repair. In: *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. Saunders Elsevier; 2009. P. 79-110.
  26. Парфенова Е.В., Трактуев Д.О., Ткачук В.А. Стромальные клетки жировой ткани: молекулярная характеристика, антигенные свойства и перспективы использования для терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Биология стволовых клеток и клеточные технологии*. М.; 2009. №2. С. 4-35.
  27. Мяделец О.Д., Лебедева Е.И., Мяделец Н.Я. Фосфатазопозитивные стволовые клетки кожи крыс при ее посттравматической регенерации в разных условиях нанесения раны // *Вестник ВГМУ*. 2018. №3 (17). С. 44-57.
  28. Chiellini C., Cochet O., Negroni L., et al. Characterization of human mesenchymal stem cell secretome at early steps of adipocyte and osteoblast differentiation // *BMC Molecular Biology*. 2008. №9. P. 26. doi:10.1186/1471-2199-9-26
  29. Tajiri N., Acosta S.A., Shahaduzzaman M., et al. Intravenous transplants of human adipose-derived stem cell protect the brain from traumatic brain injury-induced neurodegeneration and motor and cognitive impairments: cell graft biodistribution and soluble factors in young and aged rats // *Journal of Neuroscience*. 2014. №34 (1). P. 313-326. doi:10.1523/JNEUROSCI.2425-13.2014
  30. Lee S.C., Jeong H.J., Lee S.K., et al. Lipopolysaccharide preconditioning of adipose-derived stem cells improves liver-regenerating activity of the secretome // *Stem Cell Research & Therapy*. 2015. №6. P. 75. doi:10.1186/s13287-015-0072-7
  31. Веремеев А.В., Болгарин Р.Н., Петкова М.А. Стромально-вазкулярная фракция жировой ткани как альтернативный источник клеточного материала для регенеративной медицины // *Гены и Клетки*. 2016. №1 (11). С. 35-41.
  32. Tomchuck S.L., Zvezdaryk K.J., Coffelt S.B., et al. Toll-like receptors on human mesenchymal stem cells drive their migration and immunomodulating responses // *Stem Cell Research & Therapy*. 2008. №26. P. 99-107. doi:10.1634/stemcells.2007-0563
  33. Khakoo A.Y., Finkel T. Endothelial progenitor cells // *Annual Review of Medicine*. 2005. №56. P. 79-101. doi:10.1146/annurev.med.56.090203.104149
  34. English K., Barry F.P., Mahon B.P. Murine mesenchymal stem cells suppress dendritic cell migration, maturation and antigen presentation // *Immunology Letters*. 2008. №115. P. 50-58. doi:10.1016/j.imlet.2007.10.002
  35. English K., Ryan J.M., Tobin L., et al. Cell contact, prostaglandin E(2) and transforming growth factor beta 1 play non-redundant roles in human mesenchymal stem cell induction of CD4+CD25 (High) forkhead box P3+ regulatory T cells // *Clinical and Experimental Immunology*. 2009. №156. P. 149-160. doi:10.1111/j.1365-2249.2009.03874.x
  36. Ren G., Zhang L., Zhao X., et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide // *Cell Stem Cell*. 2008. №2. P. 141-150.
  37. Singer N.G., Caplan A.I. Mesenchymal stem cells: mechanisms of inflammation // *Annual Review of Pathology*. 2011. №6. P. 457-478. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130230
  38. Muñoz-Descalzo S., de Navascues J., Arias A.M. Wnt-Notch signalling: An integrated mechanism regulating transitions between cell states // *Bioessays*. 2012. №34. P. 110-118. doi:10.1002/bies.201100102
  39. De Donatis A., Comito G., Buricchi F., et al. Proliferation versus migration in platelet-derived growth factor signaling: the key role of endocytosis // *Journal of Biological Chemistry*. 2008. №283. P. 19948-19956. doi:10.1074/jbc.M709428200
  40. Urbich C., Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology // *Circulation Research*. 2004. №95. P. 343-353. doi:10.1161/01.RES.0000137877.89448.78
  41. Иванов А.Н., Норкин И.А., Нинель В.Г. Особенности изменений микроциркуляции при регенерации седалищного нерва в условиях эксперимента // *Фундаментальные исследования*. 2014. №4. С. 281-285.
  42. Иванов А.Н., Шутров И.Е., Матвеева О.В., и др. Клеточные механизмы дистантного стимулирующего влияния аутотрансплантированного кожного лоскута на микроциркуляцию // *Вестник новых медицинских технологий*. 2016. №2 (23). P. 72-78. doi:10.12737/20428
  43. Хавинсон В.Х., Анисимов С.В., Малинин В.В., и др. Пептидная регуляция генома и старение. М.; 2005.

44. Хавинсон В.Х., Земчихина В.Н., Трофимова С.В., и др. Влияние пептидов на пролиферативную активность клеток сетчатки и пигментного эпителия // Бюллетень экспериментальной биологии. 2003. №6 (135). С. 700-702.
45. Хавинсон В.Х., Кветная Т.В. Регуляторные пептиды и гомеостаз // Российский химический журнал. 2005. №1 (XLIX). С. 111-117.
46. Кузник Б.И., Морозов В.Г., Хавинсон В.Х. Цитомедины: 25-летний опыт экспериментальных и клинических исследований. СПб.; 1998.
47. Научно-производственной компании "Вит Орган" (Германия). Органопрепараты (биорегулярные пептиды, ревитализаторы, геропротекторы, биокосметика). М.; 2006.
48. Пленина Л.В., Хрустицкая Л.Б. Лекарственные средства // Вестник фармации. 2007. №2 (36). С. 92-95.
49. Журавский С.Г., Галагудза М.М., Просвирина М.С., и др. Феномены пре- и посткондиционирования: от старого принципа к новой стратегии терапии // Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2012. №5. С. 17-29.
50. Манухина Е.Б., Дауни Х.Ф., Маллет Р.Т., и др. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота // Вестник Российской академии медицинских наук. 2007. №3. С. 25-33.
51. Лямина Н.П., Карпова Э.С., Котельникова Е.В., и др. Прекондиционирование на этапах инвазивного и восстановительного лечения больных ишемической болезнью сердца // Клиническая медицина. 2015. №3 (93). С. 14-20.
52. Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., и др. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. №6 С. 42-50. doi:10.15690/vramn.v67i6.283
53. Dong S., Cheng Y., Yang J., et al. expression signature and the role of microRNA-21 in the early phase of acute myocardial infarction // Journal of Biological Chemistry. 2009. №43 (284). P. 29514-29525. doi:10.1074/jbc.M109.027896
54. Jung Y., Ng J., Keating C., et al. Comprehensive evaluation of peripheral nerve regeneration in the acute healing phase using tissue clearing and optical microscopy in a rodent model // PLoS One. 2014. №4 (9). P. 94054. doi:10.1371/journal.pone.0094054
3. Keilhoff G, Fansa H. Mesenchymal stem cells for peripheral nerve regeneration – a real hope or just an empty promise. *Experimental Neurology*. 2011; 232(3):110-3. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.09.007
4. Castellone MD, Laatikainen LE, Laurila JP, et al. Brief report: Mesenchymal stromal cell atrophy in coculture increases aggressiveness of transformed cells. *Stem Cells*. 2013;31(6):1218-23. doi:10.1002/stem.1361
5. Galimova VU, Kamilov FH, Gazdalieva LM, et al. Vlijanie hirurgicheskogo lechenija posttravmaticheskoy subatrofii glaza na uroven' oksida azota v plazme krvi i sljznoj zhidkosti. *Vestnik Orenburgskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2007; (78):58-60. (In Russ).
6. Gromova OA, Torshin IJu, Volkov AJu. Jelementnyj sostav preparata Laennek i ego kljuhevaja rol' v farmakologicheskom vozdeystvii preparata. *Plasticheskaja Hirurgija i Kosmetologija*. 2010;(4):1-7. (In Russ).
7. Pasechnikova EV, Mal'cev JeV, Sotnikova EP, et al. Preparaty tkanevoj terapii. Chast' 1. Obshhie polozhenija i spisok literatury. *Oftal'mologicheskij Zhurnal*. 2011;(3):79-88. (In Russ).
8. Muldashev JeR, Nigmatullin RT, Galimova VU, et al. Koncepcija regenerativnoj mediciny Alloplant. In: *Materialy simpoziuma «Novejshie metody kletochnyh tehnologij v medicine»*. Novosibirsk; 2014. (In Russ).
9. Rassohin AV. *Tkanevaja placentarnaja terapija*. Saint-Peterburg; 2014. (In Russ).
10. Shutrov IE, Ivanov AN, Ninel' VG, et al. Biostimulirujushhee dejstvie autotransplantacii polnoslojnogo kozhnogo loskuta na mikrocirkuljaciju v uslovijah normal'noj i narushennoj innervacii. *Tromboz, Gemostaz i Reologija*. 2016;(3):469-71. (In Russ).
11. Tkachuka VA. *Stvolovye kletki i regenerativnaja medicina*. Moscow; 2012. (In Russ).
12. Makarevich PI, Rubina KA, Dyjkanov DT, et al. Terapevticheskij angiogenez s primeneniem faktorov rosta: sovremennoe sostojanie i perspektivy razvitija. *Kardiologija*. 2015;9(55):59-71. (In Russ).
13. Plehanova OS, Parfenova EV, Tkachuk VA. Mehanizmy remodelirovanija arterij posle ih povrezhdenija. *Kardiologija*. 2015;7(55):63-77. (In Russ).
14. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *Journal of Leukocyte Biology*. 2007;(81):1-5. doi:10.1189/jlb.0306164
15. Monastyrskaja EA, Ljamina SV, Malyshev IJu. M1 i M2 fenotipy aktivirovannyh makrofagov i ih rol' v immunnom otvete i patologii. *Patogenez*. 2008;4 (8):31-9. (In Russ).
16. Jushkov BG, Chereshnev VA, Klimin VG., et al. *Tuchnye kletki. Fiziologija i patofizologija*. M.; 2011. (In Russ).
17. Hramcova JuS, Artashjan OS, Jushkov BG, et al. Vlijanie tuchnyh kletok na reparativnuju regeneraciju tkanej s raznoj stepen'ju immunologicheskoy

### References

1. Petrova ES. Vosstanovlenie povrezhdenного nerva s pomoshh'ju kletochnoj terapii (fundamental'nye aspekty). *Acta Naturae (russkojazychnaja versija)*. 2015;3(26):42-53. (In Russ).
2. Brosius Lutz A, Barres BA. Contrasting the glial response to axon injury in the central and peripheral nervous systems. *Developmental Cell*. 2014; 28(1): 7-17. doi:10.1016/j.devcel.2013.12.002

- привилегиованности. *Citologija*. 2016;5(58):356-63. (In Russ).
18. Stoltz JF, de Isla N, Li YP. Stem Cells and Regenerative Medicine: Myth or Reality of the 21st Century. *Stem Cells International*. 2015;2015:734731. doi:10.1155/2015/734731
19. Crosby LM, Waters CM. Epithelial repair mechanisms in the lung. *AJP Lung Cellular Molecular Physiology*. 2010;(298):715-31. doi:10.1152/ajplung.00361.2009
20. Barron L, Wynn TA. Fibrosis is regulated by Th2 and Th17 responses and by dynamic interactions between fibroblasts and macrophages. *AJP Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2010;(300):723-8.
21. Gol'dberg ED, Dygaj AM, Zjuz'kov GN. *Gipoksija i sistema krovi*. Tomsk; 2006. (In Russ).
22. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, et al. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008;(453):314-21. doi:10.1038/nature07039
23. Kang SK. Improvement of neurological deficits by intracerebral transplantation of human adipose tissue-derived stromal cells after cerebral ischemia in rats. *Experimental Neurology*. 2003;2(183):355-66. doi:10.1016/S0014-4886(03)00089-X
24. Kapur SK, Katz AJ. Review of the adipose derived stem cell secretome. *Biochimie*. 2013;95(12):222-853. doi:10.1016/j.biochi.2013.06.001
25. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al. Tissue Renewal, Regeneration, and Repair. In: *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. Saunders Elsevier; 2009. P. 79-110.
26. Parfenova EV, Traktuev DO, Tkachuk VA. Stromal'nye kletki zhirovoj tkani: molekulyarnaja harakteristika, antigennye svoystva i perspektivy ispol'zovaniya dlja terapii serdechno-sosudistyh zabolevanij. *Biologija Stvolovyh Kletok i Kletochnye Tehnologii*. Moscow; 2009;(2):4-35. (In Russ).
27. Mjadelc OD, Lebedeva EI, Mjadelc NJa. Fosfatazopozitivnye stvolovye kletki kozhi krysa pri ee posttravmaticheskoj regeneracii v raznyh uslo-vijah naneseniya rany. *Vestnik VGMU*. 2018;3(17):44-57. (In Russ).
28. Chiellini C, Cochet O, Negroni L, et al. Characterization of human mesenchymal stem cell secretome at early steps of adipocyte and osteoblast differentiation. *BMC Molecular Biology*. 2008;(9):26. doi:10.1186/1471-2199-9-26
29. Tajiri N, Acosta SA, Shahaduzzaman M, et al. Intravenous transplants of human adipose-derived stem cell protect the brain from traumatic brain injury-induced neurodegeneration and motor and cognitive impairments: cell graft biodistribution and soluble factors in young and aged rats. *Journal of Neuroscience*. 2014;34(1):313-26. doi:10.1523/JNEUROSCI.2425-13.2014
30. Lee SC, Jeong HJ, Lee SK, et al. Lipopolysaccharide preconditioning of adipose-derived stem cells improves liver-regenerating activity of the secretome. *Stem Cell Research & Therapy*. 2015;(6):75-6. doi:10.1186/s13287-015-0072-7
31. Veremeev AV, Bolgarin RN, Petkova MA. Stromal'no-vaskuljarnaja frakcija zhirovoj tkani kak al'ternativnyj istochnik kletochnogo materiala dlja regenerativnoj mediciny. *Geny i Kletki*. 2016;1(11):35-41. (In Russ).
32. Tomchuck SL, Zwezdaryk KJ, Coffelt SB, et al. Toll-like receptors on human mesenchymal stem cells drive their migration and immunomodulating responses. *Stem Cell Research & Therapy*. 2008;(26):99-107. doi:10.1634/stemcells.2007-0563
33. Khakoo AY, Finkel T. Endothelial progenitor cells. *Annual Review of Medicine*. 2005;(56):79-101. doi:10.1146/annurev.med.56.090203.104149
34. English K, Barry FP, Mahon B.P. Murine mesenchymal stem cells suppress dendritic cell migration, maturation and antigen presentation. *Immunology Letters*. 2008;(115):50-8. doi:10.1016/j.imlet.2007.10.002
35. English K, Ryan JM, Tobin L, et al. Cell contact, prostaglandin E(2) and transforming growth factor beta 1 play non-redundant roles in human mesenchymal stem cell induction of CD4+CD25 (High) forkhead box P3+ regulatory T cells. *Clinical and Experimental Immunology*. 2009;(156):149-60. doi:10.1111/j.1365-2249.2009.03874.x
36. Ren G, Zhang L, Zhao X, et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell*. 2008;(2):141-50.
37. Singer NG, Caplan AL. Mesenchymal stem cells: mechanisms of inflammation. *Annual Review of Pathology*. 2011;(6):457-78. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130230
38. Muñoz-Descalzo S, de Navascues J, Arias AM. Wnt-Notch signalling: An integrated mechanism regulating transitions between cell states. *Bioessays*. 2012;(34):110-8. doi:10.1002/bies.201100102
39. De Donatis A, Comito G, Buricchi F, et al. Proliferation versus migration in platelet-derived growth factor signaling: the key role of endocytosis. *The Journal of Biological Chemistry*. 2008;(283):19948-56. doi:10.1074/jbc.M709428200
40. Urbich C, Dimmeler S. Endothelial progenitor cells: characterization and role in vascular biology. *Circulation Research*. 2004;(95):343-53. doi:10.1161/01.RES.0000137877.89448.78
41. Ivanov AN, Norkin IA, Ninel' VG. Osobennosti izmenenij mikrocirkuljacii pri regeneracii sedalishnogo nerva v uslovijah jeksperimenta. *Fundamental'nye issledovanija*. 2014;(4):281-5. (In Russ).
42. Ivanov AN, Shutrov IE, Matveeva OV, et al. Kletochnye mehanizmy distantnogo stimulirujushhego vlijaniya autotransplantirovannogo kozhnogo loskuta na mikrocirkuljaciju. *Vestnik Novyh Medicinskih Tehnologij*. 2016;2(23):72-78. doi:10.12737/20428. (In Russ).
43. Havinson VH, Anisimov SV, Malinin VV. *Peptidnaja reguljacija genoma i starenie*. M.; 2005. (In Russ).

44. Havinson VH, Zemchihina VN, Trofimova SV. Vliyanie peptidov na proliferativnuju aktivnost' kletok setchatki i pigmentnogo jepitelija. *Bjulleten Jeksperimentalnoy Biologii*. 2003;6(135):700-2. (In Russ).
45. Havinson VH, Kvetnaja TV. Reguljatornye peptidy i gomeostaz. *Rossijskij Himicheskij Zhurnal*. 2005;1(XLIX):111-7. (In Russ).
46. Kuznik BI, Morozov VG, Havinson VH. *Citome-diny: 25-letnij opyt jeksperimental'nyh i klinicheskikh issledovanij*. Saint-Peterburg; 1998. (In Russ).
47. Nauchno-proizvodstvennoj kompanii "Vit Organ" (Germanija). *Organopreparaty (bioreguljarnye peptidy, revitalizatory, geroprotektory, biokosmetika)*. Moscow; 2006. (In Russ).
48. Plenina LV, Hrustickaja LB. Lekarstvennye sredstva. *Vestnik Farmacii*. 2007;2(36):92-5. (In Russ).
49. Zhuravskij SG, Galagudza MM, Prosvirina MS. Fenomeny pre- i postkondicionirovanija: ot starogo principa k novoj strategii terapii. *Bjulleten' Federal'nogo Centra Serdca, Krovi i Jendokrinologii im. V.A. Almazova*. 2012;(5):17-29. (In Russ).
50. Manuhina EB, Dauni HF, Mallet RT, et al. Zashhitnye i povrezhdajushhie jeffekty periodiches-koj gipoksii: rol' oksida azota. *Vestnik Rossijskoj Akademii Medicinskih Nauk*. 2007;(3):25-33. (In Russ).
51. Ljamina NP, Karpova JeS, Kotel'nikova EV. Prekondicionirovanie na jetapah invazivnogo i vosstanovitel'nogo lechenija bol'nyh ishemicheskoy bolezni'ju serdca. *Klinicheskaja Medicina*. 2015;3(93):14-20. (In Russ).
52. Shljahto EV, Barancevich ER, Shherbak NS, et al. Molekuljarnye mehanizmy formirovanija ishemicheskoy tolerantnosti golovnogo mozga. *Vestnik Rossijskoj Akademii Medicinskih Nauk*. 2012;(6):42-50. (In Russ). doi:10.15690/vramn.v67i6.283
53. Dong S, Cheng Y, Yang J, et al. expression signature and the role of microRNA-21 in the early phase of acute myocardial infarction. *Journal of Biological Chemistry*. 2009;43(284):29514-25. doi:10.1074/jbc.M109.027896
54. Jung Y, Ng J, Keating C, et al. Comprehensive evaluation of peripheral nerve regeneration in the acute healing phase using tissue clearing and optical microscopy in a rodent model. *PLoS One*. 2014;4(9):94054. doi:10.1371/journal.pone.0094054

#### Дополнительная информация [Additional Info]

**Финансирование исследования.** Бюджет ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, ФГБОУ ВО Саратовский государственный технический университет им. Ю.А. Гагарина, ЧУОО ВО Саратовский Медицинский университет «Реавиз» Минобрнауки России. [Financing of study. Budget of V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Yu.A. Gagarin Saratov State Technical University, «Reaviz» Saratov Medical University.]

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить, в связи с публикацией данной статьи. [Conflict of interests. The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

**Участие авторов.** Степанова Т.В., Попыхова Э.Б. – сбор, перевод материала, Пронина Е.А., Масляков В.В. – концепция литературного обзора, анализ материала, написание текста, редактирование, Иванов А.Н. – редактирование. [Participation of authors. T.V. Stepanova, J.B. Popyhova – collection, translation of material, E.A. Pronina, V.V. Maslyakov – concept of the review, analysis of material, writing the text, editing, A.N. Ivanov – editing.]

#### Информация об авторах [Authors Info]

**Пронина Елена Александровна** – д.м.н., доцент, с.н.с. Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России; доцент, ФГБОУ ВО Саратовский государственный технический университет имени Ю.А. Гагарина, Саратов, Россия. [Elena A. Pronina – MD, PhD, Senior Researcher, Associate Professor of the Central Research Laboratory, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University; Associate Professor, Yu.A. Gagarin Saratov State Technical University, Saratov, Russia.]  
SPIN: 8253-3574, ORCID ID: 0000-0002-9754-1211.

\***Масляков Владимир Владимирович** – д.м.н., профессор, зав. научным отделом, ЧУОО ВО Саратовский медицинский университет «Реавиз» Минобрнауки России, Саратов, Россия. [Vladimir V. Maslyakov – MD, PhD, Professor, Head of the Scientific Department, «Reaviz» Saratov Medical University, Saratov, Russia.]  
SPIN: 4232-3811, ORCID ID: 0000-0002-0052-9401. e-mail: maslyakov@inbox.ru

**Иванов Алексей Николаевич** – д.м.н., доцент, зав. Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия. [Aleksej N. Ivanov - MD, PhD, Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia.]  
SPIN: 3397-1840, ORCID ID: 0000-0003-4061-5221, Researcher ID: L-5768-2015.

**Степанова Татьяна Вячеславовна** – м.н.с. Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия. [Tat'jana V. Stepanova – Junior Researcher of the Central Research Laboratory, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia.]  
SPIN: 2744-9679, ORCID ID: 0000-0001-8439-8033.

**Попыхова Эра Борисовна** – к.б.н., с.н.с. Центральной научно-исследовательской лаборатории, ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия. [**Jera B. Popyhova** – PhD in Biological Sciences, Senior Researcher of the Central Research Laboratory, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia.]  
SPIN: 7810-3930, ORCID ID: 0000-0002-7662-4755.

**Цитировать:** Пронина Е.А., Масляков В.В., Степанова Т.В., Попыхова Э.Б., Иванов А.Н. Анализ механизмов регенерации при ауто-трансплантации // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019. Т. 27, №3. С. 393-406. doi:10.23888/PAVLOVJ2019273393-406

**To cite this article:** Pronina EA, Maslyakov VV, Stepanova TV, Popykhova EB, Ivanov AN. Analysis of regeneration mechanisms in auto ransplantation. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2019;27(3):393-406. doi:10.23888/PAVLOVJ2019273393-406

**Поступила/Received:** 26.03.2019  
**Принята в печать/Accepted:** 16.09.2019