

## Обзор / Review

УДК 616-003.93-085(048)

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.3.7-18>

## Пути повышения регенеративного потенциала мезенхимных стромальных клеток

О.В. Паюшина<sup>✉</sup>, Д.А. Цомартова, Е.В. Черешнева, М.Ю. Иванова,  
С.Г. Мухамедова, М.С. Павлова, С.Л. Кузнецов

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет

им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

### Аннотация

Способность мезенхимных стромальных клеток (МСК) мигрировать в тканевые дефекты и стимулировать регенерацию делает их ценным ресурсом для клеточной терапии. Однако во многих случаях культивирование *in vitro* и влияние патологического микроокружения в организме пациента снижают жизнеспособность и терапевтическую эффективность МСК, поэтому их регенеративный потенциал нуждается в усилении. Преколонизирование гормонами, цитокинами, различными химическими или физическими факторами, культивированием в трехмерном окружении или при пониженном содержании кислорода позволяет повысить способность МСК заселять поврежденную ткань, выживать в ней и продуцировать регуляторные молекулы для регенерации. Тех же целей можно достичь путем генетической модификации МСК. Кроме того, с помощью трансфицированных МСК возможна доставка в ткань генов, необходимых для лечения наследственных или онкологических заболеваний. Наконец, альтернативой, позволяющей избежать снижения терапевтического потенциала трансплантируемых в последующем МСК при культивировании, может служить стимуляция миграции эндогенных клеток пациента из тканевых ниш через системный кровоток в область повреждения. Разработка перечисленных подходов открывает путь к повышению эффективности использования МСК в регенеративной медицине.

**Ключевые слова:** регенеративная медицина; клеточная терапия; преколонизирование; генетическая модификация; мобилизация клеток; миграция клеток; хемоаттрактанты

### Рубрики Mesh:

МЕДИЦИНА РЕГЕНЕРАТИВНАЯ – МЕТОДЫ

СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК МЕЗЕНХИМНЫХ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ – МЕТОДЫ

ОБЗОР

**Для цитирования:** Паюшина О.В., Цомартова Д.А., Черешнева Е.В., Иванова М.Ю., Мухамедова С.Г., Павлова М.С., Кузнецов С.Л. Пути повышения регенеративного потенциала мезенхимных стромальных клеток. Сеченовский вестник. 2023; 14(3): 7–18. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.3.7-18>

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Паюшина Ольга Викторовна**, д-р биол. наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

**Адрес:** ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

**Тел.:** +7 (926)505-84-27

**E-mail:** payushina@mail.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

**Поступила:** 30.06.2023

**Принята:** 09.08.2023

**Дата публикации:** 28.09.2023

## Ways to increase the regenerative potential of mesenchymal stromal cells

Olga V. Payushina<sup>✉</sup>, Dibakhan A. Tsomartova, Elizaveta V. Cheresheva,  
Marina Yu. Ivanova, Svetlana G. Mukhamedova, Mariya S. Pavlova, Sergey L. Kuznetsov  
*Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)*  
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

### Abstract

The ability of mesenchymal stromal cells (MSCs) to migrate into tissue defects and stimulate regeneration makes them a valuable resource for cell therapy. However, in many cases, *in vitro* cultivation and the influence of the pathological microenvironment in the patient's body reduce the viability and therapeutic efficacy of MSCs, so their regenerative potential needs to be strengthened. Preconditioning with hormones, cytokines, various chemical or physical factors, cultivation in a three-dimensional environment or at a reduced oxygen content improves the ability of MSCs to colonize damaged tissue, survive in it, and produce regulatory molecules for regeneration. The same goals can be achieved by genetic modification of MSCs. In addition, with the help of transfected MSCs, it is possible to deliver genes necessary for the treatment of hereditary or oncological diseases into the tissue. Finally, an alternative to avoid a decrease in the therapeutic potential of subsequently transplanted MSCs during cultivation can be stimulation of the migration of endogenous patient cells from tissue niches through the systemic circulation to the area of damage. The development of these approaches opens the way to increasing the efficiency of using MSCs in regenerative medicine.

**Keywords:** regenerative medicine; cell therapy; preconditioning; genetic modification; cell mobilization; cell migration; chemoattractants

### MeSH terms:

REGENERATIVE MEDICINE – METHODS

MESENCHYMAL STEM CELL TRANSPLANTATION – METHODS

REVIEW

**For citation:** Payushina O.V., Tsomartova D.A., Cheresheva E.V., Ivanova M.Yu., Mukhamedova S.G., Pavlova M.S., Kuznetsov S.L. Ways to increase the regenerative potential of mesenchymal stromal cells. *Sechenov Medical Journal*. 2023; 14(3): 7–18. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.3.7-18>

### CONTACT INFORMATION

**Olga V. Payushina**, Dr. of Sci. (Biology), Associate Professor, Human Anatomy and Histology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Address:** 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

**Tel.:** +7 (926) 505-84-27

**E-mail:** payushina@mail.ru

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

**Financial support.** The study was not sponsored (own resources).

**Received:** 30.06.2023

**Accepted:** 09.08.2023

**Date of publication:** 28.09.2023

### Список сокращений:

МСК – мезенхимные стромальные клетки

Bcl-2 – B-cell lymphoma 2, регулятор апоптоза белок В-клеточной лимфомы-2

bFGF – Basic fibroblast growth factor, основной фактор роста фибробластов

BMP-2 – Bone morphogenetic protein-2, костный морфогенетический белок-2

EGF – Epidermal growth factor, эпидермальный фак-

тор роста

ERK – Extracellular signal-regulated kinase, киназа, регулируемая внеклеточными сигналами

G-CSF – Granulocyte colony-stimulating factor, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

GM-CSF – Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

HGF – Hepatocyte growth factor, фактор роста гепатоцитов  
 IGF-1 – Insulin-like growth factor-1, инсулиноподобный фактор роста  
 ILK – Integrin-linked kinase, интегрин-связанная киназа  
 NO – оксид азота  
 AKT – protein kinase B, протеинкиназа B (более подробно о происхождении аббревиатуры AKT см. в сноске)<sup>1</sup>  
 O<sub>2</sub> – кислород  
 PDGF – Platelet-derived growth factor, тромбоцитарный фактор роста  
 PI3K – Phosphoinositide 3-kinase, фосфоинозитид-3-киназа  
 RhoA – Ras homolog family member A, член семей-

ства гомологов Ras A  
 ROCK – Rho-associated coiled-coil kinase, Rho-ассоциированная спиральная киназа  
 SDF-1 – Stromal cell-derived factor-1, фактор стромального происхождения-1  
 TGF-β – Transforming growth factor-β, трансформирующий фактор роста-β  
 TNF-α – Tumor necrosis factor alpha, фактор некроза опухолей альфа  
 TRAIL – Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, родственник фактору некроза опухоли апоптоз-индуцирующий лиганд  
 VEGF – Vascular endothelial growth factor, сосудистый эндотелиальный фактор роста

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ	HIGHLIGHTS
Мезенхимные стромальные клетки представляют собой перспективный ресурс для клеточной терапии, однако во многих случаях их способность стимулировать регенерацию тканей нуждается в усилении.	Mesenchymal stromal cells are a promising resource for cell therapy, but in many cases their ability to stimulate tissue regeneration needs to be improved.
Преколонизирование мезенхимных стромальных клеток, направленное на модификацию свойств клеток, адаптацию к микроокружению поврежденной ткани или активацию определенных сигнальных путей, позволяет повысить их выживаемость в неблагоприятных условиях в организме реципиента и терапевтическую эффективность.	Preconditioning of mesenchymal stromal cells, aimed at modification of cell properties, adapting to the damaged tissue microenvironment, or activating certain signaling pathways, can increase their survival in the recipient's body and therapeutic efficacy.
С помощью генетической модификации повышают способность мезенхимных стромальных клеток заселять поврежденные ткани и продуцировать факторы, способствующие регенерации.	The ability of mesenchymal stromal cells to engraft in damaged tissues and produce factors promoting regeneration can also be enhanced by their genetic modification.
Преколонизирование и генетическая модификация позволяют не только усилить прорегенеративные свойства мезенхимных стромальных клеток, но и изменить их в необходимом направлении.	Both preconditioning and genetic modification of mesenchymal stromal cells make it possible not only to improve their pro-regenerative properties but also to change them in the required direction.
Альтернативой трансплантации размноженных <i>in vitro</i> донорских или аутологичных мезенхимных стромальных клеток может служить воздействие на эндогенные клетки пациента с целью их мобилизации в кровотоке и/или стимуляции миграции в область повреждения.	An alternative to transplantation of donor or autologous mesenchymal stromal cells can be an impact on patient's endogenous cells in order to mobilize them from tissue niches into the bloodstream and/or stimulate their migration into the site of injury.

Развитие регенеративной медицины, направленной на восстановление пораженных патологическим процессом ткани или органа, представляет собой одно из актуальных направлений медицинской науки. Перспективным ресурсом служат мезенхимные стромальные клетки (МСК). Это гетерогенная популяция стволовых клеток с фибробластоподобной морфологией и высоким пролиферативным потенциалом. Они обладают способностью к продукции биологически активных факторов и дифференцировке в различных направлениях [1]. МСК присутствуют во многих тканях и органах (в частности, в костном мозге, жировой ткани и пуповине), локализуясь прежде всего среди периваскулярных клеток [2], и могут быть

идентифицированы по адгезивности к культуральному пластику, присутствию поверхностных антигенов *CD73*, *CD90*, *CD105* при отсутствии *CD11b*, *CD14*, *CD19*, *CD34*, *CD45*, *CD79a* или *HLA-DR*, а также по наличию остеогенных, адипогенных и хондрогенных потенциалов [3].

Согласно современным представлениям, МСК являются не только предшественниками клеток различных соединительных тканей, но и универсальными регуляторами тканевого гомеостаза. Ценность МСК для регенеративной медицины обусловлена их способностью мигрировать в зоны повреждения тканей в ответ на выделяемые последними хемотаксические стимулы [4–6] и оказывать комплексное воздействие

<sup>1</sup> Xie J., Weiskirchen R. What Does the “AKT” Stand for in the Name “AKT Kinase”? Some Historical Comments. *Front Oncol.* 2020 Aug 11;10:1329. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01329>. PMID: 32850422

на все стадии процесса восстановления, главным образом за счет паракринной секреции широкого набора регуляторных молекул [7]. Терапевтические эффекты трансплантации аутологичных или донорских МСК, размноженных *in vitro*, исследуются в многочисленных клинических испытаниях, число которых только за период с 2015 по 2021 г. превышает 400 [7]. Терапия с помощью локального или системного введения МСК демонстрирует обнадеживающие результаты при иммуноконфликтных состояниях, заболеваниях сердца, нервной системы, опорно-двигательного аппарата, почек и в ряде других случаев [2, 7, 8]. В частности, противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства МСК дают надежду на их успешное применение в лечении новой коронавирусной инфекции COVID-19, что подтверждается данными ряда клинических испытаний о снижении смертности и уменьшении выраженности симптомов у пациентов с тяжелой формой заболевания при терапии этими клетками [9].

Однако не во всех случаях трансплантация МСК пациентам дает ожидаемый терапевтический эффект. Отчасти это связано с тем, что в ходе культивирования *in vitro*, необходимого для наращивания клеточной массы с целью последующей трансплантации, МСК подвергаются репликативному старению, снижающему не только их пролиферативный потенциал, но и способность стимулировать регенеративные процессы. Подобные изменения свойств аутологичных МСК происходят также *in vivo* у пожилых пациентов [10]. Другая серьезная проблема – негативное влияние патологически измененного микроокружения на выживаемость МСК. Повреждение тканей, как правило, сопровождается развитием гипоксии, окислительного стресса, выделением эндогенных токсинов и воспалительных медиаторов. В этих условиях трансплантированные МСК преждевременно гибнут, не успевая в полной мере проявить свои про-регенеративные свойства [1].

Широкомасштабное использование МСК в клинической практике требует разработки методов, в наибольшей степени обеспечивающих сохранение их жизнеспособности и терапевтической эффективности. Эта цель может быть достигнута путем пре-кондиционирования или генетической модификации МСК в ходе их экспансии *in vitro* либо путем активации эндогенных МСК пациента без необходимости их выделения, культивирования и трансплантации в условиях сопутствующих проблем и ограничений. Рассмотрение данных подходов к повышению эффективности применения МСК в регенеративной медицине является целью настоящего обзора.

### ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ *IN VITRO*

Под пре-кондиционированием понимают различные физические или фармакологические воздействия на организм с целью повышения его устойчивости

к повреждающим факторам (таким, как, например, гипоксия). Пре-кондиционированию могут быть подвергнуты и отдельные органы. Так, в работе Гаджиевой и соавторов [11] обработка изолированного сердца крысы креатинфосфатом перед индукцией ишемии оказывала защитное действие на сократительную способность миокарда. Применительно к клеткам пре-кондиционирование означает их культивирование в условиях, способствующих повышению их терапевтического потенциала при последующем введении пациенту. В случае МСК оно может быть направлено на повышение способности к миграции и адгезии, размножению и заполнению области дефекта (за счет усиления пролиферативной активности), а также на придание устойчивости к неблагоприятным условиям поврежденной ткани. Кроме того, пре-кондиционирование позволяет клеткам усилить секрецию цитокинов и иных регуляторных молекул и/или изменить в необходимом направлении спектр продуцируемых факторов. Эти цели могут быть достигнуты введением в состав среды гормонов, цитокинов или факторов роста, воздействием на клетки физическими факторами, культивированием в трехмерных условиях, при пониженном содержании кислорода ( $O_2$ ) или в присутствии бактериальных токсинов и другими способами.

**Можно выделить три основные стратегии пре-кондиционирования МСК.**

**Стратегия 1. Создание наиболее физиологичных условий культивирования, воспроизводящих естественное микроокружение МСК.**

Этот подход направлен на то, чтобы наилучшим образом сохранить свойства клеток, присущие им в организме и теряющиеся при культивировании в стандартных условиях. В частности, в обычной монослойной культуре не удается в полной мере воспроизвести контактные взаимодействия клеток между собой и с внеклеточным матриксом, существующие в трехмерном окружении их тканевых ниш. Культивирование МСК в виде сфероидов, в определенной степени имитирующее это окружение, приводит к усиленной экспрессии маркеров стволовых клеток [12], ангиогенных, антиапоптотических и противовоспалительных факторов [12–14], повышению устойчивости к окислительному стрессу [14] и потенций к дифференцировке [15]. В экспериментах *in vivo* сфероиды МСК демонстрируют более высокую способность выживать в организме реципиента [13, 16] и улучшать состояние поврежденных органов [12, 13, 16], чем суспензии клеток из монослойных культур.

Для пре-кондиционирования МСК используют и различные гуморальные регуляторы их активности, в частности: основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor, bFGF), эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF), тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived



growth factor, PDGF), инсулиноподобный фактор роста-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1). Они стимулируют пролиферацию и миграцию МСК [17–19], а bFGF, кроме того, препятствует их старению *in vitro* [20]. Известно также, что под действием bFGF [21] и EGF [22] МСК усиленно продуцируют регуляторные молекулы, стимулирующие регенеративные процессы. После культивирования в присутствии этих факторов МСК, трансплантированные экспериментальным животным, демонстрируют повышенную терапевтическую эффективность. Например, на модели инфаркта миокарда показано усиленное функциональное восстановление сердца в случае preconditionирования МСК PDGF [23], а также bFGF и IGF-1 [24], а МСК, обработанные EGF, эффективнее стимулировали ангиогенез и восстанавливали кровоснабжение в областях ишемии конечностей [25]. Повышение регенеративного потенциала МСК может быть достигнуто и с помощью фактора роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF), трансформирующего фактора роста- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ), фактора стромального происхождения-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1), мелатонина, окситоцина и др. [26].

Важной особенностью тканевого микроокружения МСК является низкое содержание  $O_2$  – от 1 до 14% [10]. Таким образом, стандартные условия культивирования при 20–21%  $O_2$  не оптимальны. Снижение содержания  $O_2$  до физиологических величин (от 1 до 5%) повышает генетическую стабильность культивируемых МСК, их пролиферативный потенциал и способствует миграции, лучшему выживанию, сохранению недифференцированного статуса, усилению продукции цитокинов и факторов роста [1, 10, 27–29], подавлению процессов репликативного старения [30] и снижению чувствительности к окислительному стрессу [31]. После трансплантации животным-реципиентам такие МСК лучше приживаются в патологически измененных тканях, в частности при повреждении мышц [29], ишемии нижних конечностей [27] и головного мозга [28].

### **Стратегия 2. Культивирование в стрессовых условиях.**

В известной степени противоположный предыдущему, этот подход направлен на адаптацию МСК к неблагоприятным условиям микроокружения. Он включает культивирование в условиях жесткой гипоксии (менее 1%  $O_2$ ) [1], повышенной температуры (выше стандартных +37 °C) [10], дефицита сыrovоротки [32] или глюкозы [10], в присутствии перекиси водорода [33], бактериальных эндотоксинов [34] и провоспалительных цитокинов [35–37], воздействия ультрафиолетовым [38] или лазерным [39] излучением. Культивирование позволяет повысить устойчивость клеток к апоптозу [10, 34, 38, 40], пролиферацию [10], миграцию [38] и секреторную активность [10, 33, 36–40], предупредить старение [10].

Варьируя набор стрессовых условий, можно воспроизвести особенности микроокружения при конкретном заболевании и получить МСК со свойствами, необходимыми для его лечения. Так, ишемическое микроокружение с характерными тканевой гипоксией и окислительным стрессом может быть смоделировано добавлением в культуру перекиси водорода или снижением содержания  $O_2$  до 0,5% – preconditionированные этими условиями МСК усиленно стимулируют ангиогенез при инфаркте миокарда [33, 40]. Культивирование МСК с бактериальными липополисахаридами [34] или интерфероном- $\gamma$  [35], в том числе при его сочетании с интерлейкином-1 $\beta$  [36] или фактором некроза опухолей альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ ) [37], придает клеткам противовоспалительные свойства, которые проявляются, в частности на моделях сепсиса [34] и колита [35]. При добавлении в культуральную среду экстракта поврежденной мозговой ткани МСК усиливают продукцию сигнальных молекул, стимулирующих нейрогенез и восстановление когнитивных функций у крыс с травмой головного мозга [41].

### **Стратегия 3. Направленное изменение характеристик МСК.**

Придание клеткам необходимых свойств для повышения их эффективности в лечении тех или иных заболеваний возможно не только путем имитации *in vitro* патологического микроокружения, но и с помощью фармакологических агентов, воздействующих на внутриклеточные сигнальные пути. Показано, например, что preconditionирование S-нитрозо-N-ацетилпеницилламином как донором оксида азота (NO) улучшает выживание МСК в культуре и приживление в зоне ишемии почки посредством активации внутриклеточного сигнального пути, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) и протеинкиназа B (AKT) [42], а обработка клеток полирибонуклеотидовой кислотой, являющейся лигандом Toll-подобного рецептора-3, через активацию пути Notch-1 повышает иммуносупрессивные свойства МСК на экспериментальной модели колита [43]. Эффект аторвастатина, повышающего терапевтическую эффективность и приживление МСК в поврежденном миокарде, связан с ингибированием сигналинга через член семейства гомологов Ras A (Ras homolog family member A, RhoA) / Rho-ассоциированную спиральную киназу (Rho-associated coiled-coil kinase, ROCK)/киназу, регулируемую внеклеточными сигналами (extracellular signal-regulated kinase, ERK) [44] и активацией NO-синтазы [45].

В тех случаях, когда прорегенеративный эффект МСК связан не только с их паракриной активностью, но и с замещением погибших клеток ткани путем дифференцировки, МСК могут быть обработаны индукторами *in vitro*. По некоторым данным, такие

клетки демонстрируют повышенную способность к образованию костной ткани в организме реципиента [46] и заживлению дефектов хряща [47].

### ГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ

В экспериментальных исследованиях изучается возможность повышения и направленного изменения терапевтического потенциала МСК методами генетической инженерии. Для введения дополнительных генов в МСК могут быть использованы как векторы на основе аденовирусов, лентивирусов и ретровирусов, так и невирусные системы доставки ДНК с помощью плазмид, полимеров, липосом, методом электропорации, а также технологии редактирования генома *CRISPR/Cas9* [26, 48]. Как и preconditionирование, генетическая модификация повышает выживаемость МСК и способность заселять поврежденные ткани в организме пациента. МСК, трансфицированные генами, кодирующими регулятор апоптоза белок В-клеточной лимфомы-2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), менее склонны к апоптозу в ишемическом микроокружении [49], а трансдуцированные геном каталазы более устойчивы к окислительному стрессу [50]. Важную роль в миграции МСК в тканевой дефект играет взаимодействие с хемокином SDF-1, усиленно продуцируемым в поврежденных тканях, через рецептор CXCR4 [5, 6].

Генетическая модификация МСК позволяет повысить их регенеративный потенциал за счет усиления продукции цитокинов и факторов роста. Так, МСК, сверхэкспрессирующие CXCR4, активнее заселяют ткани реципиента и стимулируют регенерацию, в частности на моделях инфаркта миокарда [51] и воспалительных заболеваний кишечника [52]. МСК, сверхэкспрессирующие VEGF, с высокой эффективностью стимулируют ангиогенез, например в области инфаркта головного мозга [53]. Внедрение в МСК гена костного морфогенетического белка-2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) усиливает остеогенные потенциалы как *in vitro*, так и *in vivo* на модели трансплантации в костные дефекты критического размера [54]. Ускорение регенерации костной ткани за счет стимуляции остео- и ангиогенеза показано также на примере трансплантации МСК, трансфицированных геном *bFGF* [55]. Повышенная терапевтическая эффективность МСК, сверхэкспрессирующих ген *PDGF*, была отмечена на модели остеонекроза [56], сверхэкспрессирующих ген *IGF-1* – на модели остеоартрита [57], а клетки, трансфицированные геном *HGF*, улучшали состояние печени при циррозе [58].

Удержание трансплантированных МСК в зоне дефекта можно усилить и путем введения в них генов, контролирующей адгезию к компонентам внеклеточного матрикса, – например интегрин-связанной

киназы (integrin-linked kinase, ILK) [59]. Кроме того, модифицированные МСК могут служить средством доставки в ткань материала, необходимого для коррекции генетических дефектов при наследственных заболеваниях: генов, кодирующих  $\alpha 1$ - и  $\alpha 2$ -цепи коллагена I типа *COL1A1* и *COL1A2*, для лечения несовершенного остеогенеза [60]; гена фактора свертывания VIII для лечения гемофилии [61] и др.

Клетки, трансфицированные геном интерлейкина-10, обладают усиленной способностью подавлять иммунные реакции, в частности отторжение аллотрансплантатов роговицы [62]. Ведутся исследования применимости МСК в генной терапии онкологических заболеваний, позволяющей за счет тропности к опухолям адресно доставлять гены с противоопухолевой активностью. МСК могут быть трансфицированы генами цитокинов, усиливающих иммунный ответ, таких как интерферона- $\beta$  [63], или родственного фактору некроза опухоли апоптоз-индуцирующего лиганда (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL), вызывающего гибель опухолевых клеток [64], либо ферментов бактериальной цитозиндезаминазы или вирусной тимидинкиназы, катализирующих образование цитотоксических веществ [65]. Способность генетически модифицированных МСК подавлять рост опухолей показана как *in vitro* [64, 65], так и на экспериментальных животных [63, 65]. Однако введение онкологическим пациентам МСК с иммуносупрессивными свойствами сопровождается определенным риском. Трансфекция генами цитозиндезаминазы или тимидинкиназы, продукты которых токсичны не только для клеток опухоли, но и для самих МСК, может снизить терапевтический эффект вследствие преждевременной гибели трансплантированных клеток.

В этой связи разрабатываются методы, позволяющие контролировать судьбу МСК в организме пациента путем инициации в них апоптоза. Результаты экспериментов по совместной трансфекции МСК геном *TRAIL* и индуцибельным геном каспазы-9, в которых клетки эффективно уничтожали агрессивный тип саркомы *in vitro*, свидетельствуют о том, что проапоптотические механизмы могут успешно сосуществовать с противоопухолевыми [64].

### АКТИВАЦИЯ ЭНДОГЕННЫХ МСК

Альтернативным подходом к трансплантации аутологических или донорских МСК, размноженных *in vitro*, может служить воздействие на эндогенные МСК пациента с целью их мобилизации из тканевых ниш и привлечения в пораженную область. Применение подхода, основанного на усилении способности МСК к миграции в дефекты тканей, позволяет избежать проблем, связанных с выделением и культивированием клеток *in vitro*, в частности снижением терапевтического потенциала в ходе пассивирования.

Как известно, при повреждении тканей МСК способны выходить в системный кровоток для последующей миграции в пораженную область [6, 66]. Их мобилизация из депо в периферическую кровь может быть стимулирована путем внутривенного введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) [67, 68], гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) [69], TGF- $\beta$  [70], субстанции P [71], VEGF [71]. Для усиления мобилизующего эффекта ряд авторов сочетают применение этих факторов с обратимой блокировкой связывания рецептора CXCR4 на поверхности МСК с присутствующим в их тканевых нишах SDF-1. Введение ингибитора CXCR4 AMD3100 препятствует удержанию МСК в костном мозге и других депо и ведет к их более эффективному выходу в циркуляцию в ответ на G-CSF [72], VEGF [73] и другие стимулы [74].

Вместо мобилизации эндогенных МСК в кровоток или в дополнение к ней возможна также стимуляция их направленной миграции в зону поражения путем локального введения хемоаттрактантов, прежде всего SDF-1 [75–78]. Хемотаксическими стимулами для МСК могут служить также bFGF [79], TGF- $\beta$  [80], а по данным исследований *in vitro* – EGF, IGF-1, BMP-2, -4 и -7, HGF и ряд других факторов [81]. Эти вещества могут быть введены в пораженную область путем инъекции [75, 76, 79] или в составе скаффолда, обеспечивающего длительное поддержание высокой местной концентрации и постепенное высвобождение [77, 78, 80].

Следует отметить, что вместо непосредственного введения мобилизующих или хемотаксических факторов можно стимулировать их выработку в организме пациента с помощью физических воздействий и фармакологических агентов. Так, кратковременная гипоксия, мобилизующий эффект которой связан с активацией экспрессии гена, кодирующего SDF-1, повышает содержание МСК в периферической крови [82]. Аналогичное действие оказывает и имитация гипоксии введением хлорида кобальта (в сочетании с ингибированием CXCR4) [74]. Сообщалось также о возможности мобилизации МСК в кровоток с помощью электроакупунктурного воздействия, предположительно за счет активации гипоталамуса и симпатической нервной системы [83] и привлечения их в поврежденную область путем обработки последней ультразвуком, усиливающим локальную продукцию хемоаттрактантов [84]. Стимуляцией миграции МСК через кровоток в поврежденные ткани могут быть обусловлены и прорегенеративные свойства ряда биологически активных веществ растительного происхождения, таких как каннабиноиды,

протокатехиновая кислота, проантоцианидины, флавоноиды [85].

О перспективности воздействия на миграцию эндогенных МСК для стимуляции регенеративных процессов свидетельствуют результаты многочисленных экспериментальных исследований. В частности, генерализованная мобилизация МСК показала свою эффективность на: моделях болезни Альцгеймера [68], химических ожогов [71], повреждения сосудов [70], токсического поражения почек [72], переломов костей [73], разрывов сухожилий [83]; при локальном воздействии на область поражения – при инфаркте миокарда [75], костно-хрящевых дефектах [77, 79, 80] и повреждениях периодонта [78]; при сочетании обоих подходов – при травмах легкого [76]. Во всех упомянутых случаях улучшение состояния экспериментальных животных было достигнуто только за счет активации эндогенных МСК. Однако локальное введение хемоаттрактантов или стимуляция их продукции поврежденной тканью могут быть использованы и для улучшения заселения донорскими клетками – например, при повреждении межпозвоночных дисков [86], несращении костей [87], ишемии нижних конечностей [88]. Таким образом, воздействие на микроокружение тканей реципиента может рассматриваться как еще один, в дополнение к прекондиционированию и генетической модификации, способ повышения эффективности трансплантации МСК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Снижение жизнеспособности и паракринной активности МСК в ходе культивирования и под влиянием неблагоприятных условий в организме пациента затрудняет их применение в регенеративной медицине. Однако в настоящее время в распоряжении исследователей имеется широкий набор методов воздействия на МСК *in vitro* и *in vivo*, позволяющих преодолеть эту проблему. Результаты многочисленных экспериментов на клеточных культурах и лабораторных животных свидетельствуют о том, что с помощью биоактивных молекул (цитокинов, хемокинов, факторов роста), фармакологических агентов, физических факторов, применения генно-инженерных технологий, изменения условий культивирования или полного исключения стадий выделения и экспансии клеток *in vitro* удается существенно усилить способности МСК к заселению и восстановлению патологически измененных тканей, а в ряде случаев и придать им новые терапевтические свойства, изменив секреторный профиль в требуемом направлении. Есть все основания надеяться, что продолжение подобных исследований откроет путь к широкому внедрению клеточных технологий на основе МСК в медицинскую практику.



## ВКЛАД АВТОРОВ

О.В. Паюшина и Д.А. Цомартова участвовали в разработке концепции статьи и написали значительную часть текста. Е.В. Черешнева и М.Ю. Иванова подготовили введение и заключение, доработали текст рукописи. С.Г. Мухамедова и М.С. Павлова выполняли поиск, анализ и систематизацию литературы по теме обзора. С.Л. Кузнецов разработал общую концепцию статьи, руководил ее написанием и окончательно утвердил публикуемую версию. Все авторы участвовали в обсуждении и редактировании работы.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hu C., Li L. Preconditioning influences mesenchymal stem cell properties *in vitro* and *in vivo*. *J Cell Mol Med*. 2018 Mar; 22(3): 1428–1442. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13492>. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29392844
2. Rodríguez-Fuentes D.E., Fernández-Garza L.E., Samia-Meza J.A., et al. Mesenchymal stem cells current clinical applications: a systematic review. *Arch Med Res*. 2021 Jan; 52(1): 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.08.006>. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32977984
3. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006; 8(4): 315–317. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>. PMID: 16923606
4. Lin W., Xu L., Zwingenberger S., et al. Mesenchymal stem cells homing to improve bone healing. *J Orthop Translat*. 2017 Mar 29; 9: 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2017.03.002>. PMID: 29662796; PMCID: PMC5822957
5. Jin W., Liang X., Brooks A., et al. Modelling of the SDF-1/CXCR4 regulated *in vivo* homing of therapeutic mesenchymal stem/stromal cells in mice. *PeerJ*. 2018 Dec 6; 6: e6072. <https://doi.org/10.7717/peerj.6072>. PMID: 30564525
6. Lan Y., Kodati S., Lee H.S., et al. Kinetics and function of mesenchymal stem cells in corneal injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Jun 14; 53(7): 3638–3644. <https://doi.org/10.1167/iov.11-9311>. PMID: 22562508
7. Galderisi U., Peluso G., Di Bernardo G. Clinical trials based on mesenchymal stromal cells are exponentially increasing: where are we in recent years? *Stem Cell Rev Rep*. 2022 Jan; 18(1): 23–36. <https://doi.org/10.1007/s12015-021-10231-w>. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34398443
8. Паюшина О.В., Цомартова Д.А., Черешнева Е.В. и др. Роль мезенхимных стромальных клеток и их секреторных продуктов в регенерации почек. *Сеченовский вестник*. 2020; 11(3): 57–69. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.3.57-69> / Payushina O.V., Tsomartova D.A., Cheresheva E.V., et al. Role of mesenchymal stromal cells and their secretory products in kidney regeneration. *Sechenov Medical Journal*. 2020; 11(3): 57–69. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.3.57-69>
9. Lu K., Geng S.T., Tang S., et al. Clinical efficacy and mechanism of mesenchymal stromal cells in treatment of COVID-19. *Stem Cell Res Ther*. 2022 Feb 7; 13(1): 61. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02743-0>. PMID: 35130977
10. Choudhery M.S. Strategies to improve regenerative potential of mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells*. 2021 Dec 26; 13(12): 1845–1862. <https://dx.doi.org/10.4252/wjsc.v13.i12.1845>. PMID: 35069986
11. Гаджиева Л.А., Белевич С.Б., Яковлевич В. и др. Прекондиционирование креатин фосфатом уменьшает ишемическо-реперфузионное повреждение изолированного сердца крысы. *Сеченовский вестник*. 2022; 13(1): 24–33. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.24-33> / Gadjeva L.A., Bolevich S.B., Jakovlevich V., et al. Creatine phosphate preconditioning reduces ischemia-reperfusion injury in isolated rat heart. *Sechenov Medical Journal*. 2022; 13(1): 24–33. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.1.24-33>
12. Lee S., Kim H.S., Min B.H., et al. Enhancement of anti-inflammatory and immunomodulatory effects of adipose-derived human mesenchymal stem cells by making uniform spheroid on the new nano-patterned plates. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 May 7; 552: 164–169. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.03.026>. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33751933
13. Xu Y., Shi T., Xu A., et al. 3D spheroid culture enhances survival and therapeutic capacities of MSCs injected into ischemic kidney. *J Cell Mol Med*. 2016 Jul; 20(7): 1203–1213. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12651>. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26914637; PMCID: PMC4929304
14. Costa M.H.G., McDevitt T.C., Cabral J.M.S., et al. Tridimensional configurations of human mesenchymal stem/stromal cells to enhance cell paracrine potential towards wound healing processes. *J Biotechnol*. 2017 Nov 20; 262: 28–39. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2017.09.020> <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2017.09.020> Epub 2017 Sep 28. PMID: 28965974
15. Son Y.B., Bharti D., Kim S.B., et al. Comparison of pluripotency, differentiation, and mitochondrial metabolism capacity in three-dimensional spheroid formation of dental pulp-derived mesenchymal stem cells. *Biomed Res Int*. 2021 Jul 13; 2021: 5540877. <https://doi.org/10.1155/2021/5540877>. PMID: 34337022
16. Regmi S., Raut P.K., Pathak S., et al. Enhanced viability and function of mesenchymal stromal cell spheroids is mediated via autophagy induction. *Autophagy*. 2021 Oct; 17(10): 2991–3010. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1850608>. Epub 2020 Dec 7. PMID: 33206581; PMCID: PMC8526044
17. Tamama K., Fan V.H., Griffith L.G., et al. Epidermal growth factor as a candidate for *ex vivo* expansion of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2006 Mar; 24(3): 686–695. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2005-0176>. Epub 2005 Sep 8. PMID: 16150920
18. Li Y., Yu X., Lin S., et al. Insulin-like growth factor 1 enhances the migratory capacity of mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007 May 11; 356(3): 780–784. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.03.049>. Epub 2007 Mar 19. PMID: 17382293
19. Blázquez-Prunera A., Almeida C.R., Barbosa M.A. Fibroblast growth factor improves the motility of human mesenchymal stem cells expanded in a human plasma-derived xeno-free medium through  $\alpha V\beta 3$  integrin. *J Tissue Eng Regen Med*. 2019 Jan; 13(1): 36–45. <https://doi.org/10.1002/term.2766>. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30362664
20. Caroti C.M., Ahn H., Salazar H.F., et al. A novel technique for accelerated culture of murine mesenchymal stem cells that allows for sustained multipotency. *Sci Rep*. 2017 Oct 17; 7(1): 13334. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13477-y>. PMID: 29042571

## AUTHOR CONTRIBUTION

Olga V. Payushina and Dibakhan A. Tsomartova participated in the development of the concept of the article and wrote a significant part of the text. Elizaveta V. Cheresheva and Marina Yu. Ivanova prepared the introduction and conclusion and finalized the text of the manuscript. Svetlana G. Mukhamedova and Mariya S. Pavlova performed the search, analysis and systematization of literature on the topic of the review. Sergey L. Kuznetsov developed the general concept of the article, supervised its writing and finally approved the published version. All the authors participated in the discussion and editing of the work.




21. Gorin C., Rochefort G.Y., Bascetin R., et al. Priming dental pulp stem cells with fibroblast growth factor-2 increases angiogenesis of implanted tissue-engineered constructs through hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor secretion. *Stem Cells Transl Med.* 2016 Mar; 5(3): 392–404. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0166>. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26798059
22. Baer P.C., Overath J.M., Urbtschat A., et al. Effect of different preconditioning regimens on the expression profile of murine adipose-derived stromal/stem cells. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 10; 19(6): 1719. <https://doi.org/10.3390/ijms19061719>. PMID: 29890767
23. Xu B., Luo Y., Liu Y., et al. Platelet-derived growth factor-BB enhances MSC-mediated cardioprotection via suppression of miR-320 expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015 May 1; 308(9): H980–H989. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00737.2014>. Epub 2015 Feb 27. PMID: 25724494
24. Hahn J.Y., Cho H.J., Kang H.J., et al. Pre-treatment of mesenchymal stem cells with a combination of growth factors enhances gap junction formation, cytoprotective effect on cardiomyocytes, and therapeutic efficacy for myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Mar 4; 51(9): 933–943. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.11.040>. PMID: 18308163
25. Amin A.H., Abd Elmaged Z.Y., Nair D., et al. Modified multipotent stromal cells with epidermal growth factor restore vasculogenesis and blood flow in ischemic hind-limb of type II diabetic mice. *Lab Invest.* 2010 Jul; 90(7): 985–996. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2010.86>. Epub 2010 May 3. PMID: 20440273
26. Matta A., Nader V., Lebrin M., et al. Pre-conditioning methods and novel approaches with mesenchymal stem cells therapy in cardiovascular disease. *Cells.* 2022 May 12; 11(10): 1620. <https://doi.org/10.3390/cells11101620>. PMID: 35626657
27. Lee J.H., Yoon Y.M., Lee S.H. Hypoxic preconditioning promotes the bioactivities of mesenchymal stem cells via the HIF-1 $\alpha$ -GRP78-Akt axis. *Int J Mol Sci.* 2017 Jun 21; 18(6): 1320. <https://doi.org/10.3390/ijms18061320>. PMID: 28635661
28. Wang J.W., Qiu Y.R., Fu Y., et al. Transplantation with hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells suppresses brain injury caused by cardiac arrest-induced global cerebral ischemia in rats. *J Neurosci Res.* 2017 Oct; 95(10): 2059–2070. <https://doi.org/10.1002/jnr.24025>. Epub 2017 Feb 10. PMID: 28186348
29. Archacka K., Grabowska I., Mierzejewski B., et al. Hypoxia preconditioned bone marrow-derived mesenchymal stromal/stem cells enhance myoblast fusion and skeletal muscle regeneration. *Stem Cell Res Ther.* 2021 Aug 9; 12(1): 448. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02530-3>. PMID: 34372911; PMCID: PMC8351116
30. Лобанова М.В., Ратушный А.Ю., Буравкова Л.Б. Экспрессия генов, ассоциированных со старением, в мультипотентных мезенхимальных стромальных клетках при длительном культивировании в условиях разного содержания кислорода. Доклады Академии наук. 2016; 470(2): 227–229. <https://doi.org/10.7868/S0869565216260236>. EDN WKDDZB / Lobanova M.V., Ratushnyy A.Yu., Buravkova L.B. Expression of senescence-associated genes in multipotent mesenchymal stromal cells during long-term cultivation at various hypoxic levels. 2016; 470(2): 227–229 (In Russian). <https://doi.org/10.7868/S0869565216260236>. EDN WKDDZB
31. Ратушный А.Ю., Буравкова Л.Б. Чувствительность мезенхимальных стромальных клеток к окислительному стрессу в условиях физиологической концентрации кислорода. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019; 53(5): 29–33. <https://doi.org/10.21687/0233-528X-2019-53-5-29-33>. EDN OSUFJ / Ratushnyy A.Yu., Buravkova L.B. Sensitivity of mesenchymal stromal cells to oxidative stress under physiological oxygen concentrations. *Aerospace and Ecological Medicine.* 2019; 53(5): 29–33 (In Russian). <https://doi.org/10.21687/0233-528X-2019-53-5-29-33>. EDN OSUFJ
32. Moya A., Larochette N., Paquet J., et al. Quiescence preconditioned human multipotent stromal cells adopt a metabolic profile favorable for enhanced survival under ischemia. *Stem Cells.* 2017 Jan; 35(1): 181–196. <https://doi.org/10.1002/stem.2493>. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27578059
33. Zhang J., Chen G.H., Wang Y.W., et al. Hydrogen peroxide preconditioning enhances the therapeutic efficacy of Wharton's Jelly mesenchymal stem cells after myocardial infarction. *Chin Med J (Engl).* 2012 Oct; 125(19): 3472–3478. PMID: 23044308
34. Saeedi P., Halabian R., Fooladi A.A.I. Antimicrobial effects of mesenchymal stem cells primed by modified LPS on bacterial clearance in sepsis. *J Cell Physiol.* 2019 Apr; 234(4): 4970–4986. <https://doi.org/10.1002/jcp.27298>. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30216449
35. Duijvestein M., Wildenberg M.E., Welling M.M., et al. Pretreatment with interferon- $\gamma$  enhances the therapeutic activity of mesenchymal stromal cells in animal models of colitis. *Stem Cells.* 2011 Oct; 29(10): 1549–1558. <https://doi.org/10.1002/stem.698>. PMID: 21898680
36. Philipp D., Suhr L., Wahlers T., et al. Preconditioning of bone marrow-derived mesenchymal stem cells highly strengthens their potential to promote IL-6-dependent M2b polarization. *Stem Cell Res Ther.* 2018 Oct 25; 9(1): 286. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1039-2>. PMID: 30359316
37. Caffi V., Espinosa G., Gajardo G., et al. Pre-conditioning of equine bone marrow-derived mesenchymal stromal cells increases their immunomodulatory capacity. *Front Vet Sci.* 2020 Jun 11; 7: 318. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00318>. PMID: 32656251
38. Jeong Y.M., Sung Y.K., Kim W.K., et al. Ultraviolet B preconditioning enhances the hair growth-promoting effects of adipose-derived stem cells via generation of reactive oxygen species. *Stem Cells Dev.* 2013 Jan 1; 22(1): 158–168. <https://doi.org/10.1089/scd.2012.0167>. Epub 2012 Aug 13. PMID: 22784094
39. Peat F.J., Colbath A.C., Bentsen L.M., et al. In vitro effects of high-intensity laser photobiomodulation on equine bone marrow-derived mesenchymal stem cell viability and cytokine expression. *Photomed Laser Surg.* 2018 Feb; 36(2): 83–91. <https://doi.org/10.1089/pho.2017.4344>. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29131717
40. Hu X., Yu S.P., Fraser J.L., et al. Transplantation of hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells improves infarcted heart function via enhanced survival of implanted cells and angiogenesis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Apr; 135(4): 799–808. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.07.071>. PMID: 18374759
41. Liu X.Y., Wei M.G., Liang J., et al. Injury-preconditioning secretome of umbilical cord mesenchymal stem cells amplified the neurogenesis and cognitive recovery after severe traumatic brain injury in rats. *J Neurochem.* 2020 Apr; 153(2): 230–251. <https://doi.org/10.1111/jnc.14859>. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31465551
42. Masoud M.S., Anwar S.S., Afzal M.Z., et al. Pre-conditioned mesenchymal stem cells ameliorate renal ischemic injury in rats by augmented survival and engraftment. *J Transl Med.* 2012 Dec 5; 10: 243. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-243>. PMID: 23217165; PMCID: PMC3543338
43. Qiu Y., Guo J., Mao R., et al. TLR3 preconditioning enhances the therapeutic efficacy of umbilical cord mesenchymal stem cells in TNBS-induced colitis via the TLR3-Jagged-1-Notch-1 pathway. *Mucosal Immunol.* 2017 May; 10(3): 727–742. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.78>. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27649928
44. Zhang Q., Wang H., Yang Y.J., et al. Atorvastatin treatment improves the effects of mesenchymal stem cell transplantation on acute myocardial infarction: the role of the RhoA/ROCK/ERK pathway. *Int J Cardiol.* 2014 Oct 20; 176(3): 670–679. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.001>. PMID: 25111111

- doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.071. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25139321
45. Song L., Yang Y.J., Dong Q.T., et al. Atorvastatin enhance efficacy of mesenchymal stem cells treatment for swine myocardial infarction via activation of nitric oxide synthase. *PLoS One*. 2013 May 31; 8(5): e65702. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065702>. PMID: 23741509
  46. Ye X., Yin X., Yang D., et al. Ectopic bone regeneration by human bone marrow mononucleated cells, undifferentiated and osteogenically differentiated bone marrow mesenchymal stem cells in beta-tricalcium phosphate scaffolds. *Tissue Eng Part C Methods*. 2012 Jul; 18(7): 545–556. <https://doi.org/10.1089/ten.tec.2011.0470>. Epub 2012 Feb 22. PMID: 22250840
  47. Lin S., Lee W.Y.W., Feng Q., et al. Synergistic effects on mesenchymal stem cell-based cartilage regeneration by chondrogenic preconditioning and mechanical stimulation. *Stem Cell Res Ther*. 2017 Oct 3; 8(1): 221. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0672-5>. PMID: 28974254; PMCID: PMC5627486
  48. Лопатина Т.В., Калинина Н.И., Парфенова Е.В. Опыт невирусной трансфекции стромальных клеток жировой ткани. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2009; (2): 73–76. / Lopatina T.V., Kalinina N.I., Parfenova E.V. Nonviral transfection of adipose tissue stromal cells: an experimental study. *Cell technologies in biology and medicine*. 2009; (2): 73–76 (in Russian).
  49. Ni X., Ou C., Guo J., et al. Lentiviral vector-mediated co-overexpression of VEGF and Bcl-2 improves mesenchymal stem cell survival and enhances paracrine effects *in vitro*. *Int J Mol Med*. 2017 Aug; 40(2): 418–426. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3019>. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28627637
  50. Zhang L., Dong X.W., Wang J.N., et al. PEP-1-CAT-transduced mesenchymal stem cells acquire an enhanced viability and promote ischemia-induced angiogenesis. *PLoS One*. 2012; 7(12): e52537. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052537>. Epub 2012 Dec 28. PMID: 23285080
  51. Wu S.Z., Li Y.L., Huang W., et al. Paracrine effect of CXCR4-overexpressing mesenchymal stem cells on ischemic heart injury. *Cell Biochem Funct*. 2017 Mar; 35(2): 113–123. <https://doi.org/10.1002/cbf.3254>. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28233339
  52. Zheng X.B., He X.W., Zhang L.J., et al. Bone marrow-derived CXCR4-overexpressing MSCs display increased homing to intestine and ameliorate colitis-associated tumorigenesis in mice. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019 Apr; 7(2): 127–138. <https://doi.org/10.1093/gastro/goy017>. Epub 2018 Jun 8. PMID: 30976426
  53. Lai T., Li M., Zheng L., et al. Over-expression of VEGF in marrow stromal cells promotes angiogenesis in rats with cerebral infarction via the synergistic effects of VEGF and Ang-2. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2012 Oct; 32(5): 724–731. <https://doi.org/10.1007/s11596-012-1025-3>. Epub 2012 Oct 18. PMID: 23073804
  54. Kuttappan S., Anitha A., Minsha M.G., et al. BMP2 expressing genetically engineered mesenchymal stem cells on composite fibrous scaffolds for enhanced bone regeneration in segmental defects. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2018 Apr 1; 85: 239–248. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.01.001>. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29407153
  55. Zhang H., Kot A., Lay Y.E., et al. Acceleration of fracture healing by overexpression of basic fibroblast growth factor in the mesenchymal stromal cells. *Stem Cells Transl Med*. 2017 Oct; 6(10): 1880–1893. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0039>. Epub 2017 Aug 9. PMID: 28792122
  56. Guzman R.A., Maruyama M., Moeinzadeh S., et al. The effect of genetically modified platelet-derived growth factor-BB overexpressing mesenchymal stromal cells during core decompression for steroid-associated osteonecrosis of the femoral head in rabbits. *Stem Cell Res Ther*. 2021 Sep 15; 12(1): 503. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02572-7>. PMID: 34526115
  57. Wu H., Peng Z., Xu Y., et al. Engineered adipose-derived stem cells with IGF-1-modified mRNA ameliorates osteoarthritis development. *Stem Cell Res Ther*. 2022 Jan 15; 13(1): 19. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02695-x>. PMID: 35033199
  58. Zhang Y., Li R., Rong W., et al. Therapeutic effect of hepatocyte growth factor-overexpressing bone marrow-derived mesenchymal stem cells on CCl<sub>4</sub>-induced hepatocirrhosis. *Cell Death Dis*. 2018 Dec 11; 9(12): 1186. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1239-9>. PMID: 30538216
  59. Song S.W., Chang W., Song B.W., et al. Integrin-linked kinase is required in hypoxic mesenchymal stem cells for strengthening cell adhesion to ischemic myocardium. *Stem Cells*. 2009 Jun; 27(6): 1358–1365. <https://doi.org/10.1002/stem.47>. PMID: 19489098
  60. Tarnowski M., Szydło A., Anioł J., et al. Optimization of genetic engineering and homologous recombination of collagen type I genes in rat bone marrow mesenchymal stem cells (MSC). *Cell Reprogram*. 2010 Jun; 12(3): 275–282. <https://doi.org/10.1089/cell.2009.0084>. PMID: 20698769
  61. Porada C.D., Sanada C., Kuo C.J., et al. Phenotypic correction of hemophilia A in sheep by postnatal intraperitoneal transplantation of FVIII-expressing MSC. *Exp Hematol*. 2011 Dec; 39(12): 1124–1135.e4. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2011.09.001>. Epub 2011 Sep 8. PMID: 21906573
  62. Lu X., Ru Y., Chu C., et al. Lentivirus-mediated IL-10-expressing bone marrow mesenchymal stem cells promote corneal allograft survival via upregulating lncRNA 003946 in a rat model of corneal allograft rejection. *Theranostics*. 2020 Jul 9; 10(18): 8446–8467. <https://doi.org/10.7150/thno.31711>. PMID: 32724480
  63. Chen X., Wang K., Chen S., et al. Effects of mesenchymal stem cells harboring the Interferon- $\beta$  gene on A549 lung cancer in nude mice. *Pathol Res Pract*. 2019 Mar; 215(3): 586–593. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.01.013>. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30683475
  64. Rossignoli F., Grisendi G., Spano C., et al. Inducible Caspase9-mediated suicide gene for MSC-based cancer gene therapy. *Cancer Gene Ther*. 2019 Feb; 26(1–2): 11–16. <https://doi.org/10.1038/s41417-018-0034-1>. Epub 2018 Jun 29. PMID: 29955091
  65. Zarogoulidis P., Darwiche K., Sakkas A., et al. Suicide gene therapy for cancer – current strategies. *J Genet Syndr Gene Ther*. 2013 Aug 9; 4: 16849. <https://doi.org/10.4172/2157-7412.1000139>. PMID: 24294541
  66. Churchman S.M., Jones E.A., Roshdy T., et al. Transient existence of circulating mesenchymal stem cells in the deep veins in humans following long bone intramedullary reaming. *J Clin Med*. 2020 Mar 31; 9(4): 968. <https://doi.org/10.3390/jcm9040968>. PMID: 32244388
  67. Garcia N.P., de Leon E.B., da Costa A.G., et al. Kinetics of mesenchymal and hematopoietic stem cells mobilization by G-CSF and its impact on the cytokine microenvironment in primary cultures. *Cell Immunol*. 2015 Jan; 293(1): 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2014.09.006>. Epub 2014 Nov 4. PMID: 25461611
  68. Wu C.C., Wang I.F., Chiang P.M., et al. G-CSF-mobilized bone marrow mesenchymal stem cells replenish neural lineages in Alzheimer's disease mice via CXCR4/SDF-1 chemotaxis. *Mol Neurobiol*. 2017 Oct; 54(8): 6198–6212. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0122-x>. Epub 2016 Oct 5. PMID: 27709493
  69. Kim J., Kim N.K., Park S.R., et al. GM-CSF enhances mobilization of bone marrow mesenchymal stem cells via a CXCR4-mediated mechanism. *Tissue Eng Regen Med*. 2018 Nov 15; 16(1): 59–68. <https://doi.org/10.1007/s13770-018-0163-5>. PMID: 30815351
  70. Wan M., Li C., Zhen G., et al. Injury-activated transforming growth factor  $\beta$  controls mobilization of mesenchymal stem cells

- for tissue remodeling. *Stem Cells*. 2012 Nov; 30(11): 2498–2511. <https://doi.org/10.1002/stem.1208>. PMID: 22911900
71. Hong H.S., Lee J., Lee E., et al. A new role of substance P as an injury-inducible messenger for mobilization of CD29(+) stromal-like cells. *Nat Med*. 2009 Apr; 15(4): 425–435. <https://doi.org/10.1038/nm.1909>. Epub 2009 Mar 8. PMID: 19270709
  72. Chen Z., Ren X., Ren R., et al. The combination of G-CSF and AMD3100 mobilizes bone marrow-derived stem cells to protect against cisplatin-induced acute kidney injury in mice. *Stem Cell Res Ther*. 2021 Mar 24; 12(1): 209. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02268-y>. PMID: 33761993
  73. Meeson R., Sanghani-Keri A., Coathup M., et al. VEGF with AMD3100 endogenously mobilizes mesenchymal stem cells and improves fracture healing. *J Orthop Res*. 2019 Jun; 37(6): 1294–1302. <https://doi.org/10.1002/jor.23329>. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30345545
  74. Liu L., Yu Q., Fu S., et al. CXCR4 antagonist AMD3100 promotes mesenchymal stem cell mobilization in rats preconditioned with the hypoxia-mimicking agent cobalt chloride. *Stem Cells Dev*. 2018 Apr 1; 27(7): 466–478. <https://doi.org/10.1089/scd.2017.0191>. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29433375
  75. Sasaki T., Fukazawa R., Ogawa S., et al. Stromal cell-derived factor-1alpha improves infarcted heart function through angiogenesis in mice. *Pediatr Int*. 2007 Dec; 49(6): 966–971. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2007.02491.x>. PMID: 18045305
  76. Hannoush E.J., Sifri Z.C., Elhassan I.O., et al. Impact of enhanced mobilization of bone marrow derived cells to site of injury. *J Trauma*. 2011 Aug; 71(2): 283–289; discussion 289–291. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318222f380>. PMID: 21825928
  77. Pereira C.L., Gonçalves R.M., Peroglio M., et al. The effect of hyaluronan-based delivery of stromal cell-derived factor-1 on the recruitment of MSCs in degenerating intervertebral discs. *Biomaterials*. 2014 Sep; 35(28): 8144–8153. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.06.017>. Epub 2014 Jun 24. PMID: 24969636
  78. Cai X., Yang F., Walboomers X.F., et al. Periodontal regeneration via chemoattractive constructs. *J Clin Periodontol*. 2018 Jul; 45(7): 851–860. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12928>. Epub 2018 Jun 11. PMID: 29779212
  79. Chuma H., Mizuta H., Kudo S., et al. One day exposure to FGF-2 was sufficient for the regenerative repair of full-thickness defects of articular cartilage in rabbits. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Oct; 12(10): 834–842. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2004.07.003>. PMID: 15450534
  80. Fan W., Yuan L., Li J., et al. Injectable double-crosslinked hydrogels with kartogenin-conjugated polyurethane nano-particles and transforming growth factor  $\beta$ 3 for *in-situ* cartilage regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020 May; 110: 110705. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110705>. Epub 2020 Jan 28. PMID: 32204019
  81. Vanden Berg-Foels W.S. *In situ* tissue regeneration: chemoattractants for endogenous stem cell recruitment. *Tissue Eng Part B Rev*. 2014 Feb; 20(1): 28–39. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2013.0100>. Epub 2013 Jul 11. PMID: 23678952
  82. Liu L., Yu Q., Lin J., et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  is essential for hypoxia-induced mesenchymal stem cell mobilization into the peripheral blood. *Stem Cells Dev*. 2011 Nov; 20(11): 1961–1971. <https://doi.org/10.1089/scd.2010.0453>. Epub 2011 Mar 30. PMID: 21275821
  83. Salazar T.E., Richardson M.R., Beli E., et al. Electroacupuncture promotes central nervous system-dependent release of mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2017 May; 35(5): 1303–1315. <https://doi.org/10.1002/stem.2613>. PMID: 28299842
  84. Jang K.W., Tu T.W., Rosenblatt R.B., et al. MR-guided pulsed focused ultrasound improves mesenchymal stromal cell homing to the myocardium. *J Cell Mol Med*. 2020 Nov; 24(22): 13278–13288. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15944>. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33067927
  85. Maeda A. Recruitment of mesenchymal stem cells to damaged sites by plant-derived components. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Jun 9; 8: 437. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00437>. PMID: 32582713
  86. Cunha C., Leite Pereira C., Ferreira J.R., et al. Therapeutic strategies for IVD regeneration through hyaluronan/SDF-1-based hydrogel and intravenous administration of MSCs. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 4; 22(17): 9609. <https://doi.org/10.3390/ijms22179609>. PMID: 34502517
  87. Chen G., Fang T., Qi Y., et al. Combined use of mesenchymal stromal cell sheet transplantation and local injection of SDF-1 for bone repair in a rat nonunion model. *Cell Transplant*. 2016 Oct; 25(10): 1801–1817. <https://doi.org/10.3727/096368916X690980>. PMID: 26883892
  88. Tebebi P.A., Kim S.J., Williams R.A., et al. Improving the therapeutic efficacy of mesenchymal stromal cells to restore perfusion in critical limb ischemia through pulsed focused ultrasound. *Sci Rep*. 2017 Feb 7; 7: 41550. <https://doi.org/10.1038/srep41550>. PMID: 28169278

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Паюшина Ольга Викторовна** , д-р биол. наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).


ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8467-0623>

**Цомартова Дибакхан Асланбековна**, д-р мед. наук, профессор кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1381-0200>

**Черешнева Елизавета Васильевна**, канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1046-6336>

**Olga V. Payushina** , Dr. of Sci. (Biology), Associate Professor, Human Anatomy and Histology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8467-0623>

**Dibakhan A. Tsomartova**, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Human Anatomy and Histology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1381-0200>

**Elizaveta V. Cheresheva**, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Human Anatomy and Histology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1046-6336>

**Иванова Марина Юрьевна**, канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8215-4609>

**Мухамедова Светлана Галиевна**, д-р биол. наук, профессор кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6769-4543>

**Павлова Мария Сергеевна**, студентка, лаборант кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6494-6311>

**Кузнецов Сергей Львович**, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, профессор кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0704-1660>

**Marina Yu. Ivanova**, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Human Anatomy and Histology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8215-4609>

**Svetlana G. Mukhamedova**, Dr. of Sci. (Biology), Professor, Human Anatomy and Histology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6769-4543>

**Mariya S. Pavlova**, Student, Laboratory Assistant, Human Anatomy and Histology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6494-6311>

**Sergey L. Kuznetsov**, Dr. of Sci. (Medicine), Corresponding member of the RAS, Professor, Human Anatomy and Histology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0704-1660>