

Мезенхимные стволовые клетки: свойства и клиническое применение

А.П. Лыков

*Новосибирский НИИ туберкулеза Минздрава России
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, 81а*

Резюме

Мезенхимные стволовые клетки (МСК) – это мультипотентные стромальные клетки, способные дифференцироваться в различные типы клеток, включая адипоциты, остециты, хондроциты и др. МСК могут быть выделены из различных тканей организма человека и животных. МСК характеризуются высокой пролиферативной способностью, дифференцировкой в соединительнотканном направлении, паракринной и трофической активностью (продуцируют широкий спектр биологически активных молекул), способны мигрировать в зону повреждения органов и тканей, оказывают иммуносупрессивное действие. Между МСК человека и млекопитающих имеются сходства и различия по фенотипу, функциональной активности. На экспериментальных моделях и в клинических испытаниях показан их терапевтический потенциал, что позволяет рассматривать МСК-ориентированные клеточные технологии как альтернативу традиционным способам лечения. В статье представлен обзор и анализ данных литературы, посвященной изучению свойств МСК, сигнальных путей, вовлеченных в регуляцию активности клеток, перспектив использования МСК в лечении воспалительно-дегенеративных заболеваний. В ходе подготовки обзора из баз данных eLibrary и Национального центра биотехнологической информации (NCBI) взяты полнотекстовые, свободного доступа статьи за период с 2006 по 2022 г.

Ключевые слова: мезенхимные стволовые клетки, фенотип, сигнальные пути, цитокины, терапевтический потенциал.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Лыков А.П., e-mail: aplykov2@mail.ru

Для цитирования: Лыков А.П. Мезенхимные стволовые клетки: свойства и клиническое применение. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(2):40–53. doi: 10.18699/SSMJ20230204

Mesenchymal stem cells: properties and clinical application

A.P. Lykov

*Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis of Minzdrav of Russia
630040, Novosibirsk, Okhotskaya str., 81a*

Abstract

Mesenchymal stem cells (MSCs) are multipotent stromal cells that can differentiate into various cell types, including adipocytes, osteocytes, chondrocytes, etc. MSCs can be isolated from various human and animal tissues. MSCs are characterized by high proliferative capacity, differentiation in the connective-tissue direction, paracrine and trophic activity (they produce a wide range of biologically active molecules), are capable of migrating to the zone of organ and tissue damage, and exhibit immunosuppression. There are similarities and differences between human and mammalian MSCs in phenotype and functional activity. The therapeutic potential of MSCs has been shown on experimental models and in clinical trials, which allows us to consider the MSC-oriented cell technologies as an alternative to traditional methods of treatment. The article presents a review and analysis of the literature devoted to the study of MSCs properties, signaling pathways involved in the regulation of cell activity, the prospects for the use of MSCs in the treatment of

inflammatory and degenerative diseases. During preparation of the review full-text, free access articles for the period from 2006 to 2022 were taken from eLibrary and National Center for Biotechnology Information (NCBI) databases.

Key words: mesenchymal stem cells, phenotype, signaling pathways, cytokines, therapeutic potential.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Correspondence author: Lykov A.P., e-mail: aplykov2@mail.ru

Citation: Lykov A.P. Mesenchymal stem cells: properties and clinical applications. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2023;43(2):40–53. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20230204

Фенотип и функциональные свойства мезенхимных стволовых клеток (МСК)

МСК – это мультипотентные стромальные клетки, способные дифференцироваться в различные типы клеток, включая адипоциты, остеocytes, хондроциты и др. Первые упоминания о МСК во взрослом организме принадлежат А.А. Максимова, А.А. Заварзину, А.В. Румянцеву и А.Я. Фриденштейну [1]. В последнее время сформировалось окончательное представление о существовании в организме человека и животных отдельной популяции мезенхимы, а именно МСК, являющейся общим источником клеточных элементов негемопэтической ткани. По рекомендациям Международного общества по клеточной терапии (ISCT) к «истинным» МСК относятся клетки, которые адгезируют к пластику и имеют фибробластоподобную морфологию; позитивны по CD73, CD90 и CD105 и негативны по CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79a, CD19 и HLA-DR; дифференцируются в адипогенном, остеогенном и хондрогенном направлении [2]. Показана экспрессия на МСК CD13, CD29, CD44, CD49e, CD54, CD71, CD106, CD166, HLA-ABC и нет экспрессии CD62E, CD62L, CD62P, CD80, CD86, CD40, Stro-1, CD271, SSEA-4, CD146, CD49a, рецептора к лептину [3, 4]. При сопоставлении иммунофенотипа МСК человека и животных установлено, что МСК свиней несут маркеры CD, аналогичные CD МСК человека, включая CD90, MSCA-1 (TNAP/W8B2), CD44, CD29 и SLA I, а также сопоставимы по пролиферативному и дифференцировочному потенциалу [5]. МСК человека и мышей различаются по наличию CD90, человека и крыс – по наличию CD71, человека и кроликов – по наличию CD29 и CD90 [6]. На МСК кроликов показана экспрессия CD44, α -SMA, десмина и виментина, CD51 и отсутствие экспрессии CD13, CD14, CD29, CD31, CD34, CD45, CD49d, CD49f, CD54, CD59, CD71, CD73, CD90, CD105, CD106, CD133, CD166, МНС I и МНС II. На МСК человека выявлена экспрессия CD59, CD166, α -SMA, виментина и, в меньшей степени, CD71, десмина, CD49d и CD31. Для МСК коз и овец характерны наличие CD44, CD166, а

также отчасти CD34, CD45, CD105 и CD90, способность к цитодифференцировке в соединительнотканном направлении [7]. Экспрессия CD146 на МСК – признак высокой плюрипотентности и самоподдержания пула клеток [8].

Среди функций МСК следует выделить способность: 1) к самоподдержанию/самообновлению клеток, что позволяет *in vivo* и *in vitro* генерировать новые клоны МСК [9, 10]; 2) к формированию стромального микроокружения для гемопоэтических стволовых клеток и стимуляции гемопоэза, как результат – к секреции цитокинов и хемоаттрактантов, а также к прямым взаимодействиям с кроветворными клетками [11–14]; 3) к дифференцировке в соединительнотканном направлении (адипоциты, остеocytes, хондроциты), в миоциты, нейрональные клетки и др. [2]; 4) к проявлению иммуномодулирующей активности через кооперацию с Т- и В-клетками, естественными киллерами, дендритными клетками как при прямом контакте, так и опосредованно через паракринный эффект. Отсутствие на мембране МСК МНС класса I и ко-стимулирующих молекул CD40, CD80, CD86, а также большей части МНС класса II, за исключением минорных антигенов гистосовместимости, способствует низкой иммуногенности МСК.

Продукция МСК IL-4 и IL-10 инициирует иммуносупрессию, что способствует снижению высвобождения TNF- α и IFN- γ клетками иммунной системы и опосредуется через продукцию таких факторов, как индоламин-2,3-диоксигеназа, простагландин E₂, оксид азота, TGF- β , TSG-6, VEGF, HGF, IL-6, экспрессию поверхностных молекул-ингибиторов (sHLA-G, галектин, B7-H1) и индукцию формирования клеток с регуляторной активностью (Treg, толерогенные дендритные клетки, Breg, миелосупрессоры). МСК оказывают иммуномодулирующее действие через активацию Treg, подавляющих пролиферативный и секреторный потенциал Т- и В-клеток, натуральных киллеров [15, 16]. Показано, что под влиянием кондиционированных сред от МСК увеличивается экспрессия FoxP3 и продукция IL-10 Т-хелперами, что может быть связано с секрецией МСК IL-6 [16]. Также МСК регулируют фагоцитарную ак-

тивность: усиливают ее у макрофагов фенотипа M1, M2a и подавляют у макрофагов M2b. Наряду с этим МСК влияют на продукцию макрофагами TNF- α (подавляют в макрофагах M1, M2a и увеличивают в макрофагах M2b), но не изменяют синтез IL-10 [17].

Эти функции МСК осуществляют благодаря своей способности к миграции, секреторной активности и др. МСК выходят из костного мозга в периферическое русло и поступают в ткани в ответ на действие повреждающих факторов (физических, химических, травма, воспаление, гипоксия и др.). Существенная роль в трансэндотелиальной миграции МСК отводится молекулам адгезии: интегринам ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, αv , $\beta 1$, $\beta 2$ и $\beta 3$), VCAM-1, ICAM-1, CD166 (ALCAM), CD105, CD49d [18, 19]. МСК экспрессируют широкий спектр хемокинов и хемокиновых рецепторов (CCR1, CCR2, CCR4, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5 и CXCR6), что служит косвенным признаком вовлеченности их в хоминг [20, 21]. МСК секретируют широкий спектр биологически активных молекул, через которые осуществляют как аутокринные, так и паракринные эффекты. В кондиционированных средах МСК содержатся как провоспалительные (IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, IFN- γ), так и противовоспалительные цитокины (IL-1RA, IL-10), ростовые факторы (HGF, bFGF, EGF, SCF, VEGF, G-CSF, GM-CSF, M-CSF, IL-3, IL-7, LIF, TGF- β , SDF-1 α), а также тромбоспондин-2, MCP-1, MMP-1, MMP-8, MMP-13 [22–24].

МСК костного мозга наиболее изучены и апробированы как источник для клеточной терапии на экспериментальных моделях заболеваний у животных и в пилотных исследованиях лечения различных патологий у человек. Кроме этого МСК выделяют из скелетных мышц, пупочного канатика, периферической крови, пульпы зубов, амниотической жидкости, менструальной крови, мочи [25–28]. Анализ рецепторов, вовлеченных в реализацию хоминга МСК костного мозга, показал, что уже после второго пассажа на МСК экспрессируются хемокиновые рецепторы семейства CC (CCR1, CCR7, CCR9) и семейства CXC (CXCR4, CXCR5, CXCR6) [29]. На более поздних сроках культивирования (12–16 пассаж) МСК костного мозга утрачивают хемокиновые рецепторы и способность к хемотаксису вследствие снижения экспрессии молекул адгезии (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1) и CD157, хотя экспрессия CD90 и CD105 увеличивается. Изменения фенотипа обусловлены замедлением темпа роста клеток и усилением спонтанного апоптоза. Показано, что при увеличении срока культивирования МСК костного мозга с 14 до 28 или 42 суток

возрастает содержание коллагена 1 и 2 типа (маркеров хондрогенного потенциала клеток) [30]. МСК жировой ткани имеют повышенный пролиферативный потенциал по сравнению с МСК костного мозга. МСК висцерального жира проявляют большую жизнеспособность и выделяются в большем количестве в сравнении с МСК из подкожного жира, несут CD90 и CD105, обладают более выраженной стволовостью и способностью к адипогенной дифференцировке по сравнению с МСК подкожного жира [31]. МСК бурого жира от молодых мышей проявляют повышенную пролиферацию, остеогенную, адипогенную и миокардиоцитарную дифференцировку в сравнении с МСК из белого жира [32].

Показано, что МСК костного мозга свиней сопоставимы по морфологии, дифференцировочному потенциалу и иммуносупрессии с МСК человека [33]. В то же время, хотя МСК свиней (минипиги) по морфологии, пролиферации и способности к формированию колоний схожи с МСК человека, но для них характерна сниженная способность к образованию дифференцированных и функциональных остеобластов [34]. Из костного мозга мышей (двух бедренных и двух берцовых костей) можно нарастить до 10^7 МСК, а из одного образца аспирата костного мозга человека – около $(0,5–2,5) \times 10^6$ МСК к 3-му пассажу [35]. Сопоставление секрета МСК жировой ткани человека и мышей выявило совпадение экспрессируемых клетками белков на 92 % (401 тип белков) [36].

Факторы, влияющие на функциональные свойства МСК

Источник МСК существенно влияет на количество получаемых клеток и их функциональный потенциал. Сопоставление МСК из пуповинной крови, плаценты и костного мозга человека не выявило различий по морфологии клеток, способности адгезировать к пластику, экспрессии CD29, CD44, CD73, CD90 и CD105 на клеточной мембране, способности к дифференцировке в соединительнотканном направлении, в то же время МСК из плаценты обладают более выраженной способностью формировать колонии [37, 38]. Также МСК из жировой ткани, пуповинной крови и плаценты человека схожи по морфологии клеток и экспрессии поверхностных маркеров, но различаются по дифференцировочному потенциалу в адипогенном и остеогенном направлении (лучше дифференцируют МСК из жировой ткани); клетки в одинаковой степени секретируют IGFBP-3, IGFBP-4, IGFBP-6, TIMP-1, TIMP-2, MCP-1, G-CSF, но есть различия по уровню продукции VEGF, TNF- α , IL-6R (выше для МСК из

жировой ткани) и экспрессии ICAM-1, DGF-15 (ниже для МСК из жировой ткани) [39]. МСК человека могут дифференцироваться в остеобласты как *in vitro*, так и *in vivo* [40]. Анализ остеогенной дифференцировки МСК человека, выделенных из жировой ткани, костного мозга и пуповинной крови, на экспериментальной модели костного дефекта бедренной кости у крыс не выявил различий по формированию костной ткани [41]. МСК крыс, полученные из тканей нижней челюсти и бедренных костей *in vitro*, различаются по интенсивности пролиферации (больше у МСК из тканей нижней челюсти), МСК из бедренных костей образуют больше колоний, для МСК из тканей нижней челюсти выше потенциал минерализации и остеогенной дифференцировки [42]. У свиней сопоставление МСК из костного мозга, жировой ткани и кожи *in vitro* показало, что костномозговые МСК обладают большей способностью к самообновлению при относительно медленной пролиферации, в отличие от МСК из жировой ткани (высокая пролиферативная активность), нет различий по дифференцировочному потенциалу, отличительной чертой МСК из кожи явилась продукция IFN- γ [43].

Возраст донора и длительность культивирования клеток влияют на свойства МСК. Так, МСК из жировой ткани доноров младше 30 лет интенсивнее, чем МСК лиц более старшего возраста, пролиферировали, дифференцировались в адипогенном направлении *in vitro* [44]. Показано, что МСК молодых крыс *in vitro* характеризуются более быстрым ростом и повышенным потреблением глюкозы по сравнению с МСК старых крыс [45]. При длительном культивировании МСК *in vitro* высок риск возникновения повреждений генетического материала [46]. Так, при сравнении характеристик МСК костного мозга при продолжительном росте *in vitro* в средах DMEM и α MEM обнаружено, что в первом случае происходит утрата типичной фибробластоподобной морфологии, гомогенности и равномерности формирования монослоя, снижение экспрессии CD146, что может быть следствием различий в концентрации глюкозы в питательных средах [47, 48]. Существенное влияние на «стареющие» МСК в месте их введения *in vivo* оказывает окислительный стресс, инициирующий подавление дифференцировки, миграции и хоминга, активации продукции провоспалительных факторов [49].

Также на функциональные свойства МСК влияет состояние здоровья донора клеток. Показано, что МСК от больных остеоартритом на ранних и поздних стадиях и доноров не различались по дифференцировке в соединительнотканном направлении, но МСК больных остеоартритом на

ранней стадии в меньшей степени экспрессировали CD146 (данные, полученные в ходе экспансии клеток *in vitro*) [50]. МСК из синовиальной оболочки больных остеоартритом и ревматоидным артритом сопоставимы по количеству выделенных клеток [51]. МСК, выделенные из воспаленной и интактной периодонтальной связки, имели типичную морфологию, МСК из воспаленной периодонтальной связки имели повышенный пролиферативный и миграционный потенциал, но были менее способны к дифференцировке в остеогенном направлении *in vitro* [52]. МСК лошадей, страдающих метаболическим синдромом, демонстрируют сниженный пролиферативный потенциал, способность к дифференцировке в остеогенном и хондрогенном направлении, имеют повреждения митохондрий и повышенный уровень аутофагии (результаты исследований *in vitro*) [53].

Функциональный потенциал МСК модулируется цитокинами. Так, инкубация МСК с провоспалительными цитокинами IL-1 α , IL-1 β , TNF- α и IFN- γ приводит к смене спектра продукции биологически активных молекул [54]. В ответ на IL-1 увеличивается секреция МСК G-CSF, IL-6 и IL-8, усиливается миграция МСК из синовиальной оболочки, хондрогенная дифференцировка, снижается экспрессия молекул адгезии и плюрипотентности [55]. Сочетание IL-2 и FGF стимулирует экспансию МСК [56]. IL-4 подавляет экспрессию генов *RUNX2*, *COL1*, активность щелочной фосфатазы и продукцию VEGF, остеогенную дифференцировку, в то время как IL-6 увеличивает минерализацию, экспрессию генов *RUNX2* МСК из жировой ткани человека [57]. МСК при гипоксии в ответ на IL-8 усиливают пролиферацию, аутофагию, экспрессию Akt, STAT3 и VEGF, уменьшают долю клеток в апоптозе [58]. При обработке МСК IL-17 индуцируется экспрессия PDL1 [59]. Комбинация IL-22 с IFN- γ и TNF- α усиливает пролиферацию, миграцию, экспрессию транскрипционных факторов адипогенеза и остеогенеза МСК в сравнении с эффектом только одного IL-22 [60]. Белки семейства TGF стимулируют экспрессию агреккана и коллагена 2 типа, продукцию матрикса хряща [61]. В ответ на IFN- γ МСК проявляют противовоспалительный эффект [62]. Эритропоэтин способствует задержке МСК в фазе клеточного цикла G₀G₁, оказывает антиапоптотическое действие и стимулирует пролиферацию, миграцию и аутофагию [63].

Сигнальные пути, вовлеченные в жизнедеятельность МСК

Дифференцировка МСК опосредуется сложной сетью сигнальных путей с вовлечением RhoA/ROCK, Akt/Erk, YAP/TAZ эффекторов Hip-

ро, которые запускаются как химическими, так и механическими стимулами. Пролиферация, дифференцировка МСК контролируются TGF- β . Так, при повреждении спинного мозга МСК подавляют пролиферацию астроцитов, экспрессию TGF- β 1, Smad2 (белок, проводящий сигналы и модулирующий транскрипцию), p-Smad2 на ранних этапах течения патологического процесса, что указывает на возможность МСК подавлять сигнальные пути TGF- β /Smad [64, 65]. Транскрипция генов, дифференцировка, миграция клеток в эмбриогенезе опосредуются сигнальным путем Wnt. Под влиянием Sox11 индуцируется Wnt7b в МСК, что способствует снижению остеопороза и заживлению переломов костей вследствие самообновления и остеогенной дифференцировки [66]. Белки проростков (SPRY) вовлечены в контроль пролиферации, дифференцировки и выживания клеток опосредованно, через подавление рецепторной тирозинкиназы (RTK) и внеклеточной сигнально-регулируемой киназы (ERK), способны ингибировать участок интеграции MMTV в сигнальном пути Wnt/ERK [67].

Показана способность SPRY4 угнетать остеогенную дифференцировку и стимулировать адипогенез МСК *in vitro*. Подавление активности SPRY4 в костном мозге C57BL/6 мышей *in vivo* блокирует накопление жира и способствует дифференцировке остеобластов при удалении яичников. Инактивация сигнала Wnt ведет к снижению ингибирования адипогенной дифференцировки и стимуляции остеогенной дифференцировки малой интерферирующей РНК Spry4. Самообновление и поддержание стволовости, экспрессия TGF- β 1, c-Мус и p53, остеогенная дифференцировка МСК находятся под контролем сигнального пути Notch [68]. В регуляции жизнедеятельности МСК участвует и LIF (член семейства IL-6) через связывание с низкоаффинным рецептором и гетеродимерным рецептором GP130 с последующим вовлечением в сигнальный путь тирозинкиназы Янус (JAK). При активации LIF стимулируется STAT3, что затрагивает гены эмбриональных стволовых клеток (Oct4, NANOG, c-мус), индуцируя деление и самообновление клеток без дифференцировки. Активация сигнального пути LIF/JAK/STAT также обеспечивает самообновление клеток, а при активации фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) увеличивается выживание клеток [69, 70].

Hippo – сигнальный путь, состоящий из MST1/2 (стимулирующий макрофаги белок 1, 2 или серин-треониновая киназа 4, фосфорилирует гидроксильную группу в остатках серина и треонина) и LATS1/2 (большая супрессирующая опухоль киназа 1, 2), также влияет на пролифера-

цию и дифференцировку клеток. При активации пути Hippo ингибируется YAP (белок регуляции транскрипции, ассоциированный с Yes 1), что запускает фосфорилирование серотонина в положении 127. Наряду с TAZ, YAP относится к ко-активаторам транскрипции. После дефосфорилирования LATS1/2 комплекс YAP/TAZ транспортируется в ядро клеток, где он связывается с транскрипционными факторами и индуцирует подавление пролиферации и апоптоза клеток. В поддержание стволовости, самообновления и пролиферации клеток в эмбриогенезе сигнальный путь YAP/TAZ вовлечен через активацию белков Smad-2, -3, -4 [71]. Белок 1, модифицирующий активность рецепторов (RAMP1), участвует в остеогенезе [72]. Сигнальный путь Hedgehog эффективен в самообновлении и регенерации эмбриональных стволовых клеток и зрелых стволовых клеток [73]. Он инициируется связыванием полипептидов Hedgehog Desert (Dhh), Indian (Ihh) и Sonic (Shh) с трансмембранным рецептором Patched (PTCH), что ведет к отмене его ингибирующего влияния на трансмембранный рецептор Smoothed (SMO), который, в свою очередь, активирует семейство транскрипционных факторов GLI (GLI1, GLI2 и GLI3), регулирующих экспрессию генов, кодирующих белки пути Hedgehog.

Терапевтический потенциал МСК

Клеточные технологии, в том числе МСК-ориентированные, рассматриваются как потенциально новый метод регенерации поврежденных тканей и органов. При введении МСК в патологический очаг клеткам приходится адаптироваться к факторам микроокружения (провоспалительный цитокиновый фон, избыток PAMP и DAMP, TLR, рецепторов типа NLR, CLR и RLR, окислительный стресс, гипоксия, гипергликемия и др.), которые могут стимулировать МСК к продукции высокого уровня цитокинов или же угнетать заселение и выживание клеток. Выделяемые МСК в месте введения цитокины, такие как VEGF, IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста 1) и IL-6, являются медиаторами ангиогенеза и предотвращения апоптоза/некроза клеток. Эффективность МСК при остром инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности продемонстрирована как на экспериментальных моделях, так и в клинических исследованиях [74–79]. Введение МСК способствует увеличению фракции выброса левого желудочка, формированию новых сосудов, уменьшению зоны некроза миокарда. Терапевтический потенциал МСК показан и при критической ишемии нижних конечностей – улучшение перфузии крови, стимуляция ангиогенеза, уменьшение аутоампутаций, мышечной дистрофии и

фиброза [80–83]. МСК нашли свое применение при лечении заболеваний опорно-двигательной системы [84–87], способствуют сохранности клеток пульпозного ядра межпозвонкового диска, снижению воспалительной реакции. МСК-ориентированные технологии применяются для лечения дефектов кожи (длительно незаживающие язвенные дефекты различного генеза, ожоги).

МСК ускоряют репарации дефектов кожи, снижают апоптоз, модулируют воспалительную реакцию в зоне дефекта, рекрутируют собственные МСК и их дифференцировку в клеточные элементы кожи [88–91]. МСК внедряются в лечение гинекологической патологии (бесплодие, преэклампсия, хроническое воспаление), способствуют созреванию фолликулов и лютеиновых телец с яйцеклетками внутри, имплантации эмбрионов, репаративным процессам [92, 93]. Введение МСК человека мышам с индуцированной химиотерапией с недостаточностью яичников способствовало, по данным мазков из влагалища, изменению уровня эстрогенов, репопуляции растущих фолликулов, снижению артериального давления и увеличению массы тела плода при эклампсии, отмене дегенеративных процессов в децидуальных клетках. Эффективность МСК показана при воспалительных процессах в желудочно-кишечном тракте [94–96]. МСК усиливают пролиферативный и регенераторный потенциал энтероцитов, восстановление проницаемости слизистых оболочек, заживление перианальных свищей и снижают степень тяжести колита, повреждение нервов в стенке толстой кишки, инфильтрацию нейтрофилами, а также способны к трансдифференцировке в кишечные стволовые клетки.

МСК апробируют для лечения остеоартрозов, повреждений роговицы, пигментной ретинопатии, снижения повреждения от ишемии и реперфузии донорских органов, энцефалопатий, рассеянного склероза, инфаркта головного мозга, заболеваний печени, увеличения приживаемости трансплантированных органов, патологий легких, сахарного диабета и др. [97–108]. МСК успешно применяются в терапии гематологических онкологических заболеваний. Так, МСК из Вартонова студня способствуют приживлению гемопоэтических стволовых клеток и модулированию аллореактивности (подавляют реакцию «трансплантат против хозяина», РТПХ) [109, 110]. МСК рассматривают и используют как инструмент профилактики и лечения развития острой и хронической РТПХ. Так, введение МСК из пуповинной крови улучшало приживание гемопоэтических стволовых клеток и снижало час-

тоту развития хронической, но не острой РТПХ [111], а по данным O. Ringdén et al. [112], МСК костного мозга более эффективны для профилактики развития острой РТПХ. В период пандемии COVID-19 и отсутствия эффективных способов лечения данной инфекции клинические испытания показали, что применение МСК способствует снижению «цитокинового шторма», регулирует иммунные реакции, способствует восстановлению эпителия легочных сосудов и альвеол [113, 114].

Необходимо отметить тот факт, что МСК-ориентированная терапия может давать нежелательные эффекты, такие как иммуносупрессия, что связано с продукцией широкого спектра биологически активных молекул, подавляющих иммунные реакции. Накапливаются данные о наличии у МСК тропизма к опухолевой ткани, встраиванию их в строму новообразований и поддержанию прогрессии опухоли [115, 116]. Другая проблема использования МСК заключается в накоплении геномных изменений (подавление контроля клеточного цикла, снижение репарации ДНК) в ходе длительной экспансии *in vitro*: несмотря на то что введение МСК с геномными изменениями мышам не вело к развитию у них опухоли, необходим геномный мониторинг с целью минимизации риска канцерогенеза [46]. Кроме этого, высок риск формирования эктопических очагов оссификации МСК, например, наделение МСК теногенной и остео-/хондрогенной компетентностью как результат встраивания лентивируса, экспрессирующего Smad8 и BMP2, с последующим введением их подкожно или внутримышечно способствовало образованию сухожильных и костных структур [117].

К ограничению МСК-ориентированной терапии можно отнести ее кратковременный характер [118, 119]. Так, сочетание аортокоронарного шунтирования с внутримиокардиальным введением аутологичных моноклеарных клеток способствовало увеличению фракции выброса левого желудочка до 6 месяцев и отмене этого улучшения на более поздних сроках [120]; внутримышечное введение МСК костного мозга больным с критической ишемией нижних конечностей способствовало снижению риска ампутации конечностей, ускорению эпителизации язвенных дефектов кожи и уменьшению частоты рецидивов, но не более чем на 6 месяцев [121]. Это стимулирует поиск новых стратегий, направленных на повышение терапевтической эффективности МСК, например использование достижений генной инженерии [120], преколонизирования МСК с использованием различных физических (гипоксия, аноксия, тепловой шок, экспансия

клеток на трехмерных полимерных скаффолдах), химических (магнитные наночастицы железа) и биологических (мелатонин, эритропоэтин, цитокины, лиганды рецепторов распознавания образов – TLR) факторов позволяет сохранить стволовость и повысить выживаемость клеток [63, 121–122]. Перспективной является стратегия использования прекондиционирования МСК с опухолевыми клетками с целью повышения иммуномодулирующих свойств МСК, в том числе стимулирования противоопухолевой активности НК-клеток [123]. Использование бесклеточных технологий – внеклеточных везикул, которые содержат множество биологически активных молекул, таких как нуклеиновые кислоты, белки, микроРНК, мРНК, ДНК, липиды цитокины и др. [124–128], – позволяет избежать потенциальной канцерогенности, отторжения клеток, образования эмболов, нежелательной дифференцировки и передачи инфекции при трансплантации МСК.

Заключение

МСК – это обособленная популяция клеток мезенхимы, присутствующих во всех органах и тканях человека и животных, вовлеченных в процесс репарации/регенерации поврежденных органов и тканей. МСК способствуют подавлению провоспалительного фона в месте повреждения органов и тканей, формированию новых сосудистых сетей, эпителизации раневой поверхности, стимулированию к репарации резидентных стволовых клеток органов и тканей в месте повреждения. Применение МСК является перспективной альтернативной терапией, обладающей высоким потенциалом регенеративной медицины для лечения широкого спектра заболеваний и поражений, а также может обеспечить безопасную стратегию лечения.

Список литературы / References

1. Мезен Н.И., Квачева З.Б., Сычик Л.М. Стволовые клетки: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2014. 62 с.
Mezen N.I., Kvacheva Z.B., Sychik L.M. Stem cells: Educational and methodical manual. Minsk: BSMU, 2014. 62 p. [In Russian].
2. Dominici M., le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F., Krause D., Deans R., Keating A., Prockop D., Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315–317. doi: 10.1080/14653240600855905
3. Kalinina N.I., Sysoeva V.Yu., Ribina K.A., Parfenova E.V., Tkachuk V.A. Mesenchymal stem cells

in tissue growth and repair. *Acta Natura*. 2011;3(4):30–37.

4. Anam K., Davis T.A. Comparative analysis of gene transcripts for cell signaling receptors in bone marrow-derived hematopoietic stem/progenitor cell and mesenchymal stromal cell populations. *Stem Cell Res. Ther.* 2013;4(5):112. doi: 10.1186/scrt323
5. Noort W.A., Oerlemans M.I., Rozemuller H., Feyen D., Jaksani S., Stecher D., Naaijken B., Martens A.C., Bühring H.J., Doevendans P.A., Sluijter J.P. Human versus porcine mesenchymal stromal cells: phenotype, differentiation potential, immunomodulation and cardiac improvement after transplantation. *J. Cell. Mol. Med.* 2012;16(8):1827–1839. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01455.x
6. Lee T.C., Lee T.H., Huang Y.H., Chang N.K., Lin Y.J., Chien P.W., Yang W.H., Lin M.H. Comparison of surface markers between human and rabbit mesenchymal stem cells. *PLoS One*. 2014;9(11):e111390. doi: 10.1371/journal.pone.0111390
7. Ghaneialvar H., Soltani L., Rahmani H.R., Lotfi A.S., Soleimani M. Characterization and classification of mesenchymal stem cells in several species using surface markers for cell therapy purposes. *Indian J. Clin. Biochem.* 2018;33(1):46–52. doi: 10.1007/s12291-017-0641-x
8. Lv F.J., Tuan R.S., Cheung K.M., Leung V.Y. Concise review: the surface markers and identity of human mesenchymal stem cells. *Stem. Cells*. 2014;32(6):1408–1419. doi: 10.1002/stem.1681
9. Jiang W., Xu J. Immune modulation by mesenchymal stem cells. *Cell Prolif.* 2020;53(1):e12712. doi: 10.1111/cpr.12712
10. Purwaningrum M., Jamilah N.S., Purban-toro S.D., Sawangmake C., Nantavisai S. Comparative characteristic study from bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *J. Vet. Sci.* 2021;22(6):e74. doi: 10.4142/jvs.2021.22.e74
11. Liu J., Gao J., Liang Z., Gao C., Niu Q., Wu F., Zhang L. Mesenchymal stem cells and their microenvironment. *Stem Cell Res. Ther.* 2022;13(1):429. doi: 10.1186/s13287-022-02985-y
12. Borella G., Da Ros A., Borile G., Porcù E., Tregnago C., Benetton M., Marchetti A., Bisio V., Montini B., Michielotto B., ... Pigazzi M. Targeting the plasticity of mesenchymal stromal cells to re-route the course of acute myeloid leukemia. *Blood*. 2021;138(7):557–570. doi: 10.1182/blood.2020009845
13. Aqmasheh S., Shamsasanjan K., Akbarzadehlaleh P., Pashoutan Sarvar D., Timari H. Effects of mesenchymal stem cell derivatives on hematopoiesis and hematopoietic stem cells. *Adv. Pharm. Bull.* 2017;7(2):165–177. doi: 10.1517/apb.2017.021
14. Cao W., Cao K., Cao J., Wang Y., Shi Y. Mesenchymal stem cells and adaptive immune responses. *Immunol. Lett.* 2015;168(2):147–153. doi: 10.1016/j.imlet.2015.06.003

15. Ma Y., Wang Z., Zhang A., Xu F., Zhao N., Xue J., Zhang H., Luan X. Human placenta-derived mesenchymal stem cells ameliorate GVHD by modulating Th17/Tr1 balance via expression of PD-L2. *Life Sci.* 2018;214:98–105. doi: 10.1016/j.lfs.2018.10.061
16. Ivanova-Todorova E., Bochev I., Dimitrov R., Belemzova K., Mourdjeva M., Kyurkchiev S., Kinov P., Altankova I., Kyurkchiev D. Conditioned medium from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells induces CD4+FOXP3+ cells and increases IL-10 secretion. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012;2012:295167. doi: 10.1155/2012/295167
17. Kudlik G., Hegyi B., Czibula Á., Monostori É., Buday L., Uher F. Mesenchymal stem cells promote macrophage polarization toward M2b-like cells. *Exp. Cell Res.* 2016;348(1):36–45. doi: 10.1016/j.yexcr.2016.08.022
18. Chen C.P., Lee M.Y., Huang J.P., Aplin J.D., Wu Y.H., Hu C.S., Chen P.C., Li H., Hwang S.M., Liu S.H., Yang Y.C. Trafficking of multipotent mesenchymal stromal cells from maternal circulation through the placenta involves vascular endothelial growth factor receptor-1 and integrins. *Stem. Cells.* 2008;26(2):550–561. doi: 10.1634/stemcells.2007-0406
19. Wang Y.G., Zhao Y., Li X.M., Tang B., Chu Y.N., Liu Y.L., Zhu H., Zhang Y. Effect of intercellular adhesion molecule-1 on the migration in vitro of murine mesenchymal stem cells and its related mechanism. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2014;22(2):479–484. doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2014.02.039
20. Balasubramanian S., Venugopal P., Sundarraj S., Zakaria Z., Majumdar A.S., Ta M. Comparison of chemokine and receptor gene expression between Wharton's jelly and bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *Cytotherapy.* 2012;14(1):26–33. doi: 10.3109/14653249.2011.605119
21. Brooke G., Tong H., Levesque J.P., Atkinson K. Molecular trafficking mechanisms of multipotent mesenchymal stem cells derived from human bone marrow and placenta. *Stem. Cells Dev.* 2008;17(5):929–940. doi: 10.1089/scd.2007.0156
22. Eleuteri S., Fierabracci A. Insights into the secretome of mesenchymal stem cells and its potential applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(18):4597. doi: 10.3390/ijms20184597
23. Andreeva E., Andrianova I., Rylova J., Gornostaeva A., Bobyleva P., Buravkova L. Proinflammatory interleukins' production by adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells: the impact of cell culture conditions and cell-to-cell interaction. *Cell Biochem. Funct.* 2015;33(6):386–393. doi: 10.1002/cbf.3125
24. Dabrowski F.A., Burdzinska A., Kulesza A., Sladowska A., Zolocinska A., Gala K., Paczek L., Wielgos M. Comparison of the paracrine activity of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord, amniotic membrane and adipose tissue. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2017;43(11):1758–1768. doi: 10.1111/jog.13432
25. Kozłowska U., Krawczyński A., Futoma K., Jurek T., Rorat M., Patrzalek D., Klimczak A. Similarities and differences between mesenchymal stem/progenitor cells derived from various human tissues. *World J. Stem. Cells.* 2019;11(6):347–374. doi: 10.4252/wjsc.v11.i6.347
26. Ahn S.Y., Maeng Y.S., Kim Y.R., Choe Y.H., Hwang H.S., Hyun Y.M. In vivo monitoring of dynamic interaction between neutrophil and human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell in mouse liver during sepsis. *Stem Cell Res. Ther.* 2020;11(1):44. doi: 10.1186/s13287-020-1559-4
27. Chen Y.R., Yan X., Yuan F.Z., Ye J., Xu B.B., Zhou Z.X., Mao Z.M., Guan J., Song Y.F., Sun Z.W., ... Yu J.K. The use of peripheral blood-derived stem cells for cartilage repair and regeneration in vivo: a review. *Front. Pharmacol.* 2020;11:404. doi: 10.3389/fphar.2020.00404
28. Longhini A.L.F., Salazar T.E., Vieira C., Trinh T., Duan Y., Pay L.M., Li Calzi S., Losh M., Johnston N.A., Xie H., ... Grant M.B. Peripheral blood-derived mesenchymal stem cells demonstrate immunomodulatory potential for therapeutic use in horses. *PLoS One.* 2019;14(3):e0212642. doi: 10.1371/journal.pone.0212642
29. Honczarenko M., Le Y., Swierkowski M., Ghiran I., Glodek A.M., Silberstein L.E. Human bone marrow stromal cells express a distinct set of biologically functional chemokine receptors. *Stem Cells.* 2006;24(4):1030–1041. doi: 10.1634/stemcells.2005-0319
30. Branly T., Contentin R., Desancé M., Jacquet T., Bertoni L., Jacquet S., Mallein-Gerin F., Denoix J.M., Audigé F., Demoor M., Galéra P. Improvement of the chondrocyte-specific phenotype upon equine bone marrow mesenchymal stem cell differentiation: influence of culture time, transforming growth factors and type I collagen siRNAs on the differentiation index. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(2):435. doi: 10.3390/ijms19020435
31. Jurgens W.J., Oedayrasingh-Varma M.J., Helder M.N., Zandiehoulabi B., Schouten T.E., Kuik D.J., Ritt M.J., van Milligen F.J. Effect of tissue-harvesting site on yield of stem cells derived from adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Cell Tissue Res.* 2008;332(3):415–426. doi: 10.1007/s00441-007-0555-7
32. Yang Y.M., Dong X.H., Ma W.C., Guan L.H., Wang Y.H., Huang X.H., Chen J.F., Zhao X. Proliferation, differentiation and immunoregulatory capacities of brown and white adipose-derived stem cells from young and aged mice. *Int. J. Stem. Cells.* 2020;13(2):246–256. doi: 10.15283/ijsc20019
33. Comite P., Cobiánchi L., Avanzini M.A., Mantelli M., Achille V., Zonta S., Ferrari C., Alessiani M., de Silvestri A., Gandolfo G.M., ... Bernardo M.E. Immunomodulatory properties of porcine, bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells and

comparison with their human counterpart. *Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand)*. 2011;57 Suppl:OL1600-5.

34. Heino T.J., Alm J.J., Moritz N., Aro H.T. Comparison of the osteogenic capacity of minipig and human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *J. Orthop. Res.* 2012;30(7):1019–1025. doi: 10.1002/jor.22049

35. Nemeth K., Mayer B., Sworder B.J., Kuznetsov S.A., Mezey E. A practical guide to culturing mouse and human bone marrow stromal cells. *Curr. Protoc. Immunol.* 2013;102:22F.12.1–22F.12.13. doi: 10.1002/0471142735.im22f12s102

36. Nahar S., Nakashima Y., Miyagi-Shiohira C., Kinjo T., Kobayashi N., Saitoh I., Watanabe M., Noguchi H., Fujita J. A comparison of proteins expressed between human and mouse adipose-derived mesenchymal stem cells by a proteome analysis through liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(11):3497. doi: 10.3390/ijms19113497

37. Beeravolu N., McKee C., Alamri A., Mikhael S., Brown C., Perez-Cruet M., Chaudhry R. Isolation and characterization of mesenchymal stromal cells from human umbilical cord and fetal placenta. *J. Vis. Exp.* 2017;(122):55224. doi: 10.3791/55224

38. Hoffmann A., Floerkemeier T., Melzer C., Hass R. Comparison of in vitro-cultivation of human mesenchymal stroma/stem cells derived from bone marrow and umbilical cord. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2017;11(9):2565–2581. doi: 10.1002/term.2153

39. Zhang K., Li F., Yan B., Xiao D.J., Wang Y.S., Liu H. Comparison of the cytokine profile in mesenchymal stem cells from human adipose, umbilical cord, and placental tissues. *Cell Reprogram.* 2021;23(6):336–348. doi: 10.1089/cell.2021.0043

40. Mollentze J., Durandt C., Pepper M.S. An *in vitro* and *in vivo* comparison of osteogenic differentiation of human mesenchymal stromal/stem cells. *Stem Cells Int.* 2021;2021:9919361. doi: 10.1155/2021/9919361

41. Jo C.H., Yoon P.W., Kim H., Kang K.S., Yoon K.S. Comparative evaluation of in vivo osteogenic differentiation of fetal and adult mesenchymal stem cell in rat critical-sized femoral defect model. *Cell Tissue Res.* 2013;353(1):41–52. doi: 10.1007/s00441-013-1619-5

42. Li C., Wang F., Zhang R., Qiao P., Liu H. Comparison of proliferation and osteogenic differentiation potential of rat mandibular and femoral bone marrow mesenchymal stem cells *in vitro*. *Stem Cells Dev.* 2020;29(11):728–736. doi: 10.1089/scd.2019.0256

43. Ock S.A., Baregundi Subbarao R., Lee Y.M., Lee J.H., Jeon R.H., Lee S.L., Park J.K., Hwang S.C., Rho G.J. Comparison of immunomodulation properties of porcine mesenchymal stromal/stem cells derived from the bone marrow, adipose tissue, and dermal skin tissue. *Stem Cells Int.* 2016;2016:9581350. doi: 10.1155/2016/9581350

44. Yang H.J., Kim K.J., Kim M.K., Lee S.J., Ryu Y.H., Seo B.F., Oh D.Y., Ahn S.T., Lee H.Y.,

Rhie J.W. The stem cell potential and multipotency of human adipose tissue-derived stem cells vary by cell donor and are different from those of other types of stem cells. *Cells Tissues Organs.* 2014;199(5-6):373–383. doi: 10.1159/000369969

45. Babenko V.A., Silachev D.N., Danilina T.I., Goryunov K.V., Pevzner I.B., Zorova L.D., Popkov V.A., Chernikov V.P., Plotnikov E.Y., Sukhikh G.T., Zorov D.B. Age-related changes in bone-marrow mesenchymal stem cells. *Cells.* 2021;10(6):1273. doi: 10.3390/cells10061273

46. Wang Y., Zhang Z., Chi Y., Zhang Q., Xu F., Yang Z., Meng L., Yang S., Yan S., Mao A., ... Han Z.C. Long-term cultured mesenchymal stem cells frequently develop genomic mutations but do not undergo malignant transformation. *Cell Death Dis.* 2013;4(12):e950. doi: 10.1038/cddis.2013.480

47. Chen Y., Hu Y., Yang L., Zhou J., Tang Y.Y., Zheng L.L. Effects of different concentrations of glucose on the osteogenic differentiation of orofacial bone mesenchymal stem cells. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2016;47(5):679–684.

48. Yang Y.K., Ogando C.R., Wang See C., Chang T.Y., Barabino G.A. Changes in phenotype and differentiation potential of human mesenchymal stem cells aging *in vitro*. *Stem Cell Res. Ther.* 2018;9(1):131. doi: 10.1186/s13287-018-0876-3

49. Deng X., Jing D., Liang H., Zheng D., Shao Z. H₂O₂ damages the stemness of rat bone marrow-derived mesenchymal stem cells: developing a “stemness loss” model. *Med. Sci. Monit.* 2019;25:5613–5620. doi: 10.12659/MSM.914011

50. Jasenc L., Stražar K., Mihelič A., Mihalič R., Trebše R., Haring G., Jeras M., Zupan J. *In vitro* characterization of the human skeletal stem cell-like properties of primary bone-derived mesenchymal stem/stromal cells in patients with late and early hip osteoarthritis. *Life (Basel)*. 2022;12(6):899. doi: 10.3390/life12060899

51. Kohno Y., Mizuno M., Ozeki N., Katano H., Otabe K., Koga H., Matsumoto M., Kaneko H., Takazawa Y., Sekiya I. Comparison of mesenchymal stem cells obtained by suspended culture of synovium from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2018;19(1):78. doi: 10.1186/s12891-018-1998-6

52. Tang H.N., Xia Y., Yu Y., Wu R.X., Gao L.N., Chen F.M. Stem cells derived from “inflamed” and healthy periodontal ligament tissues and their sheet functionalities: a patient-matched comparison. *J. Clin. Periodontol.* 2016;43(1):72–84. doi: 10.1111/jcpe.12501

53. Минулина И.Р., Дмитриева Р.И., Анисимов С.В., Билибина А.А., Тарасова О.В., Пузанов М.В., Козлова С.Н., Сазонова Ю.В., Моторин Д.В., Стругов В.В., ... Шляхто Е.В. Функциональные свойства мезенхимных стволовых клеток жировой ткани больных сердечной не-

достаточностью и коморбидностями. *Бюл. ФЦСКЭ*. 2012;5:68–76.

Minullina I.R., Dmitrieva R.I., Anisimova S.V., Bilibina A.A., Tarasova O.V., Puzanov M.V., Kozlova S.N., Sazonova Yu.V., Motorin D.V., Strugov V.V., ... Shlyakhto E.V. Functional characteristics of fat tissue-derived mesenchymal stem cells in the patients with heart failure and co-morbidities. *Byulleten' Federal'nogo Tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii imeni Vladimira Andreyevicha Almazova = Bulletin of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Center*. 2012;5:68–76. [In Russian].

54. Redondo-Castro E., Cunningham C., Miller J., Martuscelli L., Aoulad-Ali S., Rothwell N.J., Kilty C.M., Allan S.M., Pinteaux E. Interleukin-1 primes human mesenchymal stem cells towards an anti-inflammatory and pro-trophic phenotype in vitro. *Stem Cell Res. Ther.* 2017;8(1):79. doi: 10.1186/s13287-017-0531-4

55. Matsumura E., Tsuji K., Komori K., Koga H., Sekiya I., Muneta T. Pretreatment with IL-1 β enhances proliferation and chondrogenic potential of synovium-derived mesenchymal stem cells. *Cytotherapy*. 2017;19(2):181–193. doi: 10.1016/j.jcyt.2016.11.004

56. Межевикина Л.М., Кашапова И.С. Влияние регуляторных белков LIF, FGF и IL-2 на пролиферацию мезенхимных стволовых клеток костного мозга крупного рогатого скота *in vitro*. *Вет., зоотехния и биотехнол.* 2017;(5):92–99.

Mezhevikina L.M., Kashapova I.S. The influence of regulatory proteins LIF, FGF and IL-2 on proliferation of mesenchymal stem cells from bone marrow of cattle *in vitro*. *Veterinariya, zootekhnika i biotekhnologiya = Veterinary, Zootechnics and Biotechnology*. 2017;(5):92–99. [In Russian].

57. Bastidas-Coral A.P., Hogervorst J.M.A., Forouzanfar T., Kleverlaan C.J., Koolwijk P., Klein-Nulend J., Bakker A.D. IL-6 counteracts the inhibitory effect of IL-4 on osteogenic differentiation of human adipose stem cells. *J. Cell Physiol.* 2019;234(11):20520–20532. doi: 10.1002/jcp.28652

58. Shen L., Zhang S., Zhang X., Zhang Y., Xie L., Jiang Y., Ma Y., Li G. Enhancing the ability of autophagy and proliferation of bone marrow mesenchymal stem cells by interleukin-8 through Akt-STAT3 pathway in hypoxic environment. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*. 2016;32(10):1422–1432. doi: 10.13345/j.cjb.160035

59. Wang S., Wang G., Zhang L., Li F., Liu K., Wang Y., Shi Y., Cao K. Interleukin-17 promotes nitric oxide-dependent expression of PD-L1 in mesenchymal stem cells. *Cell Biosci.* 2020;10:73. doi: 10.1186/s13578-020-00431-1

60. El-Zayadi A.A., Jones E.A., Churchman S.M., Baboolal T.G., Cuthbert R.J., El-Jawhari J.J., Badawy A.M., Alase A.A., El-Sherbiny Y.M., McGonagle D. Interleukin-22 drives the proliferation, migration and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells: a novel cytokine that could contribute to new

bone formation in spondyloarthropathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(3):488–493. doi: 10.1093/rheumatology/kew384

61. Liang Y., Idrees E., Szojka A.R.A., Andrews S.H.J., Kunze M., Mulet-Sierra A., Jomha N.M., Adesida A.B. Chondrogenic differentiation of synovial fluid mesenchymal stem cells on human meniscus-derived decellularized matrix requires exogenous growth factors. *Acta Biomater.* 2018;80:131–143. doi: 10.1016/j.actbio.2018.09.038

62. Wobma H.M., Tamargo M.A., Goeta S., Brown L.M., Duran-Struuck R., Vunjak-Novakovic G. The influence of hypoxia and IFN- γ on the proteome and metabolome of therapeutic mesenchymal stem cells. *Biomaterials*. 2018;167:226–234. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.03.027

63. Lykov A., Surovtseva M., Bondarenko N., Kim I., Taskaeva I., Bgatova N., Poveshchenko O. Erythropoietin and mesenchymal stem cells properties. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2020;10(5):6197–6207. doi: 10.33263/BRIAC105.61976207

64. de Araújo Farias V., Carrillo-Gálvez A.B., Martín F., Anderson P. TGF- β and mesenchymal stromal cells in regenerative medicine, autoimmunity and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018;43:25–37. doi: 10.1016/j.cytogfr.2018.06.002

65. Lv C., Zhang T., Li K., Gao K. Bone marrow mesenchymal stem cells improve spinal function of spinal cord injury in rats via TGF- β /Smads signaling pathway. *Exp. Ther. Med.* 2020;19(6):3657–3663. doi: 10.3892/etm.2020.8640

66. Yu F., Wu F., Li F., Liao X., Wang Y., Li X., Wang C., Shi Y., Ye L. Wnt7b-induced Sox11 functions enhance self-renewal and osteogenic commitment of bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2020;38(8):1020–1033. doi: 10.1002/stem.3192

67. Tian L., Xiao H., Li M., Wu X., Xie Y., Zhou J., Zhang X., Wang B. A novel Sprouty4-ERK1/2-Wnt/ β -catenin regulatory loop in marrow stromal progenitor cells controls osteogenic and adipogenic differentiation. *Metabolism*. 2020;105:154189. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154189

68. He Y., Zou L. Notch-1 inhibition reduces proliferation and promotes osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. *Exp. Ther. Med.* 2019;18(3):1884–1890. doi: 10.3892/etm.2019.7765

69. Wang T., Yan R.Q., Xu X.Y., Cao L.L., Liu J.Y., Zheng M.R., Li W.D. Effects of leukaemia inhibitory factor receptor on the early stage of osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal cells. *Folia Biol. (Praha)*. 2018;64(5-6):186–194.

70. Wang T., Yan R., Xu X., Yu H., Wu J., Yang Y., Li W. Effects of leukemia inhibitory factor receptor on the adipogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Mol. Med. Rep.* 2019;19(6):4719–4726. doi: 10.3892/mmr.2019.10140

71. Lorthongpanich C., Thumanu K., Tangkiettrakul K., Jiamvoraphong N., Laowtammathron C.,

Damkham N., U-Pratya Y., Issaragrisil S. YAP as a key regulator of adipo-osteogenic differentiation in human MSCs. *Stem Cell Res. Ther.* 2019;10(1):402. doi: 10.1186/s13287-019-1494-4

72. Zhang Q., Guo Y., Yu H., Tang Y., Yuan Y., Jiang Y., Chen H., Gong P., Xiang L. Receptor activity-modifying protein 1 regulates the phenotypic expression of BMSCs via the Hippo/Yap pathway. *J. Cell Physiol.* 2019;234(8):13969–13976. doi: 10.1002/jcp.28082

73. Al-Azab M., Wang B., Elkhider A., Walana W., Li W., Yuan B., Ye Y., Tang Y., Almoiliqy M., Adlat S., ... Li X. Indian Hedgehog regulates senescence in bone marrow-derived mesenchymal stem cell through modulation of ROS/mTOR/4EBP1, p70S6K1/2 pathway. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):5693–5715. doi: 10.18632/aging.102958

74. Krasina M.E., Kosheleva N.V., Lipina T.V., Karganov M.Yu., Medvedeva Yu.S., Lebedeva M.A., Zurina I.M., Saburina I.N. Regenerative potential of suspension and spheroids of multipotent mesenchymal stromal cells from human umbilical cord on the model of myocardial infarction in rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020;169(4):549–557. doi: 10.1007/s10517-020-04928-0

75. Лыков А.П., Кабаков А.В., Повешенко О.В., Бондаренко Н.А., Повешенко А.Ф., Казаков О.В., Никонорова Ю.В., Коненков В.И. Эффективность терапии клеточным продуктом острого инфаркта миокарда у крыс линии Wistar по данным биоэлектрической активности миокарда. *Международ. ж. прикл. и фундам. исслед.* 2014;(8-4):78–84.

Lykov A.P., Kabakov A.V., Poveshchenko O.V., Bondarenko N.A., Poveshchenko A.F., Kazakov O.V., Nikonorova Y.V., Konenkov V.I. Efficiency of therapy by the cellular product of the sharp myocardial infarction at rats of the Wistar line according to bioelectrical activity of the myocardium. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Basic Research*. 2014;(8-4):78–84. [In Russian].

76. Bobi J., Solanes N., Fernández-Jiménez R., Galán-Arriola C., Dantas A.P., Fernández-Friera L., Gálvez-Montón C., Rigol-Monzó E., Agüero J., Ramírez J., ... Rigol M. Intracoronary administration of allogeneic adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improves myocardial perfusion but not left ventricle function, in a translational model of acute myocardial infarction. *J. Am. Heart. Assoc.* 2017;6(5):e005771. doi: 10.1161/JAHA.117.005771

77. Pei Z., Zeng J., Song Y., Gao Y., Wu R., Chen Y., Li F., Li W., Zhou H., Yang Y. *In vivo* imaging to monitor differentiation and therapeutic effects of transplanted mesenchymal stem cells in myocardial infarction. *Sci. Rep.* 2017;7(1):6296. doi: 10.1038/s41598-017-06571-8

78. Bartolucci J., Verdugo F.J., González P.L., Larrea R.E., Abarzua E., Goset C., Rojo P., Palma I., Lam-

ich R., Pedreros P.A., ... Khoury M. Safety and efficacy of the intravenous infusion of umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with heart failure: a phase 1/2 randomized controlled trial (RIMECARD trial [Randomized clinical trial of intravenous infusion umbilical cord mesenchymal stem cells on cardiopathy]). *Circ. Res.* 2017;121(10):1192–1204. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310712

79. Lalu M.M., Mazzarello S., Zlepniig J., Dong Y.Y.R., Montroy J., McIntyre L., Devereaux P.J., Stewart D.J., David Mazer C., Barron C.C., McIsaac D.I., Fergusson D.A. Safety and efficacy of adult stem cell therapy for acute myocardial infarction and ischemic heart failure (SafeCell Heart): a systematic review and meta-analysis. *Stem Cells Transl. Med.* 2018;7(12):857–866. doi: 10.1002/sctm.18-0120

80. Повешенко О.В., Лыков А.П., Бондаренко Н.А., Ким И.И., Янкайте Е.В., Казаков О.В., Суровцева М.А., Бгатова Н.П., Карпенко А.А., Покушалов Е.А., Коненков В.И. Эффективность внутримышечного введения стволовых/прогениторных клеток в эксперименте на модели ишемии нижней конечности. *Ангиол. и сосуд. хирургия.* 2016;22(4):51–54.

Poveshchenko O.V., Lykov A.P., Bondarenko N.A., Kim I.I., Yankaite E.V., Kazakov O.V., Surovtseva M.A., Bgatova N.P., Karpenko A.A., Pokushalov E.A., Konenkov V.I. Efficacy of intramuscular administration of stem/progenitor cells in experiment on the model of lower limb ischaemia. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2016;22(4):51–54. [In Russian].

81. Kinnaird T., Stabile E., Burnett M.S., Shou M., Lee C.W., Barr S., Fuchs S., Epstein S.E. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. *Circulation*. 2004;109(12):1543–1549. doi: 10.1161/01.CIR.0000124062.31102.57

82. Капутин М.Ю., Бурнос С.Н. Применение стволовых клеток для лечения больных с критической ишемией нижних конечностей. *Вестн. хирургии.* 2015;174(1):103–108.

Kaputin M.Yu., Burnos S.N. The use of stem cells for the treatment of patients with critical lower limb ischemia. *Vestnik khirurgii imeni Ivana Ivanovicha Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery*. 2015;174(1):103–108. [In Russian].

83. Lu D., Jiang Y., Deng W., Zhang Y., Liang Z., Wu Q., Jiang X., Zhang L., Gao F., Cao Y., Chen B., Xue Y. Long-term outcomes of BMMSC compared with BMMNC for treatment of critical limb ischemia and foot ulcer in patients with diabetes. *Cell Transplant.* 2019;28(5):645–652. doi: 10.1177/0963689719835177

84. Miyamoto T., Muneta T., Tabuchi T., Matsumoto K., Saito H., Tsuji K., Sekiya I. Intradiscal transplantation of synovial mesenchymal stem cells prevents intervertebral disc degeneration through suppression of matrix metalloproteinase-related genes in

- nucleus pulposus cells in rabbits. *Arthritis Res. Ther.* 2010;12(6):R206. doi: 10.1186/ar3182
85. Lykov A.P., Bondarenko N.A., Poveshchenko O.V., Kim I.I., Surovtseva M.A., Sadykova Zh.B., Semin G.A., Zavyalov E.L., Krivoschapkin A.L., Kononov V.I. Treatment of degenerative process in intervertebral disc in Wistar rats with mesenchymal stem cells. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020;168(4):578–582. doi: 10.1007/s10517-020-04756-2
86. Blanco J.F., Villarón E.M., Pescador D., da Casa C., Gómez V., Redondo A.M., López-Villar O., López-Parra M., Muntión S., Sánchez-Guijo F. Autologous mesenchymal stromal cells embedded in tricalcium phosphate for posterolateral spinal fusion: results of a prospective phase I/II clinical trial with long-term follow-up. *Stem Cell Res. Ther.* 2019;10(1):63. doi: 10.1186/s13287-019-1166-4
87. García de Frutos A., González-Tartière P., Coll Bonet R., Ubierna Garcés M.T., Del Arco Churrua A., Rivas García A., Matamalas Adrover A., Saló Bru G., Velazquez J.J., Vila-Canet G., ... Càceres Palou E. Randomized clinical trial: expanded autologous bone marrow mesenchymal cells combined with allogeneic bone tissue, compared with autologous iliac crest graft in lumbar fusion surgery. *Spine J.* 2020;20(12):1899–1910. doi: 10.1016/j.spinee.2020.07.014
88. Lykov A.P., Bondarenko N.A., Poveshchenko O.V., Miller T.V., Poveshchenko A.F., Surovtseva M.A., Bgatova N.P., Kononov V.I. Prospect of using cell product for the therapy of skin defects in diabetes mellitus. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017;164(2):266–268. doi: 10.1007/s10517-017-3970-0
89. Imam R.A., Rizk A.A. Efficacy of erythropoietin-pretreated mesenchymal stem cells in murine burn wound healing: possible in vivo transdifferentiation into keratinocytes. *Folia Morphol. (Warsz).* 2019;78(4):798–808. doi: 10.5603/FM.a2019.0038
90. Caliari-Oliveira C., Yaochite J.N., Ramalho L.N., Palma P.V., Carlos D., Cunha Fde Q., de Souza D.A., Frade M.A., Covas D.T., Malmegrim K.C., Oliveira M.C., Voltarelli J.C. Xenogeneic mesenchymal stromal cells improve wound healing and modulate the immune response in an extensive burn model. *Cell Transplant.* 2016;25(2):201–215. doi: 10.3727/096368915X688128
91. Lopes L., Setia O., Aurshina A., Liu S., Hu H., Isaji T., Liu H., Wang T., Ono S., Guo X., Yatsula B., Guo J., Gu Y., Navarro T., Dardik A. Stem cell therapy for diabetic foot ulcers: a review of preclinical and clinical research. *Stem Cell Res. Ther.* 2018;9(1):188. doi: 10.1186/s13287-018-0938-6
92. Fouad H., Sabry D., Elsetohy K., Fathy N. Therapeutic efficacy of amniotic membrane stem cells and adipose tissue stem cells in rats with chemically induced ovarian failure. *J. Adv. Res.* 2016;7(2):233–241. doi: 10.1016/j.jare.2015.05.002
93. Wang L.L., Yu Y., Guan H.B., Qiao C. Effect of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in a rat model of preeclampsia. *Reprod. Sci.* 2016;23(8):1058–1070. doi: 10.1177/1933719116630417
94. Lykov A.P., Poveshchenko O.V., Surovtseva M.A., Kim I.I., Bgatova N.P. Therapeutic potential of biomedical cell product in DSS-induced inflammation in the small intestine of C57Bl/6 mice. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018;165(4):576–580. doi: 10.1007/s10517-018-4216-5
95. Miyamoto S., Ohnishi S., Onishi R., Tsuchiya I., Hosono H., Katsurada T., Yamahara K., Takeda H., Sakamoto N. Therapeutic effects of human amnion-derived mesenchymal stem cell transplantation and conditioned medium enema in rats with trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Am. J. Transl. Res.* 2017;9(3):940–952.
96. Wang R., Yuan W., Zhao Q., Song P., Yue J., Lin S.D., Zhao T.B. An experimental study of preventing and treating acute radioactive enteritis with human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2013;6(12):968–971. doi: 10.1016/S1995-7645(13)60173-X
97. Sherman A.B., Gilger B.C., Berglund A.K., Schnabel L.V. Effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and stem cell supernatant on equine corneal wound healing *in vitro*. *Stem Cell Res. Ther.* 2017;8(1):120. doi: 10.1186/s13287-017-0577-3
98. Carter K., Lee H.J., Na K.S., Fernandes-Cunha G.M., Blanco I.J., Djalilian A., Myung D. Characterizing the impact of 2D and 3D culture conditions on the therapeutic effects of human mesenchymal stem cell secretome on corneal wound healing *in vitro* and *ex vivo*. *Acta Biomater.* 2019;99:247–257. doi: 10.1016/j.actbio.2019.09.022
99. Limoli P.G., Vingolo E.M., Limoli C., Nebbio M. Antioxidant and biological properties of mesenchymal cells used for therapy in retinitis pigmentosa. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(10):983. doi: 10.3390/antiox9100983
100. Oliva J. Therapeutic properties of mesenchymal stem cell on organ ischemia-reperfusion injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(21):5511. doi: 10.3390/ijms20215511
101. Archambault J., Moreira A., McDaniel D., Winter L., Sun L., Hornsby P. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells for hypoxic ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189895. doi: 10.1371/journal.pone.0189895
102. Jafarzadeh Bejargafshe M., Hedayati M., Zahabiasli S., Tahmasbpour E., Rahmanzadeh S., Nejad-Moghaddam A. Safety and efficacy of stem cell therapy for treatment of neural damage in patients with multiple sclerosis. *Stem. Cell Investig.* 2019;6:44. doi: 10.21037/sci.2019.10.06
103. Gutiérrez-Fernández M., Rodríguez-Frutos B., Ramos-Cejudo J., Teresa Vallejo-Cremades M., Fuentes B., Cerdán S., Díez-Tejedor E. Effects of intravenous

administration of allogeneic bone marrow- and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on functional recovery and brain repair markers in experimental ischemic stroke. *Stem Cell Res. Ther.* 2013;4(1):11. doi: 10.1186/scrt159

104. Рудаков В.С., Деев Р.В., Губарев К.К., Астрелина Т.А., Еремин И.И., Жгутов Ю.А., Онницев Е.И., Мавликеев М.О., Титова А.А., Восканян С.Э. Влияние трансплантации аллогенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга на регенерацию печени после обширной резекции в эксперименте. *Гены и клетки.* 2018;13(2):83–88. doi: 10.23868/201808025

Rudakov V.S., Deev R.V., Gubarev K.K., Astrelina T.A., Eremin I.I., Zhgutov Yu.A., Onnitsev E.I., Mavlikeev M.O., Titova A.A., Voskanyan S.E. Effect of transplantation of allogeneic multipotent mesenchymal bone marrow stromal cells on regeneration of liver after extended hepatectomy (experimental study). *Geny i kletki = Genes and Cells.* 2018;13(2):83–88. [In Russian]. doi: 10.23868/201808025

105. Yang X., Meng Y., Han Z., Ye F., Wei L., Zong C. Mesenchymal stem cell therapy for liver disease: full of chances and challenges. *Cell Biosci.* 2020;10:123. doi: 10.1186/s13578-020-00480-6

106. Cao Z., Zhang G., Wang F., Liu H., Liu L., Han Y., Zhang J., Yuan J. Protective effects of mesenchymal stem cells with CXCR4 up-regulation in a rat renal transplantation model. *PLoS One.* 2013;8(12):e82949. doi: 10.1371/journal.pone.0082949

107. Hostettler K.E., Gazdhar A., Khan P., Savic S., Tamo L., Lardinois D., Roth M., Tamm M., Geiser T. Multipotent mesenchymal stem cells in lung fibrosis. *PLoS One.* 2017;12(8):e0181946. doi: 10.1371/journal.pone.0181946

108. Tsai P.J., Wang H.S., Shyr Y.M., Weng Z.C., Tai L.C., Shyu J.F., Chen T.H. Transplantation of insulin-producing cells from umbilical cord mesenchymal stem cells for the treatment of streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Biomed. Sci.* 2012;19(1):47. doi: 10.1186/1423-0127-19-47

109. Pochon C., Notarantonio A.B., Laroye C., Reppel L., Bensoussan D., Bertrand A., Rubio M.T., d'Aveni M. Wharton's jelly-derived stromal cells and their cell therapy applications in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J. Cell. Mol. Med.* 2022;26(5):1339–1350. doi: 10.1111/jcmm.17105

110. Nachmias B., Zimran E., Avni B. Mesenchymal stroma/stem cells: Haematologists' friend or foe? *Br. J. Haematol.* 2022;199(2):175–189. doi: 10.1111/bjh.18292

111. Zhao L., Chen S., Yang P., Cao H., Li L. The role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment of graft-versus-host disease. *Stem Cell Res. Ther.* 2019;10(1):182. doi: 10.1186/s13287-019-1287-9

112. Ringdén O., Moll G., Gustafsson B., Sadeghi B. Mesenchymal stromal cells for enhancing he-

matopoietic engraftment and treatment of graft-versus-host disease, hemorrhages and acute respiratory distress syndrome. *Front. Immunol.* 2022;13:839844. doi: 10.3389/fimmu.2022.839844

113. Nagoba B., Gavkare A., Rayate A., Mumbre S. Positive aspects, negative aspects and challenges associated with stem cell therapy for COVID-19: a mini-review. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 2022;17(8):720–726. doi: 10.2174/1574888X16666211102092039

114. Kavianpour M., Saleh M., Verdi J. The role of mesenchymal stromal cells in immune modulation of COVID-19: focus on cytokine storm. *Stem Cell Res. Ther.* 2020;11(1):404. doi: 10.1186/s13287-020-01849-7

115. Wang Q., Li T., Wu W., Ding G. Interplay between mesenchymal stem cell and tumor and potential application. *Hum. Cell.* 2020;33(3):444–458. doi: 10.1007/s13577-020-00369-z

116. Zhao M., Sachs P.C., Wang X., Dumur C.I., Idowu M.O., Robila V., Francis M.P., Ware J., Beckman M., Rizki A., Holt S.E., Elmore L.W. Mesenchymal stem cells in mammary adipose tissue stimulate progression of breast cancer resembling the basal-type. *Cancer Biol. Ther.* 2012;13(9):782–792. doi: 10.4161/cbt.20561

117. Shahab-Osterloh S., Witte F., Hoffmann A., Winkel A., Laggies S., Neumann B., Seiffart V., Lindenmaier W., Gruber A.D., Ringe J., ... Gross G. Mesenchymal stem cell-dependent formation of heterotopic tendon-bone insertions (osteotendinous junctions). *Stem Cells.* 2010;28(9):1590–1601. doi: 10.1002/stem.487

118. Petrou P., Kassis I., Levin N., Paul F., Backner Y., Benoliel T., Oertel F.C., Scheel M., Hallimi M., Yaghmour N., ... Karussis D. Beneficial effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation in active progressive multiple sclerosis. *Brain.* 2020;143(12):3574–3588. doi: 10.1093/brain/awaa333

119. Shoukrie S.I., Venugopal S., Dhanoa R.K., Selvaraj R., Selvamani T.Y., Zahra A., Malla J., Hamouda R.K., Hamid P.F. Safety and efficacy of injecting mesenchymal stem cells into a human knee joint to treat osteoarthritis: a systematic review. *Cureus.* 2022;14(5):e24823. doi: 10.7759/cureus.24823

120. Shu P., Sun D.L., Shu Z.X., Tian S., Pan Q., Wen C., Xi J.Y., Ye S.N. Therapeutic applications of genes and gene-engineered mesenchymal stem cells for femoral head necrosis. *Hum. Gene Ther.* 2020;31(5-6):286–296. doi: 10.1089/hum.2019.306

121. Hu C., Li L. Preconditioning influences mesenchymal stem cell properties in vitro and in vivo. *J. Cell Mol. Med.* 2018;22(3):1428–1442. doi: 10.1111/jcmm.13492

122. Rafat A., Mohammadi Roushandeh A., Alizadeh A., Hashemi-Firouzi N., Golipour Z. Comparison of the melatonin preconditioning efficacy between bone marrow and adipose-derived mesenchymal stem cells. *Cell J.* 201;20(4):450–458. doi: 10.22074/cellj.2019.5507

123. Entrena A., Varas A., Vázquez M., Melen G.J., Fernández-Sevilla L.M., García-Castro J., Ramírez M., Zapata A.G., Vicente Á. Mesenchymal stem cells derived from low risk acute lymphoblastic leukemia patients promote NK cell antitumor activity. *Cancer Lett.* 201;363(2):156–165. doi: 10.1016/j.canlet.2015.04.012
124. Vatsa P., Negi R., Ansari U.A., Khanna V.K., Pant A.B. Insights of extracellular vesicles of mesenchymal stem cells: a prospective cell-free regenerative medicine for neurodegenerative disorders. *Mol. Neurobiol.* 2022;59(1):459–474. doi: 10.1007/s12035-021-02603-7
125. Tang H., Luo H., Zhang Z., Yang D. Mesenchymal Stem Cell-Derived Apoptotic Bodies: Biological Functions and Therapeutic Potential. *Cells.* 2022;11(23):3879. doi: 10.3390/cells11233879
126. Batsali A.K. Georgopoulou A., Mavroudi I., Matheakakis A., Pontikoglou C.G., Papadaki H.A. The role of bone marrow mesenchymal stem cell derived extracellular vesicles (MSC-EVs) in normal and abnormal hematopoiesis and their therapeutic potential. *J. Clin. Med.* 2020;9(3):856. doi: 10.3390/jcm9030856
127. Mendt M., Rezvani K., Shpall E. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for clinical use. *Bone Marrow Transplant.* 201954(Suppl 2):789–792. doi: 10.1038/s41409-019-0616-z
128. Hu C., Zhao L., Zhang L. Bao Q., Li L. Mesenchymal stem cell-based cell-free strategies: safe and effective treatments for liver injury. *Stem Cell Res. Ther.* 2020;11(1):377. doi: 10.1186/s13287-020-01895-1

Сведения об авторе:

Лыков Александр Петрович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru

Information about the author:

Alexander P. Lykov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4897-8676, e-mail: aplykov2@mail.ru

Поступила в редакцию 15.10.2022

После доработки 16.01.2023

Принята к публикации 08.02.2023

Received 15.10.2022

Revision received 16.01.2023

Accepted 08.02.2023