

УДК 611.018.21:612.014.467:616.03.93

АКТИВАЦИЯ ЭНДОГЕННЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КАК ПОДХОД К РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ

© 2023 г. О. В. Паюшина¹, *, Д. А. Цомартова¹, Е. В. Черешнева¹, М. Ю. Иванова¹,
Т. А. Ломановская¹, М. С. Павлова¹, С. Л. Кузнецов¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России,
Москва, 119991 Россия

*E-mail: payushina@mail.ru

Поступила в редакцию 16.09.2022 г.

После доработки 16.09.2022 г.

Принята к публикации 31.10.2022 г.

Мезенхимные стромальные клетки (МСК), оказывающие комплексное прорегенеративное влияние на поврежденные ткани, представляют собой перспективный ресурс для клеточной терапии широкого спектра заболеваний. Однако трансплантация пациенту аутологичных или донорских МСК сопряжена с рядом проблем, таких как вариабельность свойств клеток в зависимости от источника и условий культивирования, снижение их терапевтического потенциала и вероятность приобретения иммуногенности либо туморогенности в ходе экспансии *in vitro*, инвазивность процедуры выделения. Одним из способов избежать этих проблем может служить воздействие на эндогенные МСК путем стимуляции их направленной миграции в тканевые дефекты без необходимости извлечения из организма, размножения *in vitro* и обратного введения пациенту. В настоящем обзоре рассмотрены подходы к активации мобилизации МСК из тканевых ниш и (или) стимуляции их миграции в целевую область, которые могут рассматриваться в качестве более безопасной, а возможно, и более эффективной альтернативы трансплантации МСК.

Ключевые слова: мезенхимные стромальные клетки, регенеративная медицина, мобилизация, миграция, хемоаттрактанты

DOI: 10.31857/S0041377123020062, **EDN:** LWRDIV

Мезенхимные стромальные клетки (МСК), способные к дифференцировке в клеточные компоненты тканей мезенхимного происхождения и продукции разнообразных биологически активных веществ, играют важнейшую роль в регенерации различных тканей и органов и представляют собой один из наиболее перспективных ресурсов для клеточной терапии широкого спектра заболеваний. Способность МСК стимулировать выживание и пролиферацию клеток поврежденной ткани, усиливать ангиогенез, подавлять избыточное воспаление и развитие фиброза, а в некоторых случаях и непосредственно замещать утраченные клетки, дифференцируясь в соответствующем направлении, позволяет с успехом использовать их для лечения многих патологических состояний (Uder et al., 2018; Andrzejewska et al., 2019). В частности, в клинических испытаниях получены обнадеживающие результаты введения донорских или аутологичных МСК пациентам с нейродегенеративными и аутоиммунными заболеваниями, реакцией “трансплантат против хо-

зяина”, инфарктом миокарда, воспалительными заболеваниями кишечника, респираторными заболеваниями, включая COVID-19, и рядом других патологий (Uder et al., 2018; Levy et al., 2020; Zhou et al., 2021).

Однако клиническое использование МСК сопряжено с рядом трудностей и ограничений, из-за которых терапевтическая эффективность их трансплантации во многих случаях оказывается ниже ожидаемой. Серьезную проблему представляет вариабельность свойств МСК в зависимости от их тканевого источника, индивидуальных характеристик донора, методов выделения и условий культивирования (Levy et al., 2020; Zhou et al., 2021). Как правило, получение достаточного для трансплантации числа клеток требует их размножения в культуре, которое может снижать их терапевтический потенциал вследствие клеточного старения (Zhou et al., 2021). Жизнеспособность и прорегенеративные свойства МСК могут снижаться также при криоконсервации клеточных культур и их последующем оттаивании (Levy et al., 2020) или при прохождении через инъекционную иглу в процессе введения пациенту (Lang et al., 2017). Несмотря на низкую иммуногенность МСК, при использовании аллогенных клеток она может повыситься под влия-

Принятые сокращения. КСФ — колониестимулирующий фактор; Г-КСФ и ГМ-КСФ — соответственно гранулоцитарный и гранулоцитарно-макрофагальный КСФ.

нием провоспалительных факторов реципиента, что приведет к отторжению трансплантированных клеток иммунной системой (Zhou et al., 2021). Более того, экспансия МСК в культуре способна не только снизить их терапевтическую эффективность, но и создать определенные риски для пациента.

Так, было показано, что в процессе культивирования *in vitro* МСК приобретают прокоагулянтную активность вследствие экспрессии ими тканевого фактора, который при последующем системном введении клеток взаимодействует с факторами свертывания крови реципиента, что может привести к тромбоэмболии (Tatsumi et al., 2013). Не исключена и спонтанная трансформация культивируемых МСК с приобретением ими туморогенности (Pan et al., 2014). И, наконец, к недостаткам использования МСК можно добавить инвазивность процедур их получения из наиболее клинически значимых источников, таких как костный мозг и жировая ткань.

В настоящем обзоре рассмотрено использование присущей МСК тропности к тканевым дефектам как один из способов избежать этих проблем. МСК практически повсеместно распространены по организму, локализуясь в различных органах по ходу кровеносных сосудов, в положении перicyтов или адвентициальных клеток (Gomez-Salazar et al., 2020). При повреждении тканей они способны выходить в кровоток и направленно мигрировать в область дефекта для участия в регенеративном процессе путем регуляторного влияния на резидентные клетки (Fujita R. et al., 2015; Lin et al., 2017). Способность МСК находить и восстанавливать поврежденные ткани дает основания для разработки методов регенеративной медицины с использованием эндогенных клеток, без необходимости их извлечения из организма, размножения *in vitro* и обратного введения пациенту. Такой подход, предполагающий активацию мобилизации МСК из тканевых ниш и (или) стимуляцию их миграции в целевую область, позволяет обойти многие вышеперечисленные трудности и может рассматриваться в качестве более безопасной, а возможно, и более эффективной альтернативы трансплантации МСК.

МОБИЛИЗАЦИЯ МСК В КРОВОТОК

Имеющиеся в литературе данные о присутствии МСК в периферической крови здорового организма неоднозначны. Так, одни авторы обнаруживают в кровотоке человека клетки с характеристиками МСК (Mansilla et al., 2006; Wiegner et al., 2018; Lin et al., 2019), тогда как другие сообщают об их крайней малочисленности (Kuznetsov et al., 2007; Churchman et al., 2020) или полном отсутствии (Bui et al., 2010; Hoogduijn et al., 2014). Аналогичные разноречивые данные получены и для животных, таких как лошади (Koerner et al., 2006; Spaas et al., 2013) и свиньи (Heino et al., 2012; Calle et al., 2018). Возможно, эти противоречия связаны с неоди-

наковыми методами оценки содержания МСК либо с индивидуальными различиями.

Известно, в частности, что у пожилых людей численность циркулирующих МСК меньше, чем у молодых (Iso et al., 2012). Повреждение различных тканей и органов во многих случаях сопровождается появлением в периферической крови значительного числа МСК, что может свидетельствовать об их мобилизации из тканевых ниш для последующей миграции в зону поражения. Появление или повышение содержания циркулирующих МСК отмечено у пациентов с дыхательной недостаточностью, подвергающихся экстракорпоральной мембранной оксигенации (Bui et al., 2010; Patry et al., 2020), с ожогами кожи (Mansilla et al., 2006), раковыми опухолями (van der Velden et al., 2018), множественным склерозом (Emamnejad et al., 2019), заболеваниями сердца (Iso et al., 2012; Marketou et al., 2015), повреждениями костей (Hoogduijn et al., 2014; Churchman et al., 2020). Выход МСК в кровоток был показан и в экспериментах на животных — на модели повреждения роговицы у мышей (Lan et al., 2012), а также хронической гипоксии (Rochefort et al., 2006) и разрыва передней крестообразной связки (Maerz et al., 2017) у крыс. В то же время у людей с заболеваниями печени, легких и отторжением трансплантированного сердца появления МСК в крови обнаружено не было (Hoogduijn et al., 2014). Более того, некоторые авторы сообщают о снижении численности циркулирующих МСК у пациентов с отравлением сернистым ипритом (Ghazanfari et al., 2019) и множественными травмами (Wiegner et al., 2018), хотя подобные изменения могут отражать не подавление мобилизации МСК, а их усиленную миграцию в область повреждения.

Таким образом, выход МСК в кровоток, спонтанный или индуцированный повреждением тканей, в принципе возможен, хотя и не всегда бывает достаточно эффективен. С учетом неоднократно показанной способности циркулирующих МСК к миграции в зону дефекта под влиянием выделяемых поврежденной тканью хемоаттрактантов (Fujita R. et al., 2015; Inuma et al., 2015; Jin et al., 2018) стимуляция их мобилизации в периферическую кровь может быть использована для усиления регенеративного процесса.

Повреждение тканей сопровождается выбросом в кровь различных цитокинов, хемокинов и прочих регуляторных молекул, в том числе гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) (Struzyna et al., 1995; Bradley et al., 2017), субстанции Р (Hong et al., 2009; Lan et al., 2012), трансформирующего фактора роста β (TGF- β) (Wan et al., 2012), фактора стромального происхождения-1 (SDF-1) (Lan et al., 2012; Patry et al., 2018; Emamnejad et al., 2019), фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) (Hong et al., 2009; Patry et al., 2018). Все эти вещества способны воздействовать на находящиеся в тканевых нишах МСК, регулируя их выход в кровоток.

Так, SDF-1, иначе называемый хемокином CXCL12, экспрессируется микроокружением костного мозга и других тканей, и его связывание с рецептором CXCR4 на поверхности МСК способствует удержанию последних в ткани. Мобилизации МСК в кровь можно достичь с помощью фармакологического агента AMD3100 (периксафора), который, являясь антагонистом CXCR4, обратимо блокирует взаимодействие клеток с SDF-1, что приводит к их выходу из ниши (Liu et al., 2018). В то же время циркулирующий SDF-1, высвобождающийся из поврежденных тканей, является хемотактическим стимулом для МСК и, вероятно, привлекает их в кровотоки. В частности, имеются данные, что мобилизация МСК в кровь при повреждении роговицы (Lan et al., 2012) и множественном склерозе (Emamnejad et al., 2019) сопровождается повышением уровня SDF-1 в сыворотке.

Известно, что содержание МСК в крови повышается в ответ на гипоксию, и этот эффект опосредован фактором, индуцируемым гипоксией (HIF-1), который активирует экспрессию гена *CXCL12*, кодирующего SDF-1 (Liu et al., 2011). По-видимому, с влиянием на ось SDF-1/CXCR4 связан также эффект Г-КСФ, способность которого вызывать выход МСК в кровь была неоднократно продемонстрирована в экспериментах (Deng et al., 2011; Garcia et al., 2015; Wu et al., 2017), а также гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), обладающего еще более высокой по сравнению с Г-КСФ способностью мобилизовать МСК из костного мозга в кровь (Kim et al., 2018a). В экспериментах *in vitro* было показано, что нокаут гена *CXCR4* в МСК отменяет индуцированную обоими факторами миграцию этих клеток (Kim et al., 2018a).

Выход МСК в кровь может быть вызван и субстанцией Р, индуцирующей их хемотактическую миграцию посредством активации сигнальных путей киназ ERK и Akt (Dubon, Park, 2016). Внутривенное введение этого вещества экспериментальным животным является достаточным для мобилизации МСК (Hong et al., 2009). К аналогичному результату приводит и введение в кровь TGF- β (Wan et al., 2012), эффект которого опосредован теми же сигнальными путями и межклеточными взаимодействиями через N-кадгерин (Dubon et al., 2018). В экспериментах по анализу индуцированной SDF-1, субстанцией Р и TGF- β миграции МСК *in vitro* был показан сложный характер взаимодействия между этими хемотактическими стимулами. Так, все три вещества стимулировали миграцию МСК, однако предварительная обработка клеток субстанцией Р подавляла их ответ на TGF- β . При этом предобработка TGF- β снижала последующий ответ на SDF-1, но не на субстанцию Р. Молекулярные механизмы, лежащие в основе этих взаимодействий, не вполне ясны и требуют дальнейшего изучения (Nam et al., 2020).

Вероятно, в мобилизации МСК играет роль и VEGF. Показано, что инъекция этого фактора подопытным крысам с последующим введением им AMD3100 позволяет значительно повысить содержание клеток с характеристиками МСК в периферической крови (Meeson et al., 2019). Предполагается, что мобилизующий эффект гипоксии отчасти также связан с усилением продукции VEGF, стимулирующего образование в костном мозге синусоидных капилляров и тем самым облегчающего выход клеток в кровотоки (Liu et al., 2011).

Таким образом, введение в организм вышеупомянутых факторов, стимуляция их продукции тканями пациента или воздействие на активируемые ими сигнальные пути могут рассматриваться как способы активации регенеративного потенциала эндогенных МСК за счет их выхода из тканевых ниш в периферическую кровь с вероятной последующей миграцией в поврежденный орган. В частности, отмечено повышение содержания МСК в крови больных, получавших паратгормон для лечения постменопаузального остеопороза (Tang et al., 2019), который, как ранее было показано в экспериментах по трансплантации животным экзогенных МСК, способен индуцировать экспрессию как SDF-1 клетками поврежденной костной ткани, так и его рецептора CXCR4 на МСК (Sheyn et al., 2016). Эффективным подходом оказалось сочетание блокирования CXCR4 с помощью AMD3100 с введением в организм Г-КСФ (Chen et al., 2021) или инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1), стимулирующего пролиферацию МСК и тем самым повышающего их численность в крови после мобилизации (Kumar, Ponnazhagan, 2012). Средства, имитирующие гипоксию, также могут быть использованы для стимуляции выхода МСК в кровотоки.

Так, в экспериментах на лабораторных грызунах с этой целью были успешно использованы хлорид кобальта в сочетании с AMD3100 (Liu et al., 2018) и ингибитор пролигидроксикасы диметилскаллаглин (Ge et al., 2016). Интересно, что подобного эффекта удастся добиться и противоположным путем — с помощью гипербарической оксигенации, предположительно за счет усиления продукции NO, изменения состояния микроокружения или прямого митогенного влияния кислорода на МСК (Dhar et al., 2012). Еще один подход к мобилизации МСК — воздействие на липидные медиаторы, например, блокирование рецептора сфингозин-1-фосфата (Selma et al., 2018) или системная активация β 3-адренорецепторов, изменяющая профиль эндоканнабиноидов и N-ацетилэтанолamines в костном мозге (Fellous et al., 2020). Для повышения содержания МСК в периферической крови могут быть также использованы биологически активные вещества растительного происхождения (Furumoto et al., 2014; Fujita K. et al., 2015) или физические методы, такие как электроакупунктура (Liu et al. 2016; Vieira et al., 2021).

Результаты экспериментов на животных свидетельствуют о перспективности мобилизации МСК в периферическую кровь как способа лечения заболеваний различных органов и систем. В частности, было установлено, что стимуляция выхода МСК в кровоток защищает почки от токсического поражения цисплатином (Chen et al., 2021), улучшает заживление ран при сахарном диабете (Furumoto et al., 2014) и переломов костей (Kumar, Ponnazhagan, 2012; Mee-son et al., 2019). Способность мобилизованных из костного мозга в кровь эндогенных МСК усиливать образование костной ткани была также продемонстрирована на экспериментальных моделях дефектов черепа критического размера (Selma et al., 2018) и спондилолиза позвоночника (Fellous et al., 2020). На модели болезни Альцгеймера у мышей показано, что мобилизованные МСК мигрируют в мозг и участвуют в нейрогенезе, замещая погибшие нейроны (Wu et al., 2017). В другом исследовании было отмечено улучшение неврологических функций и усиление ангиогенеза в зоне поражения после введения крысам с ишемическим инсультом Г-КСФ, причем результат был сопоставим с таковым при трансплантации экзогенных МСК (Balseanu et al., 2014). Вероятно, имеющиеся данные о благотворном влиянии субстанции Р на заживление химических ожогов роговицы (Hong et al., 2009) и состояние мышей с ревматоидным артритом (Hong, Son, 2014), а также о повышении минеральной плотности костной ткани у пациентов с остеопорозом после лечения паратгормоном (Tang et al., 2019) тоже можно связать со способностью этих веществ стимулировать мобилизацию МСК в кровоток, хотя не исключены и иные механизмы наблюдаемых терапевтических эффектов.

ПРИВЛЕЧЕНИЕ МСК В ОБЛАСТЬ ПОРАЖЕНИЯ

О способности циркулирующих МСК к направленной миграции в область тканевого дефекта свидетельствуют результаты не только экспериментов по системному введению меченых МСК животным с экспериментальными моделями различных патологических состояний (Zhang et al., 2011; Hu et al., 2013; Maerz et al., 2017; Oh et al., 2018; Li et al., 2021), но и анализа присутствия МСК в крови и эндокардиальных биоптатах пациентов с воспалительной кардиомиопатией (Schmidt-Lucke et al., 2015). В последнем случае было показано значительное снижение численности циркулирующих МСК на выходе из сердца, коррелирующее с выраженностью воспаления сердечной мышцы и содержанием МСК в биоптатах.

Механизмы трансэндотелиальной миграции МСК в целом сходны с известными для лейкоцитов и включают последовательные стадии задержки клетки в сосуде, активации хемокинами, прочной адгезии к эндотелию и проникновения сквозь стенку сосуда (Nitzsche et al., 2017). В то же время процесс прохож-

дения МСК через стенку сосуда более длителен по сравнению с диапедезом лейкоцитов, не предваряется существенной латеральной миграцией и может происходить как непосредственно сквозь эндотелиальные клетки, так и по щелям между ними (Teo et al., 2012). Есть данные, что задержка МСК в сосуде может быть опосредована взаимодействием их мембранных молекул, таких как галектин-1 или CD24, с Р-селектином на поверхности эндотелиальных клеток, а прочная адгезия – интегрином CD49d ($\alpha 4\beta 1$), который связывается с молекулой адгезии сосудистых клеток VCAM-1 на эндотелии (Ullah et al., 2019).

Показана также важная роль фукозилированной формы CD44, взаимодействующей с Е-селектином на эндотелии, в обеспечении первой стадии выхода МСК из сосуда, а именно их роллинга вдоль его внутренней поверхности. Временная индукция экспрессии этой молекулы на МСК была достаточна для хоминга внутривенно введенных клеток в костный мозг (Sackstein et al., 2008). Впрочем, учитывая органо- и тканеспецифичность фенотипа эндотелиальных клеток, можно предположить, что МСК используют неодинаковые молекулы адгезии для выхода из сосудов в различных органах (Khaldooyanidi, 2008). И, наконец, следует отметить, что на завершающем этапе трансэндотелиальной миграции, а именно при преодолении базальной мембраны, ключевую роль играют продуцируемые МСК матриксные металлопротеиназы (ММР), в частности, ММР-2, МТ1-ММР и ММР-9, экспрессия которых усиливается под влиянием провоспалительных цитокинов TGF- $\beta 1$, интерлейкина (ИЛ)-1 β и фактора некроза опухолей TNF- α (Ries et al., 2007). При этом воспалительное микроокружение поврежденной ткани может стимулировать миграцию МСК и другими способами. Так, для провоспалительного цитокина ИЛ-17 показана способность усиливать адгезию МСК к эндотелию через индукцию экспрессии активатора плазминогена урокиназного типа, без влияния на ММР (Krstić et al., 2015).

Основным хемоаттрактантом для МСК служит SDF-1, содержание которого при повреждении различных тканей повышается не только в крови, но и в области дефекта (Lan et al., 2012; Hu et al., 2013; Iinuma et al., 2015; Schmidt-Lucke et al., 2015; Maerz et al., 2017; Jin et al., 2018). По некоторым данным, он стимулирует продукцию эндотелиальными клетками фактора роста тромбоцитарного происхождения (PDGF), в результате чего активируются сигнальные пути PDGFRA/PI3K/Akt, PDGFRA/MAPK/Grb2 и PDGFRA/Jak2/Stat, направляющие трансэндотелиальную миграцию МСК (Popielarczyk et al., 2019). Известны и другие хемотактические стимулы, привлекающие МСК в патологически измененные ткани. Так, их миграция в опухоли направляется хемоаттрактантным белком для моноцитов (MCP)-1, секретируемым опухолевыми клетками (Dwyer et al., 2007; Bayo et al., 2016; Pavon et al., 2018). Этот же белок, известный также под названием CCL-2, опо-

средует миграцию МСК в область костной ткани при заживлении переломов (Ishikawa et al., 2014) и у животных с индуцированным эктопическим остеогенезом (Wang et al., 2018), а также в сердце при дилатационной кардиомиопатии (Guo et al., 2013). Судя по результатам исследований на экспериментальных моделях *in vivo*, факторами хоминга МСК в поврежденные ткани могут быть также MCP-3/CCL7 (Schenk et al., 2007), воспалительный белок макрофагов 1 α (MIP-1 α /CCL3) (Wang et al., 2018), вторичный хемокин лимфоидной ткани (SLC/CCL21) (Sasaki et al., 2008), TGF- β (Deng et al., 2017), а в экспериментах *in vitro* было показано, что хемоаттрактантами для МСК являются и многие другие цитокины, хемокины и факторы роста, в частности костные морфогенетические белки (BMP-2, -4 и -7), фактор роста эпидермиса (EGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF), IGF-1 и -2, фракталкин, ИЛ-8 и прочие (Vanden Berg-Foels, 2014).

Очевидно, мобилизация МСК в кровь и привлечение в поврежденную ткань представляют собой этапы единого процесса их направленной миграции, поэтому терапевтического эффекта можно достичь не только стимулируя выход МСК из тканевых ниш, но и воздействуя на целевую область. Так, в экспериментах на животных был отмечен усиленный хоминг МСК в поврежденные сердце (Sasaki et al., 2007) и легкие (Hannoush et al., 2011) после локальной инъекции SDF-1, а также в область хрящевого дефекта после введения в нее FGF-2 (Chuma et al., 2004).

Активно развивается такой подход, как имплантация в поврежденную область различных носителей, обеспечивающих постепенное выделение заключенных в них цитокинов или хемокинов. Это позволяет в течение длительного времени поддерживать высокую локальную концентрацию хемоаттрактантов, способствуя тем самым эффективной миграции МСК. В частности, было показано, что инъекция в поврежденный межпозвоноковый диск гидрогеля на основе гиалуроновой кислоты, содержащего SDF-1, повышает число мигрирующих в эту область МСК в большей степени, чем инъекция одного SDF-1 (Pereira et al., 2014). Привлечение МСК в тканевые дефекты у экспериментальных животных удавалось также усилить с помощью гидрогелей различного состава, содержащих TGF- β (Lee et al., 2010) или субстанцию Р (Kim et al., 2016; 2018b). Дальнейшее повышение эффективности доставки хемоаттрактантов может быть достигнуто путем их включения в состав наночастиц, суспендированных в гидрогеле (Mi et al., 2017; Fan et al., 2020). Кроме того, хемоаттрактанты могут быть заключены в скаффолды с губчатой или сетчатой структурой — например, желатиновые губки (Deng et al., 2017; Cai et al., 2018), пористые конструкции из коллагена (Chen et al., 2015) или сетки из поликапролактоновых волокон (Shao et al., 2012). Такие скаффолды не только при-

влекают МСК, но и служат субстратами для их адгезии, обеспечивая удержание клеток в месте дефекта.

Альтернативой локальному введению хемоаттрактантов (на носителях или без них) являются физические воздействия на целевую область, индуцирующие продукцию эндогенных хемотактических факторов для МСК. Показано, например, что обработка мышечной ткани ультразвуком низкой интенсивности стимулирует выработку простагландинов H2 и E2, что ведет к усилению хоминга циркулирующих в крови МСК (Lorsung et al., 2020). С помощью ультразвукового воздействия удавалось также усилить тропность МСК к миокарду (Jang et al., 2020) и почкам (Burks et al., 2018), причем в последнем случае вызванные ультразвуком изменения в тканевом микроокружении не только активировали миграцию МСК, но и усиливали экспрессию противовоспалительных цитокинов. Еще один пример привлечения клеток в ткань путем физического воздействия на последнюю — механическое растяжение кожи, ведущее к усиленному образованию в ней хемокинов, прежде всего SDF-1, и, как следствие, стимулирующее направленную миграцию МСК (Zhou et al., 2013).

Кроме того, усилить хоминг МСК в поврежденную ткань возможно путем активации в них сигнальных путей, вовлеченных в регуляцию миграции, с помощью фармакологических агентов, в частности, биологически активных веществ растительного происхождения (Maeda, 2020). Например, есть данные, что имплантация скаффолдов с заключенным в них каннабидиолом в дефект лучевой кости крысы способствует его закрытию за счет усиленной миграции МСК (Kamali et al., 2019). Аналогичный эффект показан для флавоноида циннаматина В-1, нанесенного на поверхность кожной раны у мыши (Fujita K. et al., 2015).

Применение вышеупомянутых подходов к привлечению эндогенных МСК в тканевые дефекты позволило усилить регенерацию тканей при экспериментальном поражении опорно-двигательного аппарата, в частности, на моделях остеоартрита (Kim et al., 2016), травматических дефектов кости (Deng et al., 2017; Mi et al., 2017) и суставного хряща (Chuma et al., 2004; Chen et al., 2015), а также у животных с кожными ранами на фоне диабета (Kim et al., 2018b), с повреждениями миокарда (Sasaki et al., 2007), легкого (Hannoush et al., 2011), периодонта (Cai et al., 2018), пульпы зуба (Yang et al., 2015). Более того, в одной из работ имплантация экспериментальным крысам полученного с помощью трехмерной печати скаффолда, содержащего SDF-1 и BMP-7, позволила без трансплантации экзогенных клеток сформировать структуру, анатомически и гистологически подобную зубу с периодонтом и минерализованной костной тканью, что открывает перспективы для разработки метода регенерации утраченных зубов вместо их протезирования (Kim et al., 2010).

СОЧЕТАНИЕ МОБИЛИЗАЦИИ И ПРИВЛЕЧЕНИЯ МСК

Таким образом, каждый из рассмотренных подходов к терапевтическому использованию эндогенных МСК, а именно стимуляция их выхода в кровь и привлечение хемоаттрактантами в поврежденную ткань, в экспериментальных исследованиях дает обнадеживающие результаты. Возникает вопрос, нельзя ли повысить эффективность использования регенеративного потенциала МСК путем сочетания системного введения мобилизующих факторов с локальным воздействием на область поражения. Данные на этот счет неоднозначны. Так, в работе Ко и соавторов (Ко et al., 2012) под кожу мышей имплантировали скаффолд из полилактида и желатина, загруженный SDF-1, а внутривенно инъецировали субстанцию Р для мобилизации МСК в кровотоки. Через 2 нед. в имплантате было обнаружено более высокое содержание клеток с фенотипом МСК, чем при введении только SDF-1 или только субстанции Р.

На модели инфаркта миокарда, вызванного пережаткой левой передней нисходящей артерии у крыс, было показано, что мобилизации МСК в кровь с помощью Г-КСФ недостаточно для их приживления в области инфаркта, однако при ее сочетании с локальной трансплантацией фибробластов, трансфицированных геном *CXCL12*, наблюдалась направленная миграция МСК в зону инфаркта, сопровождавшаяся улучшением функций сердца (Askari et al., 2003). В то же время в эксперименте на крысах с закрытой травмой легкого, которым был системно введен Г-КСФ и локально в область повреждения — SDF-1, степень восстановления гистологической структуры органа не отличалась от наблюдаемой при отдельном введении хемоаттрактанта или мобилизующего агента (Hannoush et al., 2011). Авторы не оценивали эффективность миграции МСК в поврежденное легкое, однако содержание в нем кроветворных родоначальных клеток костномозгового происхождения при сочетании Г-КСФ и SDF-1 было выше, чем при введении только одного из этих факторов, что косвенно свидетельствует об отсутствии прямой связи между численностью клеток, заселяющих орган, и полнотой регенерации.

Очевидно, восстановление поврежденных тканей под влиянием МСК и прочих стволовых или родоначальных клеток, резидентных или мигрирующих из других тканевых источников — сложный и далеко не полностью изученный процесс, зависящий от многих переменных. В этой связи целесообразность одновременного применения мобилизующих факторов и хемоаттрактантов для направления МСК в поврежденную ткань остается не вполне ясной. Вопрос об оптимальном протоколе воздействия на эндогенные МСК, позволяющем наиболее полно использовать их терапевтический потенциал, требует дополнительных исследований с учетом особенностей

различных тканей и конкретных патологических состояний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многих экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что воздействие на эндогенные МСК посредством цитокинов, хемокинов, различных фармакологических агентов или физических факторов с целью активировать присущую им способность к направленной миграции из тканевых ниш в область повреждения может рассматриваться как перспективный подход к клеточной терапии многих заболеваний, в целом сопоставимый по своей эффективности с трансплантацией размноженных *in vitro* аутологичных или аллогенных клеток. Преимущества этого подхода перед трансплантацией МСК обусловлены как отсутствием технических трудностей и ограничений, связанных с процессами выделения и культивирования клеток, так и с меньшей вероятностью неблагоприятных последствий для пациента, которые могли бы быть вызваны изменением свойств клеток в процессе их наращивания *in vitro* (например, приобретением ими иммуногенности, туморогенности, прокоагулянтной активности, а также контаминацией клеточной культуры).

Однако использование эндогенных МСК в качестве терапевтического ресурса также имеет свои проблемы и ограничения. В частности, содержание МСК в организме пациента может оказаться недостаточным для эффективной регенерации поврежденной ткани, особенно у людей старшего возраста со свойственной им тенденцией к уменьшению популяции МСК. Кроме того, патологический процесс может нарушить способность МСК отвечать на мобилизационные и хемотактические стимулы или снизить их способность к продукции прорегенеративных факторов. И, наконец, существует проблема негативного влияния воспалительного и гипоксического микроокружения поврежденной ткани на жизнеспособность мигрирующих в нее клеток. Эта проблема актуальна и при трансплантации экзогенных МСК, однако в этом случае она может быть отчасти решена с помощью прекондиционирования или генетической модификации вводимых клеток. Очевидно, использование эндогенных МСК исключает подобные пути повышения их выживаемости в очаге патологии. Для преодоления этой проблемы необходим поиск способов регуляторного воздействия на сигнальные пути в МСК пациента, контролируемые их выживание, чувствительность к хемокинам и функциональную активность, либо восстановления нормального состояния тканевого микроокружения.

Есть основания надеяться, что прогресс в данной области исследований, а также дальнейшее изучение механизмов направленной миграции МСК в поврежденные ткани и оказываемых ими регенеративных эффектов, будут способствовать успешному переносу результатов экспериментальных исследований

терапевтического потенциала эндогенных МСК в клиническую практику.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена за счет бюджетных средств Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Авторы не проводили экспериментов с участием животных или людей.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Andrzejewska A., Lukomska B., Janowski M.* 2019. Concise review: mesenchymal stem cells: from roots to boost. *Stem Cells*. V. 37. P. 855.
<https://doi.org/10.1002/stem.3016>
- Askari A.T., Unzek S., Popovic Z.B., Goldman C.K., Forudi F., Kiedrowski M., Rovner A., Ellis S.G., Thomas J.D., DiCorleto P.E., Topol E.J., Penn M.S.* 2003. Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy. *Lancet*. V. 362. P. 697.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14232-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14232-8)
- Balseanu A.T., Buga A.M., Catalin B., Wagner D.C., Boltze J., Zagrean A.M., Reymann K., Schaebitz W., Popa-Wagner A.* 2014. Multimodal approaches for regenerative stroke therapies: combination of granulocyte colony-stimulating factor with bone marrow mesenchymal stem cells is not superior to G-CSF alone. *Front. Aging Neurosci.* V. 23. P. 130.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00130>
- Bayo J., Real A., Fiore E.J., Malvicini M., Sganga L., Bolontrade M., Andriani O., Bizama C., Fresno C., Podhajcer O., Fernandez E., Gidekel M., Mazzolini G.D., García M.G.* 2016. IL-8, GRO and MCP-1 produced by hepatocellular carcinoma micro-environment determine the migratory capacity of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells without affecting tumor aggressiveness. *Oncotarget*. V. 8. P. 80235.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.10288>
- Bradley M.J., Vicente D.A., Bograd B.A., Sanders E.M., Leonhardt C.L., Elster E.A., Davis T.A.* 2017. Host responses to concurrent combined injuries in non-human primates. *J. Inflamm. (Lond.)*. V. 14. P. 23.
<https://doi.org/10.1186/s12950-017-0170-7>
- Bui K.C., Senadheera D., Wang X., Hendrickson B., Friedlich P., Lutzko C.* 2010. Recovery of multipotent progenitors from the peripheral blood of patients requiring extracorporeal membrane oxygenation support. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* V. 181. P. 226.
<https://doi.org/10.1164/rccm.200812-1901OC>
- Burks S.R., Nagle M.E., Bresler M.N., Kim S.J., Star R.A., Frank J.A.* 2018. Mesenchymal stromal cell potency to treat acute kidney injury increased by ultrasound-activated interferon- γ /interleukin-10 axis. *J. Cell. Mol. Med.* V. 22. P. 6015.
<https://doi.org/10.1111/jcmm.13874>
- Cai X., Yang F., Walboomers X.F., Wang Y., Jansen J.A., van den Beucken J.J.J.P., Plachokova A.S.* 2018. Periodontal regeneration via chemoattractive constructs. *J. Clin. Periodontol.* V. 45. P. 851.
<https://doi.org/10.1111/jcpe.12928>
- Calle A., Barrajón-Masa C., Gómez-Fidalgo E., Martín-Lluch M., Cruz-Vigo P., Sánchez-Sánchez R., Ramírez M.Á.* 2018. Iberian pig mesenchymal stem/stromal cells from dermal skin, abdominal and subcutaneous adipose tissues, and peripheral blood: *in vitro* characterization and migratory properties in inflammation. *Stem Cell Res. Ther.* V. 9. P. 178.
<https://doi.org/10.1186/s13287-018-0933-y>
- Chen P., Tao J., Zhu S., Cai Y., Mao Q., Yu D., Dai J., Ouyang H.* 2015. Radially oriented collagen scaffold with SDF-1 promotes osteochondral repair by facilitating cell homing. *Biomaterials*. V. 39. P. 114.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.10.049>
- Chen Z., Ren X., Ren R., Wang Y., Shang J.* 2021. 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.* V. 12. P. 209.
<https://doi.org/10.1186/s13287-021-02268-y>
- Chuma H., Mizuta H., Kudo S., Takagi K., Hiraki Y.* 2004. One day exposure to FGF-2 was sufficient for the regenerative repair of full-thickness defects of articular cartilage in rabbits. *Osteoarthritis Cartilage*. V. 12. P. 834.
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2004.07.003>
- Churchman S.M., Jones E.A., Roshdy T., Cox G., Boxall S.A., McGonagle D., Giannoudis P.V.* 2020. Transient existence of circulating mesenchymal stem cells in the deep veins in humans following long bone intramedullary reaming. *J. Clin. Med.* V. 9. P. 968.
<https://doi.org/10.3390/jcm9040968>
- Deng J., Zou Z.M., Zhou T.L., Su Y.P., Ai G.P., Wang J.P., Xu H., Dong S.W.* 2011. Bone marrow mesenchymal stem cells can be mobilized into peripheral blood by G-CSF *in vivo* and integrate into traumatically injured cerebral tissue. *Neurol. Sci.* V. 32. P. 641.
<https://doi.org/10.1007/s10072-011-0608-2>
- Deng M., Mei T., Hou T., Luo K., Luo F., Yang A., Yu B., Pang H., Dong S., Xu J.* 2017. TGF β 3 recruits endogenous mesenchymal stem cells to initiate bone regeneration. *Stem Cell Res. Ther.* V. 8. P. 258.
<https://doi.org/10.1186/s13287-017-0693-0>
- Dhar M., Neilsen N., Beatty K., Eaker S., Adair H., Geiser D.* 2012. Equine peripheral blood-derived mesenchymal stem cells: isolation, identification, trilineage differentiation and effect of hyperbaric oxygen treatment. *Equine Vet. J.* V. 44. P. 600.
<https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2011.00536.x>
- Dubon M.J., Yu J., Choi S., Park K.S.* 2018. Transforming growth factor β induces bone marrow mesenchymal stem cell migration via noncanonical signals and N-cadherin. *J. Cell. Physiol.* V. 233. P. 201.
<https://doi.org/10.1002/jcp.25863>
- Dubon M.J., Park K.S.* 2016. The mechanisms of substance P-mediated migration of bone marrow-derived mesenchymal stem cell-like ST2 cells. *Int. J. Mol. Med.* V. 37. P. 1105.
<https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2496>

- Dwyer R.M., Potter-Beirne S.M., Harrington K.A., Lowery A.J., Hennessy E., Murphy J.M., Barry F.P., O'Brien T., Kerin M.J. 2007. Monocyte chemotactic protein-1 secreted by primary breast tumors stimulates migration of mesenchymal stem cells. *Clin. Cancer. Res.* V. 13. P. 5020. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0731>
- Emamnejad R., Sahraian M., Shakiba Y., Salehi Z., Masoomi A., Imani D., Najafi F., Laribi B., Shirzad H., Izad M. 2019. Circulating mesenchymal stem cells, stromal derived factor (SDF)-1 and IP-10 levels increased in clinically active multiple sclerosis patients but not in clinically stable patients treated with beta interferon. *Mult. Scler. Relat. Disord.* V. 35. P. 233. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.08.013>
- Fan W., Yuan L., Li J., Wang Z., Chen J., Guo C., Mo X., Yan Z. 2020. Injectable double-crosslinked hydrogels with kartogenin-conjugated polyurethane nano-particles and transforming growth factor β 3 for *in situ* cartilage regeneration. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* V. 110. P. 110705. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110705>
- Fellous T.G., Redpath A.N., Fleischer M.M., Gandhi S., Hartner S.E., Newton M.D., François M., Wong S.P., Gowers K.H.C., Fahs A.M., Possley D.R., Bonnet D., Urquhart P., Nicolaou A., Baker K.C. et al. 2020. Pharmacological tools to mobilise mesenchymal stromal cells into the blood promote bone formation after surgery. *NPJ Regen. Med.* V. 5. P. 3. <https://doi.org/10.1038/s41536-020-0088-1>
- Fujita K., Kuge K., Ozawa N., Sahara S., Zaiki K., Nakaoji K., Hamada K., Takenaka Y., Tanahashi T., Tamai K., Kaneda Y., Maeda A. 2015. Cinnamtannin B-1 promotes migration of mesenchymal stem cells and accelerates wound healing in mice. *PLoS One.* V. 10. P. e0144166. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144166>
- Fujita R., Tamai K., Aikawa E., Nimura K., Ishino S., Kikuchi Y., Kaneda Y. 2015. Endogenous mesenchymal stromal cells in bone marrow are required to preserve muscle function in mdx mice. *Stem Cells.* V. 33. P. 962. <https://doi.org/10.1002/stem.1900>
- Furumoto T., Ozawa N., Inami Y., Toyoshima M., Fujita K., Zaiki K., Sahara S., Akita M., Kitamura K., Nakaoji K., Hamada K., Tamai K., Kaneda Y., Maeda A. 2014. Mallotus philippinensis bark extracts promote preferential migration of mesenchymal stem cells and improve wound healing in mice. *Phytomedicine.* V. 21. P. 247. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.09.003>
- Garcia N.P., de Leon E.B., da Costa A.G., Tarragô A.M., Pimentel J.P., Fraporti L., de Araujo F.F., Campos F.M., Teixeira-Carvalho A., Martins-Filho O.A., Malheiro A. 2015. Kinetics of mesenchymal and hematopoietic stem cells mobilization by G-CSF and its impact on the cytokine microenvironment in primary cultures. *Cell. Immunol.* V. 293. P. 1. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2014.09.006>
- Ge T., Yu Q., Liu W., Cong L., Liu L., Wang Y., Zhou L., Lin D. 2016. Characterization of bone marrow-derived mesenchymal stem cells from dimethylallyl glycine-preconditioned mice: evaluation of the feasibility of dimethylallyl glycine as a mobilization agent. *Mol. Med. Rep.* V. 13. P. 3498. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4945>
- Ghazanfari T., Ghaffarpour S., Kariminia A., Salehi E., Hashemi S.M., Ardestani S.K., Gohari Moghadam K., Mirsharif E.S., Dilmaghanian R., Fadaei A., Faghihzadeh S. 2019. Circulating mesenchymal stem cells in sulfur mustard-exposed patients with long-term pulmonary complications. *Toxicol. Lett.* V. 312. P. 188. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.05.015>
- Gomez-Salazar M., Gonzalez-Galofre Z.N., Casamitjana J., Crisan M., James A.W., Péault B. 2020. Five decades later, are mesenchymal stem cells still relevant? *Front. Bioeng. Biotechnol.* V. 8. P. 148. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00148>
- Guo J., Zhang H., Xiao J., Wu J., Ye Y., Li Z., Zou Y., Li X. 2013. Monocyte chemotactic protein-1 promotes the myocardial homing of mesenchymal stem cells in dilated cardiomyopathy. *Int. J. Mol. Sci.* V. 14. P. 8164. <https://doi.org/10.3390/ijms14048164>
- Hannoush E.J., Sifri Z.C., Elhassan I.O., Mohr A.M., Alzate W.D., Offin M., Livingston D.H. 2011. Impact of enhanced mobilization of bone marrow derived cells to site of injury. *J. Trauma.* V. 71. P. 283. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318222f380>
- Heino T.J., Alm J.J., Moritz N., Aro H.T. 2012. Comparison of the osteogenic capacity of minipig and human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *J. Orthop. Res.* V. 30. P. 1019. <https://doi.org/10.1002/jor.22049>
- Hong H.S., Lee J., Lee E., Kwon Y.S., Lee E., Ahn W., Jiang M.H., Kim J.C., Son Y. 2009. A new role of substance P as an injury-inducible messenger for mobilization of CD29(+) stromal-like cells. *Nat Med.* V. 15. P. 425. <https://doi.org/10.1038/nm.1909>
- Hong H.S., Son Y. 2014. Substance P ameliorates collagen II-induced arthritis in mice via suppression of the inflammatory response. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* V. 453. P. 179. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.09.090>
- Hoogduijn M.J., Verstegen M.M., Engela A.U., Korevaar S.S., Roemeling-van Rhijn M., Merino A., Franquesa M., de Jonge J., Ijzermans J.N., Weimar W., Betjes M.G., Baan C.C., van der Laan L.J. 2014. No evidence for circulating mesenchymal stem cells in patients with organ injury. *Stem Cells Dev.* V. 23. P. 2328. <https://doi.org/10.1089/scd.2014.0269>
- Hu C., Yong X., Li C., Lü M., Liu D., Chen L., Hu J., Teng M., Zhang D., Fan Y., Liang G. 2013. CXCL12/CXCR4 axis promotes mesenchymal stem cell mobilization to burn wounds and contributes to wound repair. *J. Surg. Res.* V. 183. P. 427. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.01.019>
- Iinuma S., Aikawa E., Tamai K., Fujita R., Kikuchi Y., Chino T., Kikuta J., McGrath J.A., Uitto J., Ishii M., Iizuka H., Kaneda Y. 2015. Transplanted bone marrow-derived circulating PDGFR α cells restore type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa mouse skin graft. *J. Immunol.* V. 194. P. 1996. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400914>
- Ishikawa M., Ito H., Kitaori T., Murata K., Shibuya H., Furu M., Yoshitomi H., Fujii T., Yamamoto K., Matsuda S. 2014. MCP/CCR2 signaling is essential for recruitment of mesenchymal progenitor cells during the early phase of fracture healing. *PLoS One.* V. 9. P. e104954. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104954>
- Iso Y., Yamaya S., Sato T., Poole C.N., Isoyama K., Mimura M., Koba S., Kobayashi Y., Takeyama Y., Spees J.L., Suzuki H. 2012. Distinct mobilization of circulating CD271+ mesen-

- chymal progenitors from hematopoietic progenitors during aging and after myocardial infarction. *Stem Cells Transl. Med.* V. 1. P. 462.
<https://doi.org/10.5966/sctm.2011-0051>
- Jang K.W., Tu T.W., Rosenblatt R.B., Burks S.R., Frank J.A. 2020. MR-guided pulsed focused ultrasound improves mesenchymal stromal cell homing to the myocardium. *J. Cell. Mol. Med.* V. 24. P. 13278.
<https://doi.org/10.1111/jcmm.15944>
- Jin W., Liang X., Brooks A., Futrega K., Liu X., Doran M.R., Simpson M.J., Roberts M.S., Wang H. 2018. Modelling of the SDF-1/CXCR4 regulated in vivo homing of therapeutic mesenchymal stem/stromal cells in mice. *Peer J.* V. 6. P. e6072.
<https://doi.org/10.7717/peerj.6072>
- Kamali A., Oryan A., Hosseini S., Ghanian M.H., Alizadeh M., Baghaban Eslaminejad M., Baharvand H. 2019. Cannabidiol-loaded microspheres incorporated into osteoconductive scaffold enhance mesenchymal stem cell recruitment and regeneration of critical-sized bone defects. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* V. 101. P. 64.
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.03.070>
- Khaldooyani S. 2008. Directing stem cell homing. *Cell Stem Cell.* V. 6. P. 198.
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2008.02.012>
- Kim J., Kim N.K., Park S.R., Choi B.H. 2018a. GM-CSF enhances mobilization of bone marrow mesenchymal stem cells via a CXCR4-mediated mechanism. *Tiss. Eng. Regen. Med.* V. 16. P. 59.
<https://doi.org/10.1007/s13770-018-0163-5>
- Kim J.E., Lee J.H., Kim S.H., Jung Y. 2018b. Skin regeneration with self-assembled peptide hydrogels conjugated with substance P in a diabetic rat model. *Tissue Eng. Part A.* V. 24. P. 21.
<https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2016.0517>
- Kim K., Lee C.H., Kim B.K., Mao J.J. 2010. Anatomically shaped tooth and periodontal regeneration by cell homing. *J. Dent. Res.* V. 89. P. 842.
<https://doi.org/10.1177/0022034510370803>
- Kim S.J., Kim J.E., Kim S.H., Kim S.J., Jeon S.J., Kim S.H., Jung Y. 2016. Therapeutic effects of neuropeptide substance P coupled with self-assembled peptide nanofibers on the progression of osteoarthritis in a rat model. *Biomaterials.* V. 74. P. 119.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.09.040>
- Ko I.K., Ju Y.M., Chen T., Atala A., Yoo J.J., Lee S.J. 2012. Combined systemic and local delivery of stem cell inducing/recruiting factors for in situ tissue regeneration. *FASEB J.* V. 26. P. 158.
<https://doi.org/10.1096/fj.11-182998>
- Koerner J., Nesic D., Romero J. D., Brehm W., Mainil-Varlet P., Grogan S.P. 2006. Equine peripheral blood-derived progenitors in comparison to bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* V. 24. P. 1613.
<https://doi.org/10.1634/stemcells.2005-0264>
- Krstić J., Obradović H., Jauković A., Okić-Đorđević I., Trivunović D., Kukulj T., Mojsilović S., Ilić V., Santibañez J.F., Bugarski D. 2015. Urokinase type plasminogen activator mediates Interleukin-17-induced peripheral blood mesenchymal stem cell motility and transendothelial migration. *Biochim. Biophys. Acta.* V. 1853. P. 431.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.11.025>
- Kumar S., Ponnazhagan S. 2012. Mobilization of bone marrow mesenchymal stem cells *in vivo* augments bone healing in a mouse model of segmental bone defect. *Bone.* V. 50. P. 1012.
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.01.027>
- Kuznetsov S.A., Mankani M.H., Leet A.I., Ziran N., Gronthos S., Robey P.G. 2007. Circulating connective tissue precursors: extreme rarity in humans and chondrogenic potential in guinea pigs. *Stem Cells.* V. 25. P. 1830.
<https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0140>
- Lan Y., Kodati S., Lee H.S., Omoto M., Jin Y., Chauhan S.K. 2012. Kinetics and function of mesenchymal stem cells in corneal injury. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* V. 53. P. 3638.
<https://doi.org/10.1167/iovs.11-9311>
- Lang H.M., Schnabel L.V., Cassano J.M., Fortier L.A. 2017. Effect of needle diameter on the viability of equine bone marrow derived mesenchymal stem cells. *Vet. Surg.* V. 46. P. 731.
<https://doi.org/10.1111/vsu.12639>
- Lee C.H., Cook J.L., Mendelson A., Moiola E.K., Yao H., Mao J.J. 2010. Regeneration of the articular surface of the rabbit synovial joint by cell homing: a proof of concept study. *Lancet.* V. 376. P. 440.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60668-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60668-X)
- Levy O., Kuai R., Siren E.M.J., Bhore D., Milton Y., Nissar N., De Biasio M., Heinelt M., Reeve B., Abdi R., Alturki M., Faltalah M., Almalik A., Alhasan A.H., Shah K. et al. 2020. Shattering barriers toward clinically meaningful MSC therapies. *Sci. Adv.* V. 6. P. eaba6884.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.aba6884>
- Li Y., Dong Y., Ran Y., Zhang Y., Wu B., Xie J., Cao Y., Mo M., Li S., Deng H., Hao W., Yu S., Wu Y. 2021. Three-dimensional cultured mesenchymal stem cells enhance repair of ischemic stroke through inhibition of microglia. *Stem Cell Res. Ther.* V. 12. P. 358.
<https://doi.org/10.1186/s13287-021-02416-4>
- Lin W., Xu L., Lin S., Shi L., Wang B., Pan Q., Lee W.Y.W., Li G. 2019. Characterisation of multipotent stem cells from human peripheral blood using an improved protocol. *J. Orthop. Translat.* V. 19. P. 18.
<https://doi.org/10.1016/j.jot.2019.02.003>
- Lin W., Xu L., Zwillingenberger S., Gibon E., Goodman S.B., Li G. 2017. Mesenchymal stem cells homing to improve bone healing. *J. Orthop. Translat.* V. 9. P. 19.
<https://doi.org/10.1016/j.jot.2017.03.002>
- Liu L., Yu Q., Fu S., Wang B., Hu K., Wang L., Hu Y., Xu Y., Yu X., Huang H. 2018. CXCR4 antagonist AMD3100 promotes mesenchymal stem cell mobilization in rats preconditioned with the hypoxia-mimicking agent cobalt chloride. *Stem Cells Dev.* V. 27. P. 466.
<https://doi.org/10.1089/scd.2017.0191>
- Liu L., Yu Q., Hu K., Wang B., Zhang Y., Xu Y., Fu S., Yu X., Huang H. 2016. Electro-acupuncture promotes endogenous multipotential mesenchymal stem cell mobilization into the peripheral blood. *Cell. Physiol. Biochem.* V. 38. P. 1605.
<https://doi.org/10.1159/000443101>
- Liu L., Yu Q., Lin J., Lai X., Cao W., Du K., Wang Y., Wu K., Hu Y., Zhang L., Xiao H., Duan Y., Huang H. 2011. Hypoxia-inducible factor-1 α is essential for hypoxia-induced mesenchymal stem cell mobilization into the peripheral blood. *Stem Cells Dev.* V. 20. P. 1961.
<https://doi.org/10.1089/scd.2010.0453>

- Lorsung R.M., Rosenblatt R.B., Cohen G., Frank J.A., Burks S.R. 2020. Acoustic radiation or cavitation forces from therapeutic ultrasound generate prostaglandins and increase mesenchymal stromal cell homing to murine muscle. *Front. Bioeng. Biotechnol.* V. 8. P. 870. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00870>
- Maeda A. 2020. Recruitment of mesenchymal stem cells to damaged sites by plant-derived components. *Front. Cell Dev. Biol.* V. 8. P. 437. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00437>
- Maerz T., Fleischer M., Newton M.D., Davidson A., Salisbury M., Altman P., Kurdziel M.D., Anderson K., Bedi A., Baker K.C. 2017. Acute mobilization and migration of bone marrow-derived stem cells following anterior cruciate ligament rupture. *Osteoarthritis Cartilage.* V. 25. P. 1335. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.03.004>
- Mansilla E., Marín G.H., Drago H., Sturla F., Salas E., Gardiner C., Bossi S., Lamonega R., Guzmán A., Nuñez A., Gil M.A., Piccinelli G., Ibar R., Soratti C. 2006. Bloodstream cells phenotypically identical to human mesenchymal bone marrow stem cells circulate in large amounts under the influence of acute large skin damage: new evidence for their use in regenerative medicine. *Transplant. Proc.* V. 38. P. 967. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.02.053>
- Marketou M.E., Parthenakis F.I., Kalyva A., Pontikoglou C., Maragkoudakis S., Kontaraki J.E., Zacharis E.A., Patrianakos A., Chlouverakis G., Papadaki H.A., Vardas P.E. 2015. Circulating mesenchymal stem cells in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Pathol.* V. 24. P. 149. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2015.02.005>
- Meeson R., Sanghani-Keri A., Coathup M., Blunn G. 2019. VEGF with AMD3100 endogenously mobilizes mesenchymal stem cells and improves fracture healing. *J. Orthop. Res.* V. 37. P. 1294. <https://doi.org/10.1002/jor.24164>
- Mi L., Liu H., Gao Y., Miao H., Ruan J. 2017. Injectable nanoparticles/hydrogels composite as sustained release system with stromal cell-derived factor-1 α for calvarial bone regeneration. *Int. J. Biol. Macromol.* V. 101. P. 341. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.03.098>
- Nam D., Park A., Dubon M.J., Yu J., Kim W., Son Y., Park K.S. 2020. Coordinated regulation of mesenchymal stem cell migration by various chemotactic stimuli. *Int. J. Mol. Sci.* V. 21. P. 8561. <https://doi.org/10.3390/ijms21228561>
- Nitzsche F., Müller C., Lukomska B., Jolkkonen J., Deten A., Boltze J. 2017. Concise review: MSC adhesion cascade—insights into homing and transendothelial migration. *Stem Cells.* V. 35. P. 1446. <https://doi.org/10.1002/stem.2614>
- Oh E.J., Lee H.W., Kalimuthu S., Kim T.J., Kim H.M., Baek S.H., Zhu L., Oh J.M., Son S.H., Chung H.Y., Ahn B.C. 2018. *In vivo* migration of mesenchymal stem cells to burn injury sites and their therapeutic effects in a living mouse model. *J. Control. Release.* V. 279. P. 79. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.04.020>
- Pan Q., Fouraschen S.M., de Ruiter P.E., Dinjens W.N., Kwekkeboom J., Tilanus H.W., van der Laan L.J. 2014. Detection of spontaneous tumorigenic transformation during culture expansion of human mesenchymal stromal cells. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). V. 239. P. 105. <https://doi.org/10.1177/1535370213506802>
- Patry C., Doniga T., Lenz F., Viergutz T., Weiss C., Tönshoff B., Kalenka A., Yard B., Krebs J., Schaible T., Beck G., Rafat N. 2020. Increased mobilization of mesenchymal stem cells in patients with acute respiratory distress syndrome undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *PLoS One.* V. 15. P. e0227460. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227460>
- Patry C., Stamm D., Betzen C., Tönshoff B., Yard B.A., Beck G.C., Rafat N. 2018. CXCR-4 expression by circulating endothelial progenitor cells and SDF-1 serum levels are elevated in septic patients. *J. Inflamm. (Lond.)* V. 15. P. 10. <https://doi.org/10.1186/s12950-018-0186-7>
- Pavon L.F., Sibov T.T., de Souza A.V., da Cruz E.F., Malheiros S.M.F., Cabral F.R., de Souza J.G., Bouffleur P., de Oliveira D.M., de Toledo S.R.C., Marti L.C., Malheiros J.M., Paiva F.F., Tannús A., de Oliveira S.M. et al. 2018. Tropism of mesenchymal stem cell toward CD133+ stem cell of glioblastoma *in vitro* and promote tumor proliferation *in vivo*. *Stem Cell Res. Ther.* V. 9. P. 310. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1049-0>
- Pereira C.L., Gonçalves R.M., Peroglio M., Pattappa G., D'Este M., Eglín D., Barbosa M.A., Alini M., Grad S. 2014. The effect of hyaluronan-based delivery of stromal cell-derived factor-1 on the recruitment of MSCs in degenerating intervertebral discs. *Biomaterials.* V. 35. P. 8144. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.06.017>
- Popielarczyk T.L., Huckle W.R., Barrett J.G. 2019. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells home via the PI3K-Akt, MAPK, and Jak/Stat signaling pathways in response to platelet-derived growth factor. *Stem Cells Dev.* V. 28. P. 1191. <https://doi.org/10.1089/scd.2019.0003>
- Ries C., Egea V., Karow M., Kolb H., Jochum M., Neth P. 2007. MMP-2, MT1-MMP, and TIMP-2 are essential for the invasive capacity of human mesenchymal stem cells: differential regulation by inflammatory cytokines. *Blood.* V. 109. P. 4055. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-051060>
- Rochefort G.Y., Delorme B., Lopez A., Hérault O., Bonnet P., Charbord P., Eder V., Domenech J. 2006. Multipotential mesenchymal stem cells are mobilized into peripheral blood by hypoxia. *Stem Cells.* V. 24. P. 2202. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2006-0164>
- Sackstein R., Merzaban J.S., Cain D.W., Dagia N.M., Spencer J.A., Lin C.P., Wohlgemuth R. 2008. *Ex vivo* glycan engineering of CD44 programs human multipotent mesenchymal stromal cell trafficking to bone. *Nat. Med.* V. 14. P. 181. <https://doi.org/10.1038/nm1703>
- Sasaki M., Abe R., Fujita Y., Ando S., Inokuma D., Shimizu H. 2008. Mesenchymal stem cells are recruited into wounded skin and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type. *J. Immunol.* V. 180. P. 2581. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.4.2581>
- Sasaki T., Fukazawa R., Ogawa S., Kanno S., Nitta T., Ochi M., Shimizu K. 2007. Stromal cell-derived factor-1 α improves infarcted heart function through angiogenesis in

- mice. *Pediatr. Int.* V. 49. P. 966.
<https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2007.02491.x>
- Schenk S., Mal N., Finan A., Zhang M., Kiedrowski M., Popovic Z., McCarthy P.M., Penn M.S. 2007. Monocyte chemotactic protein-3 is a myocardial mesenchymal stem cell homing factor. *Stem Cells*. V. 25. P. 245.
<https://doi.org/10.1634/stemcells.2006-0293>
- Schmidt-Lucke C., Escher F., Van Linthout S., Kühl U., Miteva K., Ringe J., Zobel T., Schultheiss H.P., Tschöpe C. 2015. Cardiac migration of endogenous mesenchymal stromal cells in patients with inflammatory cardiomyopathy. *Mediators Inflamm.* V. 2015. P. 308185.
<https://doi.org/10.1155/2015/308185>
- Selma J.M., Das A., Awojoodu A.O., Wang T., Kaushik A.P., Cui Q., Song H., Ogle M.E., Olingy C.E., Pendleton E.G., Tehrani K.F., Mortensen L.J., Botchwey E.A. 2018. Novel lipid signaling mediators for mesenchymal stem cell mobilization during bone repair. *Cell. Mol. Bioeng.* V. 11. P. 241.
<https://doi.org/10.1007/s12195-018-0532-0>
- Shao Z., Zhang X., Pi Y., Wang X., Jia Z., Zhu J., Dai L., Chen W., Yin L., Chen H., Zhou C., Ao Y. 2012. Polycaprolactone electrospun mesh conjugated with an MSC affinity peptide for MSC homing in vivo. *Biomaterials*. V. 33. P. 3375.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.01.033>
- Sheyn D., Shapiro G., Tawackoli W., Jun D.S., Koh Y., Kang K.B., Su S., Da X., Ben-David S., Bez M., Yalon E., Antebi B., Avalos P., Stern T., Zelzer E. et al. 2016. PTH induces systemically administered mesenchymal stem cells to migrate to and regenerate spine injuries. *Mol. Ther.* V. 24. P. 318.
<https://doi.org/10.1038/mt.2015.211>
- Spaas J.H., De Schauwer C., Cornillie P., Meyer E., Van Soom A., Van de Walle G.R. 2013. Culture and characterisation of equine peripheral blood mesenchymal stromal cells. *Vet. J.* V. 195. P. 107.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.05.006>
- Struzyna J., Pojda Z., Braun B., Chomicka M., Sobiczewska E., Wrembel J. 1995. Serum cytokine levels (IL-4, IL-6, IL-8, G-CSF, GM-CSF) in burned patients. *Burns*. V. 21. P. 437.
[https://doi.org/10.1016/0305-4179\(95\)00018-7](https://doi.org/10.1016/0305-4179(95)00018-7)
- Tang Y., Xia H., Kang L., Sun Q., Su Z., Hao C., Xue Y. 2019. Effects of intermittent parathyroid hormone 1-34 administration on circulating mesenchymal stem cells in postmenopausal osteoporotic women. *Med. Sci. Monit.* V. 25. P. 259.
<https://doi.org/10.12659/MSM.913752>
- Tatsumi K., Ohashi K., Matsubara Y., Kohori A., Ohno T., Kaki-dachi H., Horii A., Kanegae K., Utoh R., Iwata T., Okano T. 2013. Tissue factor triggers procoagulation in transplanted mesenchymal stem cells leading to thromboembolism. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* V. 431. P. 203.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.12.134>
- Teo G.S., Ankrum J.A., Martinelli R., Boetto S.E., Simms K., Sciuto T.E., Dvorak A.M., Karp J.M., Carman C.V. 2012. Mesenchymal stem cells transmigrate between and directly through tumor necrosis factor- α -activated endothelial cells via both leukocyte-like and novel mechanisms. *Stem Cells*. V. 30. P. 2472.
<https://doi.org/10.1002/stem.1198>
- Uder C., Brückner S., Winkler S., Tautenhahn H.M., Christ B. 2018. Mammalian MSC from selected species: Features and applications. *Cytometry A*. V. 93. P. 32.
<https://doi.org/10.1002/cyto.a.23239>
- Ullah M., Liu D.D., Thakor A.S. 2019. Mesenchymal stromal cell homing: mechanisms and strategies for improvement. *iScience*. V. 15. P. 421.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.05.004>
- Vanden Berg-Foels W.S. 2014. *In situ* tissue regeneration: chemoattractants for endogenous stem cell recruitment. *Tissue Eng. Part B Rev.* V. 20. P. 28.
<https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2013.0100>
- Van der Velden D.L., Houthuijzen J.M., Roodhart J.M.L., van Werkhoven E., Voest E.E. 2018. Detection of endogenously circulating mesenchymal stem cells in human cancer patients. *Int. J. Cancer*. V. 143. P. 2516.
<https://doi.org/10.1002/ijc.31727>
- Vieira C.P., McCarrel T.M., Grant M.B. 2021. Novel methods to mobilize, isolate, and expand mesenchymal stem cells. *Int. J. Mol. Sci.* V. 22. P. 5728.
<https://doi.org/10.3390/ijms22115728>
- Wan M., Li C., Zhen G., Jiao K., He W., Jia X., Wang W., Shi C., Xing Q., Chen Y.F., Jan De Beur S., Yu B., Cao X. 2012. Injury-activated transforming growth factor beta controls mobilization of mesenchymal stem cells for tissue remodeling. *Stem Cells*. V. 30. P. 2498.
<https://doi.org/10.1002/stem.1208>
- Wang M., Chen F., Wang J., Chen X., Liang J., Yang X., Zhu X., Fan Y., Zhang X. 2018. Calcium phosphate altered the cytokine secretion of macrophages and influenced the homing of mesenchymal stem cells. *J. Mater. Chem. B*. V. 6. P. 4765.
<https://doi.org/10.1039/c8tb01201f>
- Wiegner R., Rudhart N.E., Barth E., Gebhard F., Lampl L., Huber-Lang M.S., Brenner R.E. 2018. Mesenchymal stem cells in peripheral blood of severely injured patients. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* V. 44. P. 627.
<https://doi.org/10.1007/s00068-017-0849-8>
- Wu C.C., Wang I.F., Chiang P.M., Wang L.C., Shen C.J., Tsai K.J. 2017. G-CSF-mobilized bone marrow mesenchymal stem cells replenish neural lineages in Alzheimer's disease mice via CXCR4/SDF-1 chemotaxis. *Mol. Neurobiol.* V. 54. P. 6198.
<https://doi.org/10.1007/s12035-016-0122-x>
- Yang J.W., Zhang Y.F., Wan C.Y., Sun Z.Y., Nie S., Jian S.J., Zhang L., Song G.T., Chen Z. 2015. Autophagy in SDF-1 α -mediated DPSC migration and pulp regeneration. *Biomaterials*. V. 44. P. 11.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.12.006>
- Zhang D., Jiang M., Miao D. 2011. Transplanted human amniotic membrane-derived mesenchymal stem cells ameliorate carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis in mouse. *PLoS One*. V. 6. P. e16789.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016789>
- Zhou S.B., Wang J., Chiang C.A., Sheng L.L., Li Q.F. 2013. Mechanical stretch upregulates SDF-1 α in skin tissue and induces migration of circulating bone marrow-derived stem cells into the expanded skin. *Stem Cells*. V. 31. P. 2703.
<https://doi.org/10.1002/stem.1479>
- Zhou T., Yuan Z., Weng J., Pei D., Du X., He C., Lai P. 2021. Challenges and advances in clinical applications of mesenchymal stromal cells. *J. Hematol. Oncol.* V. 14. P. 24.
<https://doi.org/10.1186/s13045-021-01037-xa>

Activation of Endogenous Mesenchymal Stromal Cells as an Approach to Tissue Regeneration

O. V. Payushina^a, *, D. A. Tsomartova^a, Ye. V. Chereshneva^a, M. Yu. Ivanova^a, T. A. Lomanovskaya^a,
M. S. Pavlova^a, and S. L. Kuznetsov^a

^a*Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University),
Moscow, 119991 Russia*

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

Mesenchymal stromal cells (MSCs) which have a complex pro-regenerative effect on damaged tissues represent a promising resource for cell therapy for a wide range of diseases. However, transplantation of autologous or donor MSCs to a patient is associated with a number of problems, such as variability of cell properties depending on their source and cultivation conditions, a decrease in their therapeutic potential and the possibility of acquiring immunogenicity or tumorigenicity during *in vitro* expansion, and the invasiveness of the isolation procedure. One of the ways to avoid these problems can be the impact on endogenous MSCs by stimulating their directed migration into tissue defects, without the need for extraction from the body, *in vitro* cultivation and reintroduction to the patient. This review discusses approaches to activating the mobilization of MSCs from tissue niches and/or stimulating their migration to the target area, which can be considered as a safer, and possibly more effective alternative to MSC transplantation.

Keywords: mesenchymal stromal cells, regenerative medicine, mobilization, migration, chemoattractants