

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc352500>

# Современные подходы к генетической модификации мезенхимальных стромальных клеток в целях повышения их терапевтической эффективности

Л.В. Лимарева, О.В. Грибкова, П.В. Ильясов, Я.К. Грищук

Научно-образовательный профессиональный центр генетических и лабораторных технологий Самарского государственного медицинского университета, Самара, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

Одним из инновационных, интенсивно развивающихся в настоящее время терапевтических подходов к лечению социально-значимых заболеваний является применение клеточных технологий на основе трансплантации и ко-трансплантации мезенхимальных стромальных клеток (МСК), а также использования компонентов их секретомы. Низкая иммуногенность, относительная простота выделения и применения, широкий спектр терапевтически значимых эффектов и доказанная эффективность репаративного и иммуносупрессивного действия определяют интерес к этому направлению клеточной терапии.

К настоящему времени выполнено более 2000, а за последние пять лет успешно завершено более 200 клинических исследований по применению МСК или их продуктов при различных патологических состояниях. Как иммуносупрессивные, так и регенеративные эффекты МСК во многом обусловлены комплексом выделяемых ими факторов, среди которых присутствуют хемокины, факторы роста, некодирующие РНК и другие активные молекулы. Вместе с тем выраженность и направленность эффектов МСК зависят не только от микроокружения клеток и состояния организма, но и от особенностей самих МСК, включая генетическую детерминированность уровней синтеза биологически активных молекул. В обзоре рассмотрены варианты генетической модификации МСК с целью повышения их терапевтической эффективности.

**Ключевые слова:** мезенхимальные стромальные клетки; МСК; клеточная терапия; генетическая модификация; трансфекция; векторы.

## Как цитировать:

Лимарева Л.В., Грибкова О.В., Ильясов П.В., Грищук Я.К. Современные подходы к генетической модификации мезенхимальных стромальных клеток в целях повышения их терапевтической эффективности // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 3. С. 173–188. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc352500>

DOI: <https://doi.org/10.23868/gc352500>

# Current approaches to the genetic modification of mesenchymal stromal cells to increase their therapeutic efficacy

Larisa V. Limareva, Olga V. Gribkova, Pavel V. Iliasov, Yaroslav K. Grischuk

Scientific and Educational Professional Center of Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

## ABSTRACT

One of the extensively developing innovative approaches to the treatment of socially significant diseases is the use of cell technologies based on the transplantation and co-transplantation of mesenchymal stromal cells (MSCs) or on the use of their secretome components. The interest in these cell therapies is driven by the low immunogenicity of MSCs, relative simplicity of the cell isolation and handling, a wide range of therapeutic effects and proven efficacy of reparative and immunosuppressive action thereof.

By now, more than 2,000 clinical trials on the use of MSCs or their products in various pathological conditions have been completed, with more than 200 in the last five years. Both the immunosuppressive and the regenerative effects of MSCs are mediated to a great extent by their secretome which includes chemokines, growth factors, non-coding RNAs, and other active molecules. At the same time, the degree and character of MSCs' effects depend not only on the microenvironment or body state, but also on the characteristics of MSCs themselves, including the genetic determinants governing levels of synthesis of bioactive molecules. In this review, options of genetic modification of MSCs in order to increase their therapeutic efficacy were considered.

**Keywords:** mesenchymal stromal cells; MSC; cell therapy; gene modification; transfection; vectors.

## To cite this article:

Limareva LV, Gribkova OV, Iliasov PV, Grischuk YK. Current approaches to the genetic modification of mesenchymal stromal cells to increase their therapeutic efficacy. *Genes & cells*. 2023;18(3):173–188. DOI: <https://doi.org/10.23868/gc352500>

Received: 27.04.2023

Accepted: 20.06.2023

Published: 16.08.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что мезенхимальные стромальные клетки (МСК) оказывают широкий спектр воздействий на окружающие клетки и ткани, включая регенеративные и иммуномодулирующие эффекты, что подтверждено в многочисленных экспериментальных работах и в ходе клинических исследований [1–6]. Показано, что МСК стимулируют и ускоряют регенерацию повреждённых тканей, восполняя клеточный состав за счёт собственной пролиферации и дифференцировки, а также изменения метаболической активности повреждённых клеток посредством секреции цитокинов, хемокинов и некодирующих регуляторных РНК непосредственно в физиологические жидкости или в составе экзосом [7–9]. Источником МСК могут служить многие ткани, в том числе утилизируемые в ходе медицинских вмешательств жировая ткань, пуповинная кровь, плацента, молочные зубы и др. [1, 3, 10]. Стоит отметить, что в различных публикациях описывают как «мезенхимальные стромальные клетки», так и «мезенхимальные стволовые клетки». Эти понятия часто подменяют, что создаёт проблемы для сравнения результатов исследований, посвящённых изучению терапевтического потенциала данных клеток. Для устранения несоответствия между номенклатурой и биологическими свойствами и уточнения терминологии Международное общество клеточной терапии (ISCT) в 2005 году рекомендовало называть все фибробластоподобные адгезивные к пластику клетки независимо от ткани, из которой они выделены, мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками [11]. В 2006 году Комитет по мезенхимальным и тканевым стволовым клеткам ISCT определил минимальные критерии МСК: адгезия к пластику, поверхностная экспрессия CD73, CD90 и CD105, отсутствие экспрессии CD45, CD34, CD14 или CD11b, CD79a или CD19 и HLA-DR-антигенов и способность к дифференцировке *in vitro* в адипоциты, хондроциты и остециты [12]. Несмотря на довольно чёткие рекомендации Комитета, взаимозаменяемое использование обоих терминов продолжалось. В связи с этим в 2019 году Комитет по МСК ISCT рекомендовал дополнительно указывать тканевый источник происхождения МСК, считать их стромальными в том случае, если чётко не доказана их стволовость, и подтверждать функциональными тестами свойства, определяющие их предполагаемый терапевтический эффект (синтез конкретных факторов роста, цитокинов и др.) [13]. В настоящее время принято считать, что мезенхимальные стволовые клетки не эквивалентны МСК и представляют собой популяцию стволовых клеток с очевидной функциональностью клеток-предшественников, способных к самообновлению и дифференцировке, тогда как МСК относятся к обширной популяции клеток с выраженными секреторными [9], иммуномодулирующими свойствами [14] и способностями к направленной миграции в место повреждения [15].

На пути широкого применения МСК в качестве биомедицинского продукта для клинической практики стоят определённые биологические, технологические, методические проблемы [16–19]. Среди биологических барьеров одними из самых важных являются проблема направленной миграции (хоуминга) в место повреждения в организме, низкая выживаемость и приживание трансплантированных клеток, недостаточно высокая терапевтическая эффективность, ограниченная способность МСК к дифференцировке в конкретные зрелые клетки, гетерогенность МСК и др. Для их преодоления разрабатывают различные стратегии, такие как предварительное кондиционирование [20, 21] или метаболическое перепрограммирование клеток [22, 23], модификация клеточной мембраны [24], 3D-культивирование [25, 26] и др. Благодаря развитию генетических технологий и разработке инструментов генетического редактирования повышенный интерес представляет подход, основанный на генетической модификации МСК, которая направлена на усиление их пролиферативной активности и терапевтического потенциала [27, 28], что подтверждается нарастающим числом соответствующих публикаций в международных базах научной литературы. Так, в электронном архиве биомедицинских исследований PubMed Central за последние десять лет (с 2012 по 2022 год) количество публикаций с учётом ключевых слов «mesenchymal stromal/stem cells» и «gene modification» выросло в 16 раз. Под генетической модификацией подразумевается прежде всего необратимое изменение экспрессии имеющихся генов либо внедрение новых генов, изменяющих свойства и функции клеток. Немаловажен тот факт, что генетически модифицированные клетки после трансплантации делятся, передавая трансген потомкам [29].

Обычно генетическую модификацию проводят с использованием различных средств доставки нуклеиновых кислот (векторов). Наиболее распространёнными и эффективными системами для генетической модификации клеток-мишеней являются вирусные векторы вследствие естественной способности инфицировать клетки, обходить различные клеточные барьеры и в большинстве случаев доставлять генетический материал в ядро клетки-хозяина. Вместе с тем невирусные векторы могут доставлять большие объёмы генетического материала в клетки, обладают пониженной иммунотоксичностью и высокой технологичностью производства, а также повышенной биологической безопасностью [30]. В настоящее время продолжают поиски универсальных векторных систем, лишённых недостатков и ограничений, выявленных для имеющихся средств генного редактирования [31, 32].

На сегодняшний момент генетическая модификация МСК направлена на усиление следующих терапевтических свойств: 1) способности к направленной миграции в повреждённую ткань или к клеткам-мишеням [33–35];

2) выживаемости и способности к пролиферации и антиапоптозу после трансплантации [36, 37]; 3) выработки необходимых для лечения заболеваний цитокинов, хемокинов, факторов роста и т.д. [38, 39]; 4) потенциала к трансдифференцировке [40]. В связи с этим объектами редактирования в большинстве исследований являются гены, отвечающие за реализацию перечисленных свойств и функций.

## УЛУЧШЕНИЕ СПОСОБНОСТИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК К АДРЕСНОЙ ДОСТАВКЕ И НАПРАВЛЕННОЙ МИГРАЦИИ В ПОВРЕЖДЁННУЮ ТКАНЬ ИЛИ КЛЕТКИ-МИШЕНИ (ХОУМИНГУ)

Большая часть вводимых в кровеносное русло МСК оседают в лёгких и печени, что ограничивает их терапевтический эффект на повреждённые ткани [41, 42]. В связи с этим представляется перспективным подход к усилению регенеративного потенциала МСК за счёт генетической модификации, нацеленной на повышение эффективности адресной доставки в места повреждений. Важную роль в направленной миграции МСК в ткани-мишени играют хемокины, а также имеют значение процессы адгезии к повреждённым клеткам, поэтому эффективность адресной доставки МСК зависит от наличия и выраженности экспрессии хемокиновых рецепторов и активных изоформ рецепторов адгезии на их поверхности.

K.J. Chou и соавт. [33] для улучшения адресной доставки МСК в ишемизированные почки мышей предложили следующую генетическую модификацию: преобразование нативного рецептора адгезии CD44 на МСК в изоформу с высоким сродством к E-/L-селектину (HCELL) путём трансфекции фукозилтрансферазы VI. Модифицированные HCELL+ клетки приобретали способность взаимодействовать с E-селектином на повреждённых эндотелиальных клетках, что облегчало хоуминг МСК в почки животных в течение 24 ч после повреждения.

Другой подход к усилению хоуминг-эффекта — генетическая модификация клеток путём лентивирус-опосредованного введения дополнительных генов хемокинового рецептора CXCR4, повышающая его экспрессию на МСК [34]. CXCR4 представляет собой хемокиновый рецептор клеточной поверхности всех типов стволовых клеток. Он играет ключевую роль в регуляции направленной миграции. Данный рецептор взаимодействует со стромальным фактором SDF-1 (CXCL12), экспрессия которого повышается на клетках воспалённых тканей [34]. При этом экспрессия CXCR4 на МСК снижается при культивировании *ex vivo*, что затрудняет

направленную миграцию культивированных клеток. Авторы работы [43], повысив экспрессию CXCR4 на МСК крыс, добились усиления миграции этих клеток в воспалённый кишечник при экспериментальном колите, а одновременное повышение экспрессии гена интерлейкина-35 дополнительно способствовало снижению выраженности воспаления в кишечнике.

Для усиления хоуминга МСК ряд исследователей предложили идею изменения компонентов сигнальных путей, отвечающих за регуляцию миграции клеток и их инвазивный рост. Таких сигнальных путей довольно много, что открывает широкий выбор объектов для воздействия. Так, K. Wang и соавт. [44] для повышения миграционной способности МСК крыс в модели острой печёночной недостаточности предложили генетическую модификацию клеток, приводящую к сверхэкспрессии рецепторной тирозинкиназы c-Met (рецептора фактора роста гепатоцитов). Изучение миграции клеток *in vitro* показало, что миграционная способность отредактированных таким образом МСК значительно увеличилась по сравнению с неизменёнными клетками. При этом отмечалось улучшение функции повреждённого органа, повышалась выживаемость животных.

Другие группы исследователей [45, 46] модифицировали МСК человека для лечения почечного фиброза в модели на мышах введением гена нейротрофического фактора линии глиальных клеток (*GDNF*). *GDNF* относится к тканевым морфогенам, усиливающим миграцию и дифференцировку стволовых клеток. Генетически изменённые МСК оказывали положительное воздействие (в виде активной миграции в зону повреждения, ангиогенеза, ремоделирования сосудов, защиты эндотелиальных клеток от апоптоза, уменьшения фиброза почки) через активацию сигнального пути PI3K/Akt (фосфоинозитид-3-киназы/серин/треонинпротеинкиназы).

L. Song и соавт. [47], изучая механизмы репаративного действия МСК на повреждённую костную ткань и возможности усиления их терапевтического эффекта, добились повышения способности к миграции аллогенных МСК костного мозга человека *in vitro* через активацию сигнального пути интегрин  $\alpha\text{V}\beta\text{3}/\text{FAK}/\text{ERK}$ . Для этого в геном МСК встраивали ген белка CTLA4 (цитотоксический белок 4, ассоциированный с Т-лимфоцитами), ингибирующего активность Т-лимфоцитов, а затем инкубировали модифицированные МСК совместно со стимулированными фитогемагглютинином мононуклеарными клетками периферической крови с целью моделирования процессов активации иммунной системы. В результате в культуральной среде повышалось содержание периостина (POSTN, также известного как остеобластспецифический фактор OSF-2). Этот белок внеклеточного матрикса играет важную роль в клеточной коммуникации, регулируя экспрессию металлопротеиназ через сигнальные пути альфа-V/бета-3- и альфа-V/бета-5-интегринов. При добавлении данной культуральной

среды к нативным МСК наблюдали усиление экспрессии альфа-V/бета-3-интегрина, p-FAK, p-ERK1/2 в клетках и повышение их миграционной способности [47].

X. Li и соавт. [48] изучали влияние на миграцию МСК гиперэкспрессии малой некодирующей микроРНК miR-9-5p. Известно, что эта высококонсервативная малая некодирующая микроРНК играет ключевую роль в развитии центральной нервной системы, в дифференцировке и миграции нейральных клеток-предшественников, а также в миграции различных раковых клеток, оказывая влияние на ряд сигнальных путей. Продемонстрировано, что сверхэкспрессия miR-9-5p после трансфекции МСК имитаторами miR-9-5p способствовала их миграции *in vitro* через активацию сигнального пути  $\beta$ -катенина.

Описанные исследования позволяют предположить, что генетическая модификация МСК, вызывающая сверхэкспрессию рецепторов адгезии, хемокиновых рецепторов, мембранных компонентов сигнальных каскадов, способствует миграции МСК в повреждённые ткани, повышая терапевтический эффект клеточной терапии.

## УСИЛЕНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ, СПОСОБНОСТИ К ПРОЛИФЕРАЦИИ И АНТИАПОПТОЗУ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ

К числу серьёзных преград на пути к применению МСК в клинической практике относятся низкая выживаемость и приживление трансплантированных клеток. Апоптоз резко снижает сохранение и выживание МСК после введения их в организм.

Проводятся разнообразные исследования по редактированию генов, которые кодируют факторы, повышающие выживаемость МСК в неблагоприятном микроокружении. Так, например, известно, что фактор стромальных клеток 1 альфа (SDF-1 $\alpha$ ), также известный как хемокин 12 с СХС-мотивом (CXCL12), проявляет свойства хемоаттрактанта, может стимулировать пролиферацию клеток и способствовать их выживанию. В экспериментах М.Е. Mayorca и соавт. [49] продемонстрировано, что гиперэкспрессия гена SDF-1 $\alpha$  в МСК подавляет их H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцированный апоптоз при различных концентрациях глюкозы *in vitro*. Введение таких клеток мышам с мутацией, спонтанно приводящей к диабету 2-го типа, способствует восстановлению сердечной ткани после воспроизведения острого инфаркта миокарда [49]. Другими исследователями также было продемонстрировано, что трансплантация крысам МСК, модифицированных путём трансдукции гена SDF-1 $\alpha$ , приводила к значительному усилению сократительной функции миоцитов, улучшению кровоснабжения

в ишемизированном миокарде [50] и увеличению выживаемости миоцитов при остром инфаркте миокарда [51]. Значительный интерес в плане повышения выживаемости МСК представляет ген серин/треонинпротеинкиназы Akt (протеинкиназа B). Продукт этого гена опосредует в клетках сигнальные пути основных ростовых факторов и активирует вовлечённые в них белки-регуляторы пролиферации и апоптоза (NF- $\kappa$ B, mTOR и др.). Y. Wang и соавт. [52] в эксперименте на кроликах с ишемией миокарда продемонстрировали, что введение животным МСК, трансфицированных геном Akt с целью сверхэкспрессии этого фермента, уменьшало повреждение тканей сердца. Положительный эффект достигался за счёт секреции модифицированными клетками фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и регулятора апоптоза Bcl-2, которые стимулируют неоангиогенез и подавляют апоптоз в кардиомиоцитах кроликов.

L.M. McGinley и соавт. [36] для повышения выживаемости трансдуцировали МСК крыс геном белка теплового шока Hsp27 человека, защищающего клетки от стрессовых воздействий. Сверхэкспрессия Hsp27 приводила к увеличению выживаемости МСК в условиях гипоксии и ингибирования гликолиза, значительно снижала количество клеток с апоптотическими ядрами и активность каспазы-3 по сравнению с контролем через 72 ч гипоксических условий *in vitro*. Чтобы подтвердить защитный эффект Hsp27 в условиях *in vivo*, животным после воспроизведения инфаркта миокарда вводили одинаковое количество изменённых и неизменённых МСК. Через 7 и 28 дней после инъекций концентрация МСК в миокарде в группе крыс, которым трансплантировали модифицированные МСК, была выше по сравнению с контрольной группой [36]. В другом исследовании проводили модификацию МСК человека посредством лентивирусной трансдукции гена Gremlin1 (GREM1) — регулятора роста, дифференцировки и развития, проангиогенного фактора [37]. МСК со сверхэкспрессией GREM1 продемонстрировали повышенную выживаемость при воздействии H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *in vitro*, а их введение мышам вызывало значительное увеличение перфузии крови в ишемизированной задней конечности животных.

Подобный подход к повышению выживаемости МСК за счёт усиления устойчивости к окислительному стрессу применили F. Zhang и соавт. [53]. Они выполнили лентивирусную трансдукцию гена белка 7 болезни Паркинсона (PARK7), который защищает нервные клетки и клетки сетчатки от окислительного стресса. PARK7 отвечает также за фосфорилирование регулятора транскрипции Elk1 и экспрессию супероксиддисмутазы и каталазы. В экспериментах *in vitro* сверхэкспрессия PARK7 в МСК крыс при воздействии H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> приводила к значительному снижению уровней активных форм кислорода и малонового диальдегида, защищала мембранный потенциал митохондрий и уменьшала процент клеток, претерпевающих апоптоз.

В исследовании группы американских ученых [54] продемонстрировано, что нокдаун микроРНК miR-195, участвующей в механизмах старения стволовых клеток, приводит к восстановлению пролиферативной способности «стареющих» (сенесцентных) МСК костного мозга возрастных животных (мышей). При трансплантации модифицированных таким образом МСК значительно уменьшался размер экспериментального инфаркта миокарда. К числу важных факторов, участвующих в сигнальных путях и способствующих пролиферации и выживанию клеток, относится фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF) [55]. Доказано, что вызванная генетической модификацией сверхэкспрессия MIF оказывает омолаживающий эффект на МСК пожилых доноров [56]. При введении таких МСК человека крысам с экспериментальным инфарктом миокарда количество клеток в тканях сердца через 28 дней после трансплантации было большим, чем количество неизменённых «стареющих» клеток в группе контроля, и терапевтический эффект, проявляющийся усилением сердечной функции и уменьшением размера рубца в ишемизированном сердце, был выше. S. Vi и соавт. [57] исследовали, может ли лентивирусная сверхэкспрессия сиртуина 7 (SIRT7) приводить к омоложению репликативно и физиологически стареющих МСК, полученных от 80-летнего человека. SIRT7 представляет собой эволюционно консервативную (НАД<sup>+</sup>)-зависимую гистондеацетилазу, защищающую целостность генома [58, 59]. Авторами обнаружено, что повышение уровня SIRT7 в МСК приводило к снижению процента стареющих  $\beta$ -галактозидаза-позитивных клеток и к увеличению количества пролиферирующих клеток.

Приведённые результаты исследований, направленных на повышение выживаемости и пролиферативной способности МСК, могут иметь важное значение для повышения эффективности терапии на основе МСК.

## УСИЛЕНИЕ ВЫРАБОТКИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ ФАКТОРОВ, ОБЛАДАЮЩИХ НЕОБХОДИМЫМИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМИ ЭФФЕКТАМИ

Помимо решения проблем, связанных с повышением выживаемости МСК при трансплантации, большое количество исследований посвящено усилению терапевтических свойств таких клеток путём их генетических модификаций, которые приводят к сверхэкспрессии факторов, обуславливающих иммуносупрессивный и/или репаративный эффекты.

В большинстве исследований усиления иммуносупрессивного эффекта МСК достигали сверхэкспрессией

противовоспалительных цитокинов. Так, в экспериментах по моделированию язвенного колита на мышах введение МСК с генетической модификацией, приводящей к гиперэкспрессии противовоспалительного интерлейкина-35, уменьшало повреждение слизистой оболочки кишечника за счёт подавления местного иммунного ответа [34, 60].

С учётом противовоспалительных, иммуномодулирующих (прежде всего иммуносупрессивных) свойств интерлейкина-10 группой учёных сконструированы МСК со сверхэкспрессией данного интерлейкина [39]. Трансплантация таких клеток крысам с воспроизведённой черепно-мозговой травмой приводила к более выраженному улучшению функции мелкой моторики у животных по сравнению с трансплантацией МСК, трансфицированных пустым вектором.

R. Li и соавт. [61] в целях усиления иммуносупрессивных свойств модифицировали МСК собаки путём трансфекции гена трансформирующего фактора роста (TGF)- $\beta$ 1. Изменённые МСК при совместном культивировании с Т-лимфоцитами способствовали образованию Treg-клеток (CD4+CD25+FoxP3+), играющих центральную роль в процессах иммуносупрессии, и подавляли дифференцировку CD4+CD25+ лимфоцитов в Th17, усиливая экспрессию противовоспалительного интерлейкина-10 и ингибируя синтез провоспалительных цитокинов интерлейкина-17A, интерлейкина-21 и интерлейкина-22 в CD4+ лимфоцитах.

Для усиления антиген-специфической иммуносупрессии за счёт МСК при подавлении реакции «трансплантат против хозяина» и при лечении других аутоиммунных заболеваний сконструированы МСК человека с химерными антигенными рецепторами к Е-кадгерину, который экспрессируется на эпителиальных клетках реципиента. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* модифицированные МСК значительно подавляли активность донорских Т-клеток, повышали секрецию противовоспалительных цитокинов по сравнению с контролем, как следствие, увеличивая выживаемость животных при вызванной реакции «трансплантат против хозяина» [62].

Усиление влияния МСК на клетки иммунной системы возможно не только напрямую через сверхэкспрессию противовоспалительных или провоспалительных факторов, но и косвенно. МСК, модифицированные геном изоформы супероксиддисмутазы *Mn-SOD*, продемонстрировали выраженную иммуномодулирующую способность при остром радиационно-индуцированном повреждении лёгких у мышей [63]. После системного введения изменённых МСК у животных снижались уровни воспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-10 и фактора некроза опухолей  $\alpha$ ) в плазме крови, уменьшалась потеря клеток лёгких в результате апоптоза.

Более разнообразные мишени для редактирования генов изучены при попытке усилить регенеративный потенциал МСК. На мышах в модели ишемии задних

конечностей Y. Min и соавт. [64] исследовали изменения ангиогенных эффектов МСК человека после их генетической модификации, приводящей к одновременной сверхэкспрессии хемокинов GCP-2 и SDF-1a. Данные хемокины являются важными регуляторами регенеративных процессов, определяющими дифференцировку и хоуминг стволовых и прогениторных клеток, однако МСК продуцируют эти факторы в незначительном количестве. Введение модифицированных клеток приводило к более выраженному восстановлению перфузии крови и повышению плотности капилляров в очагах ишемии мышц. Кроме того, в повреждённых тканях были заметно увеличены уровни экспрессии генов ангиогенных факторов (VEGF- $\alpha$ , фактора роста гепатоцитов, эпидермального фактора роста, фактора роста фибробластов 2) по сравнению с контролем. В работе K.V. Dergilev и соавт. [65] оценивали, как меняются регенеративные свойства МСК жировой ткани при их генетической модификации с помощью трансдукции аденоассоциированным вирусом, несущим ген фактора стволовых клеток (SCF). Выяснилось, что сочетание генетической модификации МСК и их сборки в многослойную конструкцию оказывает пролонгированное плейотропное действие на повреждённое сердце, индуцирует эндогенные регенеративные процессы и улучшает сердечную функцию.

Перспективным показал себя подход к модификации МСК, направленный на гиперэкспрессию стресс-лимитирующих белков теплового шока. Так, трансплантация МСК человека с избыточной экспрессией гемоксигеназы-1 (HO-1) заметно улучшала выживаемость мышей с острым повреждением почек, ассоциированным с сепсисом, что сопровождалось снижением сывороточных биохимических маркёров повреждения почек и улучшением целостности почечной ткани. Авторы предполагают, что такой эффект объясняется активацией сигнального пути JAK/STAT3 [38]. T. Kato и соавт. [66] на кроликах продемонстрировали, что сверхэкспрессия SDF-1 в МСК приводит к усилению способности модифицированных МСК к заживлению ран, несмотря на их обработку дексаметазоном, который существенно снижает репаративный потенциал клеток.

В работе R.H. Lee и соавт. [67] на мышинной модели продемонстрировано, что введение модифицированных МСК человека с гиперэкспрессией белка гена 6, индуцируемого фактором некроза опухолей (TSG-6), уменьшало зону некроза сердечной мышцы при моделировании инфаркта миокарда у животных. TSG-6 проявляет мощные противовоспалительные эффекты, переключая фенотип макрофагов с провоспалительного на противовоспалительный, благодаря чему отмечается ослабление протеолитического повреждения сердца и его последующего рубцевания [67]. В другом исследовании [68] при экспериментальной инфекционной кардиомиопатии сверхэкспрессия гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) в модифицированных МСК также

усиливала их терапевтические эффекты за счёт мобилизации регуляторных Т-клеток (Treg).

Для усиления защитных свойств МСК против ишемического реперфузионного повреждения кишечника предложена модификация клеток путём лентивирусной трансдукции геном противовоспалительного цитокина — интерлейкина-37 [69]. Отредактированные клетки демонстрировали более высокую способность мигрировать в ткани кишечника и проявлять больший протективный эффект (снижение повреждения ворсинок и некроза эпителия, ограничение нейтрофильной инфильтрации) по сравнению с обычными МСК и монотерапией интерлейкином-37.

Коллективом российских учёных из НИИ экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Минздрава России и Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова был проведён ряд исследований, посвящённых созданию генетически модифицированных МСК жировой ткани со сверхэкспрессией фактора роста гепатоцитов (HGF), оценке их регенеративного потенциала, влияния на рост сосудов и восстановление функции нервов после введения МСК в ишемизированные ткани [70, 71]. Полученные результаты показали, что трансплантация модифицированных клеток ведёт к более эффективному восстановлению ишемизированной конечности животных, включая восстановление кровоснабжения, васкуляризации и иннервации, уменьшение размера некроза мышц и последующего фиброза, чем при трансплантации неизменённых МСК.

Исследование M.M. Hossain и соавт. [29] направлено на разработку генетически модифицированных МСК, секретирующих адипонектин. После модификации МСК стабильно выделяли данный гормон в культуральную среду через 2, 4, 7, 14, 21 и 28 дней после трансфекции, что делает перспективным применение таких клеток для лечения заболеваний, связанных с дефицитом адипонектина.

В работах [72–74] с учётом способности МСК мигрировать в опухоли подобно тому, как они мигрируют в повреждённые ткани, в том числе и в связи с тем, что опухолевый рост сопровождается воспалительным процессом, активно изучали возможности генетической модификации клеток, направленной на стимуляцию синтеза и локальной секреции антионкогенных факторов. G. Grisendi и соавт. [75] создали модифицированные МСК для экспрессии лиганда, индуцирующего апоптоз, родственного фактору некроза опухолей (TRAIL). Этот лиганд вызывает программируемую гибель главным образом злокачественных клеток. После введения изменённых МСК в культуры опухолевых клеток и животным с различными гистотипами саркомы отмечали значительное усиление апоптоза во всех тестируемых линиях. В работе [76] сконструировали МСК, которые одновременно экспрессировали

интерлейкин-12 (полипотентный активатор клеточного иммунитета с противоопухолевой и антиметастатической активностью) и интерлейкин-21 (усиливающий противоопухолевую активность натуральных киллеров). В экспериментах на животных с перитонеальными солидными опухолями внутрибрюшинное введение данного клеточного продукта приводило к локализации МСК в опухоли и выделению указанных цитокинов, активирующих эндогенный противоопухолевый иммунный ответ.

Другим подходом к усилению терапевтического действия МСК является применение технологий геномной модификации для повышения экспрессии целевых белков и/или микроРНК и подавления экспрессии «нежелательных» молекул. Повышенная продукция такими клетками мРНК рекомбинантных белков и/или микроРНК в составе экзосом позволяет оказывать как немедленный терапевтический эффект на повреждённую ткань за счёт воздействия белков, так и отсроченный эффект через модификацию работы генетической программы целевых клеток [77, 78]. В работе Н.А. Басаловой и соавт. [79] с помощью технологии CRISPR/Cas9 проведена модификация МСК человека для элиминации в них генов микроРНК-21 и микроРНК-29с, связанных с фиброзом тканей. Показано, что удаление антифибротической микроРНК-29с и профибротической микроРНК-21 значительно снижало способность экзосом, секретлируемых отредактированными клетками, подавлять TGF $\beta$ -индуцированную дифференцировку фибробластов в миофибробласты *in vitro*.

## ПОВЫШЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК К ТРАНСДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ

Для повышения потенциала МСК к трансдифференцировке в различных направлениях предлагают использовать разнообразные варианты их перепрограммирования [10, 80]. В частности, для этого с помощью различных векторных систем в МСК переносят один или несколько генов, необходимых для перехода в другую линию клеток и поддержания их функционирования.

В работе S. Jahnvi и соавт. [28] проведено перепрограммирование МСК из жировой ткани с целью наделить их способностью эффективно реагировать на гепатогенные сигналы и достигать стабильного функционального состояния гепатоцитов. Для этого МСК модифицировали путём одновременной трансдукции генами первичного фактора транскрипции эндодермы печени FOXA2, гемопозитически экспрессируемого гомеобоксного белка HNF4a и ядерного фактора гепатоцитов 4a (HNF4a), необходимыми для поддержания состояния печени.

В другом исследовании МСК, полученные из жировой ткани, перепрограммировали в островковые  $\beta$ -клетки

поджелудочной железы с помощью векторной доставки генов факторов транскрипции Pbx1, Rfx3, Pdx1, Ngn3, Pax4 и MafA [40]. Полученные клетки демонстрировали характеристики обычных островковых  $\beta$ -клеток и низкую иммуногенность *in vitro*, однако проявляли иммуногенные свойства *in vivo*. Котрансплантация нередигированных МСК из жировой ткани при лечении модельных и клинических случаев сахарного диабета у собак устранила это нежелательное явление и позволила достичь необходимых терапевтических эффектов.

J. Frisch и соавт. [81] изучали потенциальное благоприятное действие устойчивой сверхэкспрессии митогенного и проанаболического инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I) посредством переноса его гена в клетки на биологическую активность МСК человека и их дальнейшую дифференцировку. Указанная генетическая модификация МСК с помощью вектора на основе рекомбинантного аденоассоциированного вируса приводила не только к стимулированию пролиферативной, биосинтетической активности клеток, но и к индукции хондрогенной дифференциации в течение длительного периода времени (21 день).

Известно, что МСК из пульпы зуба имеют потенциал трансдифференцировки в нейральную стволовую клетку, при этом для эффективного перепрограммирования необходим высокий уровень экспрессии четырёх факторов транскрипции: C-MYC, KLF4, SOX2 и OCT4 [82]. В работе В.В. Соловьевой и соавт. [10] проведена модификация МСК из зачатка третьего моляра человека («зуба мудрости») сконструированной плазмидой pBud-Sox2-Oct4 для повышения их плюрипотентного потенциала. Это привело к увеличению уровня экспрессии изменёнными клетками не только факторов транскрипции SOX2 и OCT4, но и регулируемого ими фактора транскрипции NANOG — основного фактора плюрипотентности стволовых клеток, что может свидетельствовать о запуске перепрограммирования клеток.

Некоторые исследователи изучали эффекты вмешательства в работу сигнальных путей, отвечающих за регуляцию направления дифференцировки клеток. В частности, описаны эксперименты и клинические испытания, в которых оказывали воздействие на сигнальный путь Notch [83–85]. Этот путь является одним из ключевых в межклеточной сигнализации, определяет направления дифференцировки клеток, вовлечён в регуляцию миграции МСК из костного мозга в зоны повреждения, контролирует регенеративные процессы [86, 87]. У млекопитающих в состав сигнального пути Notch входят рецепторы Notch четырёх типов, лиганды этих рецепторов, нижележащие транскрипционные комплексы и мишени. Обнаружено, что экспрессия рецептора Notch1 резко возрастает и в костном мозге, и в миокарде после острого ишемического повреждения [87]. Y. Li и соавт. продемонстрировали в модели инфаркта миокарда на мышах, что передача сигналов Notch1 в МСК из костного мозга



имеет решающее значение для восстановления тканей сердца [83]. Инъекция МСК, сверхэкспрессирующих внутриклеточный домен Notch после NICD-аденовирусной трансфекции, приводит к уменьшению размера инфаркта и улучшению сердечной функции у животных за счёт дифференцировки введённых клеток в кардиомиоциты. G.K. Steinberg и соавт. [84] и S. Yabuno и соавт. [85] исследовали эффекты трансплантации клеточной линии SB623, полученной путём временной трансфекции МСК костного мозга человека плазмидным вектором, кодирующим внутриклеточный домен Notch-1, на восстановление головного мозга после ишемического инсульта. Авторы показали, что введение клеток с повышенной экспрессией домена Notch-1 вызывало эндогенный нейрогенез и ангиогенез в зоне повреждения головного мозга и приводило к улучшению функциональных показателей работы нервной системы в экспериментальных моделях ишемического инсульта у животных и в клинических исследованиях.

Описанные исследования демонстрируют успешность применения генетической модификации МСК с целью запуска процессов дифференцировки клеток в необходимом направлении, сопровождающихся стимулированием пролиферации клеток и усилением регенеративных процессов в конкретных повреждённых тканях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрированы разнообразные терапевтические свойства мезенхимальных стромальных клеток. Разработаны протоколы получения этих клеток из разных источников, схемы введения в организм. Тем не менее до сих пор существуют ограничения в использовании регенераторного и иммуномодулирующего потенциала мезенхимальных стромальных клеток в клинической практике, связанные с проблемами адресной миграции в ткани-мишени, относительно низкими выживаемостью *in situ* и способностью к дифференцировке в зрелые клетки повреждённой ткани, недостаточной выработкой факторов, обладающих терапевтическими эффектами, и др. Генетическая модификация мезенхимальных стромальных клеток, приводящая к гиперэкспрессии молекул адгезии и их рецепторов, хемокиновых рецепторов, мембранных компонентов сигнальных каскадов, регуляторов роста, дифференцировки

и развития, проангиогенных факторов, а также к подавлению экспрессии «нежелательных» молекул с целью усиления терапевтической активности клеточного секрета, является многообещающей стратегией улучшения их терапевтических эффектов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках реализации государственного задания № 122020100109-6 «Поиски биомаркеров прогнозирования терапевтического эффекта мезенхимальных стромальных клеток в клеточной терапии»

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Л.В. Лимарева — анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; О.В. Грибкова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; П.В. Ильясов — редактирование статьи; Я.К. Грищук — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The work was carried out within the framework of the state assignment No. 122020100109-6 "Search for biomarkers for predicting the therapeutic effect of mesenchymal stromal cells in cell therapy".

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** L.V. Limareva, literature survey, writing the text and editing the article; O.V. Gribkova, review of literature, collection and analysis of references, preparation and writing of the paper text; P.V. Iliasov, editing the paper; Y.K. Grischuk, review of literature, collection and analysis of references. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Golpanian S., Wolf A., Hatzistergos K.E., Hare J.M. Rebuilding the damaged heart: mesenchymal stem cells, cell-based therapy, and engineered heart tissue // *Physiol Rev*. 2016. Vol. 96, N 3. P. 1127–1168. doi: 10.1152/physrev.00019.2015
2. Nakajima M., Nito C., Sowa K., et al. Mesenchymal stem cells overexpressing interleukin-10 promote neuroprotection in experimental acute ischemic stroke // *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2017. Vol. 6. P. 102–111. doi: 10.1016/j.omtm.2017.06.005
3. Gu J., Huang L., Zhang C., et al. Therapeutic evidence of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation for cerebral palsy: a randomized, controlled trial // *Stem Cell Res Ther*. 2020. Vol. 11, N 1. P. 43. doi: 10.1186/s13287-019-1545-x

4. Попандопуло А.Г., Турчин В.В., Солопов М.В., Буше В.В. Проблемы клинических испытаний эффективности клеточной терапии сегодня // Сибирский научный медицинский журнал. 2021. Т. 41, № 1. С. 16–32. doi: 10.18699/SSMJ20210102
5. Köhnke R., Ahlers M.O., Birkelbach M.A., et al. Temporomandibular joint osteoarthritis: regenerative treatment by a stem cell containing advanced therapy medicinal product (ATMP)—an in vivo animal trial // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 1. P. 443. doi: 10.3390/ijms22010443
6. Lynggaard C.D., Grønhoj C., Christensen R., et al. Intraglandular off-the-shelf allogeneic mesenchymal stem cell treatment in patients with radiation-induced xerostomia: a safety study (MESRIX-II) // *Stem Cells Transl Med*. 2022. Vol. 11, N 5. P. 478–489. doi: 10.1093/stcltm/szac011
7. Whelan D.S., Caplice N.M., Clover A.J.P. Mesenchymal stromal cell derived CCL2 is required for accelerated wound healing // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 2642. doi: 10.1038/s41598-020-59174-1
8. Sun H., Pratt R.E., Hodgkinson C.P., Dzau V.J. Sequential paracrine mechanisms are necessary for the therapeutic benefits of stem cell therapy // *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020. Vol. 319, N 6. P. C1141–C1150. doi: 10.1152/ajpcell.00516.2019
9. Han Y., Yang J., Fang J., et al. The secretion profile of mesenchymal stem cells and potential applications in treating human diseases // *Signal Transduct Target Ther*. 2022. Vol. 7, N 1. P. 92. doi: 10.1038/s41392-022-00932-0
10. Соловьева В.В., Блатт Н.Л., Гусева Д.С., и др. Исследование экспрессии факторов транскрипции плюрипотентности в мультипотентных мезенхимальных стромальных клетках из третьих моляров человека, трансфицированных плазмидой rVid-Sox2-Oct4 // *Гены и клетки*. 2015. Т. 10, № 2. С. 65–70.
11. Horwitz E.M., Le Blanc K., Dominici M., et al. International Society for Cellular Therapy. Clarification of the nomenclature for MSC: the international society for cellular therapy position statement // *Cytotherapy*. 2005. Vol. 7, N 5. P. 393–395. doi: 10.1080/14653240500319234
12. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement // *Cytotherapy*. 2006. Vol. 8, N 4. P. 315–317. doi: 10.1080/14653240600855905
13. Viswanathan S., Shi Y., Galipeau J., et al. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT) Mesenchymal Stromal Cell committee position statement on nomenclature // *Cytotherapy*. 2019. Vol. 21. P. 1019–1024. doi: 10.1016/j.jcyt.2019.08.002
14. Su J., Chen X., Huang Y., et al. Phylogenetic distinction of iNOS and IDO function in mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression in mammalian species // *Cell Death Differ*. 2014. Vol. 21, N 3. P. 388–396. doi: 10.1038/cdd.2013.149
15. Kallmeyer K., Pepper M.S. Homing properties of mesenchymal stromal cells // *Expert Opin Biological Ther*. 2015. Vol. 15. P. 477–479. doi: 10.1517/14712598.2015.997204
16. Lee S.H. The advantages and limitations of mesenchymal stem cells in clinical application for treating human diseases // *Osteoporos Sarcopenia*. 2018. Vol. 4, N 4. P. 150. doi: 10.1016/j.afos.2018.11.083
17. Ратушный А.Ю., Буравкова Л.Б. Клеточное старение и мезенхимальные стромальные клетки // *Физиология человека*. 2020. Т. 46, № 1. С. 100–110. doi: 10.31857/S0131164620010130
18. Иволгин Д.А., Кудлай Д.А. Мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки и онкобезопасность: две стороны одной медали или обоюдоострый меч (обзор зарубежной литературы) // *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021. Т. 8, № 1. С. 64–84. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-1-64-84
19. Долгополов И.С., Рыков М.Ю., Осадчий В.А. Регенеративная терапия при хронической сердечной недостаточности: перспективы использования клеточных и бесклеточных технологий // *Архивъ внутренней медицины*. 2022. Т. 12, № 4. С. 293–301. doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-293-301
20. Ding Y., Gong P., Jiang J., et al. Mesenchymal stem/stromal cells primed by inflammatory cytokines alleviate psoriasis-like inflammation via the TSG-6-neutrophil axis // *Cell Death Dis*. 2022. Vol. 13, N 11. P. 996. doi: 10.1038/s41419-022-05445-w
21. Peng X., Liang B., Wang H., et al. Hypoxia pretreatment improves the therapeutic potential of bone marrow mesenchymal stem cells in hindlimb ischemia via upregulation of NRG-1 // *Cell Tissue Res*. 2022. Vol. 388, N 1. P. 105–116. doi: 10.1007/s00441-021-03562-0
22. Levoux J., Prola A., Lafuste P., et al. Platelets facilitate the wound-healing capability of mesenchymal stem cells by mitochondrial transfer and metabolic reprogramming // *Cell Metab*. 2021. Vol. 33, N 2. P. 283–299.e9. doi: 10.1016/j.cmet.2020.12.006
23. Mendt M., Daher M., Basar R., et al. Metabolic reprogramming of GMP grade cord tissue derived mesenchymal stem cells enhances their suppressive potential in GVHD // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. P. 631353. doi: 10.3389/fimmu.2021.631353
24. Huang B., Jiang X.C., Zhang T.Y., et al. Peptide modified mesenchymal stem cells as targeting delivery system transfected with miR-133b for the treatment of cerebral ischemia // *Int J Pharm*. 2017. Vol. 531, N 1. P. 90–100. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.08.073
25. Cesarz Z., Tamama K. Spheroid culture of mesenchymal stem cells // *Stem Cells Int*. 2016. Vol. 2016. P. 9176357. doi: 10.1155/2016/9176357
26. Egger D., Schwedhelm I., Hansmann J., Kasper C. Hypoxic three-dimensional scaffold-free aggregate cultivation of mesenchymal stem cells in a stirred tank reactor // *Bioengineering (Basel)*. 2017. Vol. 4, N 2. P. 47. doi: 10.3390/bioengineering4020047
27. Shahror R.A., Wu C.C., Chiang Y.H., Chen K.Y. Genetically modified mesenchymal stem cells: the next generation of stem cell-based therapy for TBI // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 11. P. 4051. doi: 10.3390/ijms21114051
28. Jahnvi S., Garg V., Vasandan A.B., et al. Lineage reprogramming of human adipose mesenchymal stem cells to immune modulatory i-Heps // *Int J Biochem Cell Biol*. 2022. Vol. 149. P. 106256. doi: 10.1016/j.biocel.2022.106256
29. Hossain M.M., Murali M.R., Kamarul T. Genetically modified mesenchymal stem/stromal cells transfected with adiponectin gene can stably secrete adiponectin // *Life Sci*. 2017. Vol. 182. P. 50–56. doi: 10.1016/j.lfs.2017.06.007
30. Безбородова О.А., Немцова Е.Р., Якубовская Р.И., Каприн А.Д. Генная терапия — новое направление в медицине // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016. Т. 5, № 2. С. 64–72. doi: 10.17116/onkolog20165264-72
31. Hamann A., Nguyen A., Pannier A.K. Nucleic acid delivery to mesenchymal stem cells: a review of nonviral methods and applications // *J Biol Eng*. 2019. Vol. 13. P. 7. doi: 10.1186/s13036-019-0140-0
32. Соколов А.В., Лимарева Л.В., Ильясов П.В., и др. Сравнительный анализ методов инкапсуляции биомакромолекул и живых

- клеток: перспективы использования металл-органических карбонных полимеров // Журнал органической химии. 2021. Т. 57, № 4. С. 457–473. doi: 10.1134/S1070428021040011
33. Chou K.J., Lee P.T., Chen C.L., et al. CD44 fucosylation on mesenchymal stem cell enhances homing and macrophage polarization in ischemic kidney injury // *Exp Cell Res*. 2017. Vol. 350, N 1. P. 91–102. doi: 10.1016/j.yexcr.2016.11.010
34. Nan Z., Fan H., Tang Q., et al. Dual expression of CXCR4 and IL-35 enhances the therapeutic effects of BMSCs on TNBS-induced colitis in rats through expansion of Tregs and suppression of Th17 cells // *Biochem Biophys Res Commun*. 2018. Vol. 499, N 4. P. 727–734. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.043
35. Shahrer R.A., Ali A.A.A., Wu C.C., et al. Enhanced homing of mesenchymal stem cells overexpressing fibroblast growth factor 21 to injury site in a mouse model of traumatic brain injury // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N 11. P. 2624. doi: 10.3390/ijms20112624
36. McGinley L.M., McMahon J., Stocca A., et al. Mesenchymal stem cell survival in the infarcted heart is enhanced by lentivirus vector-mediated heat shock protein 27 expression // *Hum Gene Ther*. 2013. Vol. 24, N 10. P. 840–851. doi: 10.1089/hum.2011.009
37. Xiang Q., Hong D., Liao Y., et al. Overexpression of Gremlin1 in mesenchymal stem cells improves hindlimb ischemia in mice by enhancing cell survival // *J Cell Physiol*. 2017. Vol. 232, N 5. P. 996–1007. doi: 10.1002/jcp.25578
38. Yan X., Cheng X., He X., et al. HO-1 overexpressed mesenchymal stem cells ameliorate sepsis-associated acute kidney injury by activating JAK/STAT3 pathway // *Cel Mol Bioeng*. 2018. Vol. 11, N 6. P. 509–518. doi: 10.1007/s12195-018-0540-0
39. Peruzzaro S.T., Andrews M.M.M., Al-Gharaibeh A., et al. Transplantation of mesenchymal stem cells genetically engineered to overexpress interleukin-10 promotes alternative inflammatory response in rat model of traumatic brain injury // *Neuroinflammation*. 2022. Vol. 19, N 1. P. 15. Corrected and republished from: *J Neuroinflammation*. 2019. Vol. 16, N 1. P. 2. doi: 10.1186/s12974-018-1383-2
40. Dai P., Qi G., Xu H., et al. Reprogramming adipose mesenchymal stem cells into islet  $\beta$ -cells for the treatment of canine diabetes mellitus // *Stem Cell Res Ther*. 2022. Vol. 13, N 1. P. 370. doi: 10.1186/s13287-022-03020-w
41. Salvadori M., Cesari N., Murgia A., et al. Dissecting the pharmacodynamics and pharmacokinetics of MSCs to overcome limitations in their clinical translation // *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2019. Vol. 14. P. 1–15. doi: 10.1016/j.omtm.2019.05.004
42. Sanchez-Diaz M., Quiñones-Vico M.I., Sanabria de la Torre R., et al. Biodistribution of mesenchymal stromal cells after administration in animal models and humans: a systematic review // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N 13. P. 2925. doi: 10.3390/jcm10132925
43. Брюховецкий И.С., Брюховецкий А.С., Мищенко П.В., Хотимченко Ю.С. Роль системных механизмов миграции и хоуминга стволовых клеток в развитии злокачественных опухолей центральной нервной системы и разработке новых методов противопухолевой терапии // *Российский биотерапевтический журнал*. 2013. Т. 12. № 4. С. 3–12.
44. Wang K., Li Y., Zhu T., et al. Overexpression of c-Met in bone marrow mesenchymal stem cells improves their effectiveness in homing and repair of acute liver failure // *Stem Cell Res Ther*. 2017. Vol. 8, N 1. P. 162. doi: 10.1186/s13287-017-0614-2
45. Lu Y., Wang Z., Chen L., et al. The in vitro differentiation of GDNF gene-engineered amniotic fluid-derived stem cells into renal tubular epithelial-like cells // *Stem Cells Dev*. 2018. Vol. 27, N 9. P. 590–599. doi: 10.1089/scd.2017.0120
46. Li S., Wang Y., Wang Z., et al. Enhanced renoprotective effect of GDNF-modified adipose-derived mesenchymal stem cells on renal interstitial fibrosis // *Stem Cell Res Ther*. 2021. Vol. 12, N 1. P. 27. doi: 10.1186/s13287-020-02049-z
47. Song L., Zhang F., Zhou R., et al. hCTLA4-gene-modified human bone marrow-derived mesenchymal stem cells (hBMMSCs) maintain POSTN secretion to enhance the migration capability of allogeneic hBMMSCs through the integrin  $\alpha\beta$ 3/FAK/ERK signaling pathway // *Stem Cells Int*. 2020. Vol. 2020. P. 3608284. doi: 10.1155/2020/3608284
48. Li X., He L., Yue Q., et al. MiR-9-5p promotes MSC migration by activating  $\beta$ -catenin signaling pathway // *Am J Physiol Cell Physiol*. 2017. Vol. 313, N 1. P. C80–C93. doi: 10.1152/ajpcell.00232.2016
49. Mayorga M.E., Kiedrowski M., McCallinhart P., et al. Role of SDF-1: CXCR4 in impaired post-myocardial infarction cardiac repair in diabetes // *Stem Cells Transl Med*. 2018. Vol. 7, N 1. P. 115–124. doi: 10.1002/sctm.17-0172
50. Tang J., Wang J., Guo L., et al. Mesenchymal stem cells modified with stromal cell-derived factor 1 $\alpha$  improve cardiac remodeling via paracrine activation of hepatocyte growth factor in a rat model of myocardial infarction // *Mol Cells*. 2010. Vol. 29, N 1. P. 9–19. doi: 10.1007/s10059-010-0001-7
51. Zhang M., Mal N., Kiedrowski M., et al. SDF-1 expression by mesenchymal stem cells results in trophic support of cardiac myocytes after myocardial infarction // *FASEB J*. 2007. Vol. 21, N 12. P. 3197–3207. doi: 10.1096/fj.06-6558.com
52. Wang Y., Li Y., Song L., et al. The transplantation of Akt-overexpressing amniotic fluid-derived mesenchymal stem cells protects the heart against ischemia-reperfusion injury in rabbits // *Mol Med Rep*. 2016. Vol. 14, N 1. P. 234–242. doi: 10.3892/mmr.2016.5212
53. Zhang F., Peng W., Zhang J., et al. PARK7 enhances antioxidative-stress processes of BMSCs via the ERK1/2 pathway // *J Cell Biochem*. 2021. Vol. 122, N 2. P. 222–234. doi: 10.1002/jcb.29845
54. Okada M., Kim H.W., Matsuura K., et al. Abrogation of age-induced microRNA-195 rejuvenates the senescent mesenchymal stem cells by reactivating telomerase // *Stem Cells*. 2016. Vol. 34, N 1. P. 148–159. doi: 10.1002/stem.2211
55. Soppert J., Kraemer S., Beckers C., et al. Soluble CD74 reroutes MIF/CXCR4/AKT-mediated survival of cardiac myofibroblasts to necroptosis // *J Am Heart Assoc*. 2018. Vol. 7, N 17. P. e009384. doi: 10.1161/JAHA.118.009384
56. Zhang Y., Zhu W., He H., et al. Macrophage migration inhibitory factor rejuvenates aged human mesenchymal stem cells and improves myocardial repair // *Aging (Albany NY)*. 2019. Vol. 11, N 24. P. 12641–12660. doi: 10.18632/aging.102592
57. Bi S., Liu Z., Wu Z., et al. SIRT7 antagonizes human stem cell aging as a heterochromatin stabilizer // *Protein Cell*. 2020. Vol. 11, N 7. P. 483–504. doi: 10.1007/s13238-020-00728-4
58. Vazquez B.N., Thackray J.K., Simonet N.G., et al. SIRT7 promotes genome integrity and modulates non-homologous end joining DNA repair // *EMBO J*. 2016. Vol. 35, N 14. P. 1488–1503. doi: 10.15252/embj.201593499
59. Paredes S., Angulo-Ibanez M., Tasselli L., et al. The epigenetic regulator SIRT7 guards against mammalian cellular senescence induced by ribosomal DNA instability // *J Biol Chem*. 2018. Vol. 293, N 28. P. 11242–11250. doi: 10.1074/jbc.AC118.003325

60. Yan Y., Zhao N., He X., et al. Mesenchymal stem cell expression of interleukin-35 protects against ulcerative colitis by suppressing mucosal immune responses // *Cytotherapy*. 2018. Vol. 20, N 7. P. 911–918. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.05.004
61. Li R., Wang R., Zhong S., et al. TGF- $\beta$ 1-overexpressing mesenchymal stem cells reciprocally regulate Th17/Treg cells by regulating the expression of IFN- $\gamma$  // *Open Life Sci*. 2021. Vol. 16, N 1. P. 1193–1202. doi: 10.1515/biol-2021-0118
62. Sirpilla O., Sakemura R.L., Hefazi M., et al. Bioengineering mesenchymal stromal cells with chimeric antigen receptors induces superior immunosuppressive efficacy in preclinical graft versus host disease models. *Transplantation and Cellular Therapy Meetings*; 2023 Feb 15–19; Orlando, USA. P. S57–S58.
63. Chen H.X., Xiang H., Xu W.H., et al. Manganese superoxide dismutase gene-modified mesenchymal stem cells attenuate acute radiation-induced lung injury // *Hum Gene Ther*. 2017. Vol. 28, N 6. P. 523–532. doi: 10.1089/hum.2016.106
64. Min Y., Han S., Aae Ryu H., Kim S.W. Human adipose mesenchymal stem cells overexpressing dual chemotactic gene showed enhanced angiogenic capacity in ischaemic hindlimb model // *Cardiovasc Res*. 2018. Vol. 114, N 10. P. 1400–1409. doi: 10.1093/cvr/cvy086
65. Dergilev K.V., Shevchenko E.K., Tsokolaeva Z.I., et al. Cell sheet comprised of mesenchymal stromal cells overexpressing stem cell factor promotes epicardium activation and heart function improvement in a rat model of myocardium infarction // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N 24. P. 9603. doi: 10.3390/ijms21249603
66. Kato T., Khanh V.C., Sato K., et al. SDF-1 improves wound healing ability of glucocorticoid-treated adipose tissue-derived mesenchymal stem cells // *Biochem Biophys Res Commun*. 2017. Vol. 493, N 2. P. 1010–1017. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.09.100
67. Lee R.H., Pulin A.A., Seo M.J., et al. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6 // *Cell Stem Cell*. 2009. Vol. 5, N 1. P. 54–63. doi: 10.1016/j.stem.2009.05.003
68. Silva D.N., Souza B.S.F., Vasconcelos J.F., et al. Granulocyte-colony stimulating factor-overexpressing mesenchymal stem cells exhibit enhanced immunomodulatory actions through the recruitment of suppressor cells in experimental chagas disease cardiomyopathy // *Front Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 1449. doi: 10.3389/fimmu.2018.01449
69. Kong D., Hu Y., Li X., et al. IL-37 Gene modification enhances the protective effects of mesenchymal stromal cells on intestinal ischemia reperfusion injury // *Stem Cells Int*. 2020. Vol. 2020. P. 8883636. doi: 10.1155/2020/8883636
70. Белоглазова И.Б., Молокотина Ю.Д., Зубкова Е.С., и др. Выбор вирусного вектора для получения генетически модифицированных мезенхимных стромальных клеток жировой ткани, продуцирующих фактор роста гепатоцитов, для стимуляции восстановления кровоснабжения и иннервации ишемизированных тканей // *Гены и клетки*. 2017. Т. 12, № 3. С. 168–169.
71. Boldyreva M.A., Shevchenko E.K., Molokotina Y.D., et al. Transplantation of adipose stromal cell sheet producing hepatocyte growth factor induces pleiotropic effect in ischemic skeletal muscle // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N 12. P. 3088. doi: 10.3390/ijms20123088
72. Sage E.K., Kolluri K.K., McNulty K., et al. Systemic but not topical TRAIL-expressing mesenchymal stem cells reduce tumour growth in malignant mesothelioma // *Thorax*. 2014. Vol. 69, N 7. P. 638–647. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204110
73. Tyciakova S., Matuskova M., Bohovic R., et al. Genetically engineered mesenchymal stromal cells producing TNF $\alpha$  have tumour suppressing effect on human melanoma xenograft // *J Gene Med*. 2015. Vol. 17, N 1-2. P. 54–67. doi: 10.1002/jgm.2823
74. Hagenhoff A., Bruns C.J., Zhao Y., et al. Harnessing mesenchymal stem cell homing as an anticancer therapy // *Expert Opin Biol Ther*. 2016. Vol. 16, N 9. P. 1079–1092. doi: 10.1080/14712598.2016.1196179
75. Grisendi G., Spano C., D'souza N., et al. Mesenchymal progenitors expressing TRAIL induce apoptosis in sarcomas // *Stem Cells*. 2015. Vol. 33, N 3. P. 859–869. doi: 10.1002/stem.1903
76. Lee P., Iyer D., Magal A., et al. Manufacturing development of SENTI-101, a gene circuit modified allogeneic bone marrow derived mesenchymal stromal cell (BM-MSC) therapy for the treatment of solid tumors // *Cytotherapy*. 2020. Vol. 22, N 5 Suppl. P. S11–S12. doi: 10.1016/j.jcyt.2020.03.474
77. Huang S., Li Y., Wu P., et al. microRNA-148a-3p in extracellular vesicles derived from bone marrow mesenchymal stem cells suppresses SMURF1 to prevent osteonecrosis of femoral head // *J Cell Mol Med*. 2020. Vol. 24, N 19. P. 11512–11523. doi: 10.1111/jcmm.15766
78. Vieira J.M.F., Zamproni L.N., Wendt C.H.C., et al. Overexpression of mir-135b and mir-210 in mesenchymal stromal cells for the enrichment of extracellular vesicles with angiogenic factors // *PLoS One*. 2022. Vol. 17, N 8. P. e0272962. doi: 10.1371/journal.pone.0272962
79. Басалова Н.А., Карагяур М.Н., Виговский М.А., и др. Материалы VIII молодежной школы-конференции по молекулярной биологии и генетическим технологиям института цитологии РАН (11–14 октября 2022 г., Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург) // *Цитология*. 2022. Т. 64, № 7. С. 611–780. doi: 10.31857/S004137712207001X
80. Lee S., Moon S., Oh J.Y., et al. Enhanced insulin production and reprogramming efficiency of mesenchymal stem cells derived from porcine pancreas using suitable induction medium // *Xenotransplantation*. 2018. Vol. 26, N 1. P. e12451. doi: 10.1111/xen.12451
81. Frisch J., Venkatesan J.K., Rey-Rico A., et al. Influence of insulin-like growth factor I overexpression via recombinant adeno-associated vector gene transfer upon the biological activities and differentiation potential of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells // *Stem Cell Res Ther*. 2014. Vol. 5, N 4. P. 103. doi: 10.1186/scrt491
82. Yalvac M.E., Ramazanoglu M., Rizvanov A.A., et al. Isolation and characterization of stem cells derived from human third molar tooth germs of young adults: implications in neo-vascularization, osteo-, adipo- and neurogenesis // *Pharmacogenomics J*. 2010. Vol. 10, N 2. P. 105–113. doi: 10.1038/tpj.2009.40
83. Li Y., Hiroi Y., Ngoy S., et al. Notch1 in bone marrow-derived cells mediates cardiac repair after myocardial infarction // *Circulation*. 2011. Vol. 123, N 8. P. 866–876. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.947531
84. Steinberg G.K., Kondziolka D., Wechsler L.R., et al. Two-year safety and clinical outcomes in chronic ischemic stroke patients after implantation of modified bone marrow-derived mesenchymal stem cells (SB623): a phase 1/2a study // *J Neurosurg*. 2018. P. 1–11. doi: 10.3171/2018.5.JNS173147

**85.** Yabuno S., Yasuhara T., Nagase T., et al. Synergistic therapeutic effects of intracerebral transplantation of human modified bone marrow-derived stromal cells (SB623) and voluntary exercise with running wheel in a rat model of ischemic stroke // *Stem Cell Res Ther.* 2023. Vol. 14, N 1. P. 10. doi: 10.1186/s13287-023-03236-4

**86.** Богданова М.А., Костарева А.А., Малашичева А.Б. Роль сигнального пути Notch в дифференцировке мезенхимных стволовых

клеток жировой ткани человека // *Biological Communications.* 2014. № 2. С. 94–104. Режим доступа: <https://biocomm.spbu.ru/article/view/1139> Дата обращения: 14.04.2023.

**87.** Дергилев К.В., Зубкова Е.С., Белоглазова И.Б., и др. Сигнальный путь Notch — терапевтическая мишень для регуляции репаративных процессов в сердце // *Терапевтический архив.* 2018. Т. 90, № 12. С. 112–121. doi: 10.26442/00403660.2018.12.000014

## REFERENCES

**1.** Golpanian S, Wolf A, Hatzistergos KE, Hare JM. Rebuilding the damaged heart: mesenchymal stem cells, cell-based therapy, and engineered heart tissue. *Physiol Rev.* 2016;96(3):1127–1168. doi: 10.1152/physrev.00019.2015

**2.** Nakajima M, Nito C, Sowa K, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing interleukin-10 promote neuroprotection in experimental acute ischemic stroke. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2017;6:102–111. doi: 10.1016/j.omtm.2017.06.005

**3.** Gu J, Huang L, Zhang C, et al. Therapeutic evidence of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation for cerebral palsy: a randomized, controlled trial. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):43. doi: 10.1186/s13287-019-1545-x

**4.** Popandopulo AG, Turchyn VV, Solopov MV, Bushe VV. Problems of clinical trials of cell therapy effectiveness today. *The Siberian Scientific Medical Journal.* 2021;41(1):16–32. (In Russ). doi: 10.18699/SSMJ20210102

**5.** Köhnke R, Ahlers MO, Birkelbach MA, et al. Temporomandibular joint osteoarthritis: regenerative treatment by a stem cell containing advanced therapy medicinal product (ATMP)—an in vivo animal trial. *Int J Mol Sci.* 2021;22(1):443. doi: 10.3390/ijms22010443

**6.** Lynggaard CD, Grønhøj C, Christensen R, et al. Intraglandular off-the-shelf allogeneic mesenchymal stem cell treatment in patients with radiation-induced xerostomia: a safety study (MESRIX-II). *Stem Cells Transl Med.* 2022;11(5):478–489. doi: 10.1093/stcltm/szac011

**7.** Whelan DS, Caplice NM, Clover AJP. Mesenchymal stromal cell derived CCL2 is required for accelerated wound healing. *Sci Rep.* 2020;10(1):2642. doi: 10.1038/s41598-020-59174-1

**8.** Sun H, Pratt RE, Hodgkinson CP, Dzau VJ. Sequential paracrine mechanisms are necessary for the therapeutic benefits of stem cell therapy. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2020;319(6):C1141–C1150. doi: 10.1152/ajpcell.00516.2019

**9.** Han Y, Yang J, Fang J, et al. The secretion profile of mesenchymal stem cells and potential applications in treating human diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):92. doi: 10.1038/s41392-022-00932-0

**10.** Solovyeva VV, Blatt NL, Guseva DS, et al. Expression of pluripotency transcription factors in human third molar tooth germ derived multipotent mesenchymal stromal cells transfected by plasmid pBud-Sox2-Oct4. *Genes & cells.* 2015;10(2):65–70. (In Russ).

**11.** Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M, et al. International Society for Cellular Therapy. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2005;7(5):393–395. doi: 10.1080/14653240500319234

**12.** Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8(4):315–317. doi: 10.1080/14653240600855905

**13.** Viswanathan S, Shi Y, Galipeau J, et al. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT) Mesenchymal Stromal Cell committee position statement on nomenclature. *Cytotherapy.* 2019;21:1019–1024. doi: 10.1016/j.jcyt.2019.08.002

**14.** Su J, Chen X, Huang Y, et al. Phylogenetic distinction of iNOS and IDO function in mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression in mammalian species. *Cell Death Differ.* 2014;21(3):388–396. doi: 10.1038/cdd.2013.149

**15.** Kallmeyer K, Pepper MS. Homing properties of mesenchymal stromal cells. *Expert Opin Biological Ther.* 2015;15:477–479. doi: 10.1517/14712598.2015.997204

**16.** Lee SH. The advantages and limitations of mesenchymal stem cells in clinical application for treating human diseases. *Osteoporos Sarcopenia.* 2018;4(4):150. doi: 10.1016/j.afos.2018.11.083

**17.** Ratushnyy AY, Buravkova LB. Cell senescence and mesenchymal stromal cells. *Fiziologiya cheloveka.* 2020;46(1):100–110. (In Russ). doi: 10.31857/S0131164620010130

**18.** Ivoglin DA, Kudlay DA. Mesenchymal multipotent stromal cells and cancer safety: two sides of the same coin or a double-edged sword (review of foreign literature). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2021;8(1):64–84. (In Russ). doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-1-64-84

**19.** Dolgoplov IS, Rykov MYu, Osadchij VV. Regenerative therapy for chronic heart failure: prospects for the use of cellular and acellular technologies. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2022;12(4):293–301. (In Russ). doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-4-293-301

**20.** Ding Y, Gong P, Jiang J, et al. Mesenchymal stem/stromal cells primed by inflammatory cytokines alleviate psoriasis-like inflammation via the TSG-6-neutrophil axis. *Cell Death Dis.* 2022;13(11):996. doi: 10.1038/s41419-022-05445-w

**21.** Peng X, Liang B, Wang H, et al. Hypoxia pretreatment improves the therapeutic potential of bone marrow mesenchymal stem cells in hindlimb ischemia via upregulation of NRG-1. *Cell Tissue Res.* 2022;388(1):105–116. doi: 10.1007/s00441-021-03562-0

**22.** Levoux J, Prola A, Lafuste P, et al. Platelets facilitate the wound-healing capability of mesenchymal stem cells by mitochondrial transfer and metabolic reprogramming. *Cell Metab.* 2021;33(2):283–299.e9. doi: 10.1016/j.cmet.2020.12.006

**23.** Mendt M, Daher M, Basar R, et al. Metabolic reprogramming of GMP grade cord tissue derived mesenchymal stem cells enhances their suppressive potential in GVHD. *Front Immunol.* 2021;12:631353. doi: 10.3389/fimmu.2021.631353

**24.** Huang B, Jiang XC, Zhang TY, et al. Peptide modified mesenchymal stem cells as targeting delivery system transfected with miR-133b for the treatment of cerebral ischemia. *Int J Pharm.* 2017;531(1):90–100. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.08.073

25. Cesarz Z, Tamama K. Spheroid culture of mesenchymal stem cells. *Stem Cells Int*. 2016;2016:9176357. doi: 10.1155/2016/9176357
26. Egger D, Schwedhelm I, Hansmann J, Kasper C. Hypoxic three-dimensional scaffold-free aggregate cultivation of mesenchymal stem cells in a stirred tank reactor. *Bioengineering (Basel)*. 2017;4(2):47. doi: 10.3390/bioengineering4020047
27. Shahrer RA, Wu CC, Chiang YH, Chen KY. Genetically modified mesenchymal stem cells: the next generation of stem cell-based therapy for TBI. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4051. doi: 10.3390/ijms21114051
28. Jahnavi S, Garg V, Vasandan AB, et al. Lineage reprogramming of human adipose mesenchymal stem cells to immune modulatory i-Heps. *Int J Biochem Cell Biol*. 2022;149:106256. doi: 10.1016/j.biocel.2022.106256
29. Hossain MM, Murali MR, Kamarul T. Genetically modified mesenchymal stem/stromal cells transfected with adiponectin gene can stably secrete adiponectin. *Life Sci*. 2017;182:50–56. doi: 10.1016/j.lfs.2017.06.007
30. Bezborodova OA, Nemtsova ER, Yakubovskaya RI, Kaprin AD. Gene therapy is a new area in medicine. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2016;2:64–72. (In Russ).
31. Hamann A, Nguyen A, Pannier AK. Nucleic acid delivery to mesenchymal stem cells: a review of nonviral methods and applications. *J Biol Eng*. 2019;13:7. doi: 10.1186/s13036-019-0140-0
32. Sokolov AV, Limareva LV, Iliasov PV, et al. Methods of encapsulation of biomacromolecules and living cells. Prospects of using metal-organic frameworks. *Russian Journal of Organic Chemistry*. 2021;57(4):491–505. (In Russ). doi: 10.1134/S1070428021040011
33. Chou KJ, Lee PT, Chen CL, et al. CD44 fucosylation on mesenchymal stem cell enhances homing and macrophage polarization in ischemic kidney injury. *Exp Cell Res*. 2017;350(1):91–102. doi: 10.1016/j.yexcr.2016.11.010
34. Nan Z, Fan H, Tang Q, et al. Dual expression of CXCR4 and IL-35 enhances the therapeutic effects of BMSCs on TNBS-induced colitis in rats through expansion of Tregs and suppression of Th17 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;499(4):727–734. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.043
35. Shahrer RA, Ali AAA, Wu CC, et al. Enhanced homing of mesenchymal stem cells overexpressing fibroblast growth factor 21 to injury site in a mouse model of traumatic brain injury. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2624. doi: 10.3390/ijms20112624
36. McGinley LM, McMahon J, Stocca A, et al. Mesenchymal stem cell survival in the infarcted heart is enhanced by lentivirus vector-mediated heat shock protein 27 expression. *Hum Gene Ther*. 2013;24(10):840–851. doi: 10.1089/hum.2011.009
37. Xiang Q, Hong D, Liao Y, et al. Overexpression of Gremlin1 in mesenchymal stem cells improves hindlimb ischemia in mice by enhancing cell survival. *J Cell Physiol*. 2017;232(5):996–1007. doi: 10.1002/jcp.25578
38. Yan X, Cheng X, He X, et al. HO-1 overexpressed mesenchymal stem cells ameliorate sepsis-associated acute kidney injury by activating JAK/stat3 pathway. *Cel Mol Bioeng*. 2018;11(6):509–518. doi: 10.1007/s12195-018-0540-0
39. Peruzzaro ST, Andrews MMM, Al-Gharaibeh A, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells genetically engineered to overexpress interleukin-10 promotes alternative inflammatory response in rat model of traumatic brain injury. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):15. doi: 10.1186/s12974-018-1383-2. Corrected and republished from: *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):2. doi: 10.1186/s12974-018-1383-2.
40. Dai P, Qi G, Xu H, et al. Reprogramming adipose mesenchymal stem cells into islet  $\beta$ -cells for the treatment of canine diabetes mellitus. *Stem Cell Res Ther*. 2022;13(1):370. doi: 10.1186/s13287-022-03020-w
41. Salvadori M, Cesari N, Murgia A, et al. Dissecting the pharmacodynamics and pharmacokinetics of MSCs to overcome limitations in their clinical translation. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2019;14:1–15. doi: 10.1016/j.omtm.2019.05.004
42. Sanchez-Diaz M, Quiñones-Vico MI, Sanabria de la Torre R, et al. Biodistribution of mesenchymal stromal cells after administration in animal models and humans: a systematic review. *J Clin Med*. 2021;10(13):2925. doi: 10.3390/jcm10132925
43. Bryukhovetskiy IS, Bryukhovetskiy AS, Mischenko PV, Khotimchenko YS. The role of systemic migration and homing mechanisms of stem cells in the development of malignant tumors of the central nervous system and the development of new cancer therapies. *Russian Journal of Biotherapy*. 2013;12(4):3–12. (In Russ).
44. Wang K, Li Y, Zhu T, et al. Overexpression of c-Met in bone marrow mesenchymal stem cells improves their effectiveness in homing and repair of acute liver failure. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):162. doi: 10.1186/s13287-017-0614-2
45. Lu Y, Wang Z, Chen L, et al. The in vitro differentiation of GDNF gene-engineered amniotic fluid-derived stem cells into renal tubular epithelial-like cells. *Stem Cells Dev*. 2018;27(9):590–599. doi: 10.1089/scd.2017.0120
46. Li S, Wang Y, Wang Z, et al. Enhanced renoprotective effect of GDNF-modified adipose-derived mesenchymal stem cells on renal interstitial fibrosis. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):27. doi: 10.1186/s13287-020-02049-z
47. Song L, Zhang F, Zhou R, et al. hCTLA4-gene-modified human bone marrow-derived mesenchymal stem cells (hBMMSCs) maintain POSTN secretion to enhance the migration capability of allogeneic hBMMSCs through the integrin  $\alpha$ v $\beta$ 3/FAK/ERK signaling pathway. *Stem Cells Int*. 2020. 2020:3608284. doi: 10.1155/2020/3608284
48. Li X, He L, Yue Q, et al. MiR-9-5p promotes MSC migration by activating  $\beta$ -catenin signaling pathway. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2017;313(1):C80–C93. doi: 10.1152/ajpcell.00232.2016
49. Mayorga ME, Kiedrowski M, McCallinhart P, et al. Role of SDF-1: CXCR4 in impaired post-myocardial infarction cardiac repair in diabetes. *Stem Cells Transl Med*. 2018;7(1):115–124. doi: 10.1002/sctm.17-0172
50. Tang J, Wang J, Guo L, et al. Mesenchymal stem cells modified with stromal cell-derived factor 1 $\alpha$  improve cardiac remodeling via paracrine activation of hepatocyte growth factor in a rat model of myocardial infarction. *Mol Cells*. 2010;29(1):9–19. doi: 10.1007/s10059-010-0001-7
51. Zhang M, Mal N, Kiedrowski M, et al. SDF-1 expression by mesenchymal stem cells results in trophic support of cardiac myocytes after myocardial infarction. *FASEB J*. 2007;21(12):3197–207. doi: 10.1096/fj.06-6558com
52. Wang Y, Li Y, Song L, et al. The transplantation of Akt-overexpressing amniotic fluid-derived mesenchymal stem cells protects the heart against ischemia-reperfusion injury in rabbits. *Mol Med Rep*. 2016;14(1):234–242. doi: 10.3892/mmr.2016.5212

53. Zhang F, Peng W, Zhang J, et al. PARK7 enhances antioxidative-stress processes of BMSCs via the ERK1/2 pathway. *J Cell Biochem*. 2021;122(2):222–234. doi: 10.1002/jcb.29845
54. Okada M, Kim HW, Matsuura K, et al. Abrogation of age-induced microRNA-195 rejuvenates the senescent mesenchymal stem cells by reactivating telomerase. *Stem Cells*. 2016;34(1):148. doi: 10.1002/stem.2211
55. Soppert J, Kraemer S, Beckers C, et al. Soluble CD74 reroutes MIF/CXCR4/AKT-mediated survival of cardiac myofibroblasts to necroptosis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17):e009384. doi: 10.1161/JAHA.118.009384
56. Zhang Y, Zhu W, He H, et al. Macrophage migration inhibitory factor rejuvenates aged human mesenchymal stem cells and improves myocardial repair. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(24):12641–12660. doi: 10.18632/aging.102592
57. Bi S, Liu Z, Wu Z, et al. SIRT7 antagonizes human stem cell aging as a heterochromatin stabilizer. *Protein Cell*. 2020;11(7):483–504. doi: 10.1007/s13238-020-00728-4
58. Vazquez BN, Thackray JK, Simonet NG, et al. SIRT7 promotes genome integrity and modulates non-homologous end joining DNA repair. *EMBO J*. 2016;35(14):1488–1503. doi: 10.15252/embj.201593499
59. Paredes S, Angulo-Ibanez M, Tasselli L, et al. The epigenetic regulator SIRT7 guards against mammalian cellular senescence induced by ribosomal DNA instability. *J Biol Chem*. 2018;293(28):11242–11250. doi: 10.1074/jbc.AC118.003325
60. Yan Y, Zhao N, He X, et al. Mesenchymal stem cell expression of interleukin-35 protects against ulcerative colitis by suppressing mucosal immune responses. *Cytotherapy*. 2018;20(7):911–918. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.05.004
61. Li R, Wang R, Zhong S, et al. TGF- $\beta$ 1-overexpressing mesenchymal stem cells reciprocally regulate Th17/Treg cells by regulating the expression of IFN- $\gamma$ . *Open Life Sci*. 2021;16(1):1193–1202. doi: 10.1515/biol-2021-0118
62. Sirpilla O, Sakemura RL, Hefazi M, et al. *Bioengineering mesenchymal stromal cells with chimeric antigen receptors induces superior immunosuppressive efficacy in preclinical graft versus host disease models*. Transplantation and Cellular Therapy Meetings; 2023 Feb 15–19; Orlando, USA. P. S57–S58.
63. Chen HX, Xiang H, Xu WH, et al. Manganese superoxide dismutase gene-modified mesenchymal stem cells attenuate acute radiation-induced lung injury. *Hum Gene Ther*. 2017;28(6):523–532. doi: 10.1089/hum.2016.106
64. Min Y, Han S, Aae Ryu H, Kim SW. Human adipose mesenchymal stem cells overexpressing dual chemotactic gene showed enhanced angiogenic capacity in ischaemic hindlimb model. *Cardiovasc Res*. 2018;114(10):1400–1409. doi: 10.1093/cvr/cvy086
65. Dergilev KV, Shevchenko EK, Tsokolaeva ZI, et al. Cell sheet comprised of mesenchymal stromal cells overexpressing stem cell factor promotes epicardium activation and heart function improvement in a rat model of myocardium infarction. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9603. doi: 10.3390/ijms21249603
66. Kato T, Khanh VC, Sato K, et al. SDF-1 improves wound healing ability of glucocorticoid-treated adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;493(2):1010–1017. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.09.100
67. Lee RH, Pulin AA, Seo MJ, et al. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6. *Cell Stem Cell*. 2009;5(1):54–63. doi: 10.1016/j.stem.2009.05.003
68. Silva DN, Souza BSF, Vasconcelos JF, et al. Granulocyte-colony stimulating factor-overexpressing mesenchymal stem cells exhibit enhanced immunomodulatory actions through the recruitment of suppressor cells in experimental chagas disease cardiomyopathy. *Front Immunol*. 2018;9:1449. doi: 10.3389/fimmu.2018.01449
69. Kong D, Hu Y, Li X, et al. IL-37 Gene modification enhances the protective effects of mesenchymal stromal cells on intestinal ischemia reperfusion injury. *Stem Cells Int*. 2020;2020:8883636. doi: 10.1155/2020/8883636
70. Beloglazova IB, Molokotina JuD, Zubkova ES, i dr. Vybor virusnogo vektora dlja poluchenija geneticheskii modifitsirovannyh mezenhimnyh stromal'nyh kletok zhirovoj tkani, producirujushhih faktor rosta gepatocitov, dlja stimuljicii vosstanovlenija krovosnabzhenija i innervacii ishemizirovannyh tkanej. *Genes & cells*. 2017;12(3):168–169. (In Russ).
71. Boldyreva MA, Shevchenko EK, Molokotina YD, et al. Transplantation of adipose stromal cell sheet producing hepatocyte growth factor induces pleiotropic effect in ischemic skeletal muscle. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):3088. doi: 10.3390/ijms20123088
72. Sage EK, Kolluri KK, McNulty K, et al. Systemic but not topical TRAIL-expressing mesenchymal stem cells reduce tumour growth in malignant mesothelioma. *Thorax*. 2014;69(7):638–647. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204110
73. Tyciakova S, Matuskova M, Bohovic R, et al. Genetically engineered mesenchymal stromal cells producing TNF $\alpha$  have tumour suppressing effect on human melanoma xenograft. *J Gene Med*. 2015;17(1-2):54–67. doi: 10.1002/jgm.2823
74. Hagenhoff A, Bruns CJ, Zhao Y, et al. Harnessing mesenchymal stem cell homing as an anticancer therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(9):1079–1092. doi: 10.1080/14712598.2016.1196179
75. Grisendi G, Spano C, D'souza N, et al. Mesenchymal progenitors expressing TRAIL induce apoptosis in sarcomas. *Stem Cells*. 2015;33(3):859–869. doi: 10.1002/stem.1903
76. Lee P, Iyer D, Magal A, et al. Manufacturing development of SENTI-101, a gene circuit modified allogeneic bone marrow derived mesenchymal stromal cell (BM-MSC) therapy for the treatment of solid tumors. *Cytotherapy*. 2020;22(5 Suppl.):S11–S12. doi: 10.1016/j.jcyt.2020.03.474
77. Huang S, Li Y, Wu P, et al. microRNA-148a-3p in extracellular vesicles derived from bone marrow mesenchymal stem cells suppresses SMURF1 to prevent osteonecrosis of femoral head. *J Cell Mol Med*. 2020;24(19):11512–11523. doi: 10.1111/jcmm.15766
78. Vieira JMF, Zamproni LN, Wendt CHC, et al. Overexpression of mir-135b and mir-210 in mesenchymal stromal cells for the enrichment of extracellular vesicles with angiogenic factors. *PLoS One*. 2022;17(8):e0272962. doi: 10.1371/journal.pone.0272962
79. Basalova NA, Karagjaur MN, Vigovskij MA, i dr. Materialy VIII molodezhnoj shkoly-konferencii po molekularnoj biologii i geneticheskim tehnologijam instituta citologii RAN (11–14 oktjabrja 2022 g., Institut citologii RAN, Sankt-Peterburg). *Tsitologiya*. 2022;64(7):611–780. (In Russ). doi: 10.31857/S004137712207001X
80. Lee S, Moon S, Oh JY, et al. Enhanced insulin production and reprogramming efficiency of mesenchymal stem cells derived from porcine pancreas using suitable induction medium. *Xenotransplantation*. 2018;26(1):e12451. doi: 10.1111/xen.12451

- 81.** Frisch J, Venkatesan JK, Rey-Rico A, et al. Influence of insulin-like growth factor I overexpression via recombinant adeno-associated vector gene transfer upon the biological activities and differentiation potential of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2014;5(4):103. doi: 10.1186/s13287-014-0491-8
- 82.** Yalvac ME, Ramazanoglu M, Rizvanov AA, et al. Isolation and characterization of stem cells derived from human third molar tooth germs of young adults: implications in neo-vascularization, osteo-, adipo- and neurogenesis. *Pharmacogenomics J.* 2010;10(2):105–113. doi: 10.1038/tj.2009.40
- 83.** Li Y, Hiroi Y, Ngoy S, Okamoto R, Noma K, Wang CY, et al. Notch1 in bone marrow-derived cells mediates cardiac repair after myocardial infarction. *Circulation.* 2011;123(8):866–876. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.947531
- 84.** Steinberg GK, Kondziolka D, Wechsler LR, et al. Two-year safety and clinical outcomes in chronic ischemic stroke patients after implantation of modified bone marrow-derived mesenchymal stem cells (SB623): a phase 1/2a study. *J Neurosurg.* 2018;5:1–11. doi: 10.3171/2018.5.JNS173147
- 85.** Yabuno S, Yasuhara T, Nagase T, et al. Synergistic therapeutic effects of intracerebral transplantation of human modified bone marrow-derived stromal cells (SB623) and voluntary exercise with running wheel in a rat model of ischemic stroke. *Stem Cell Res Ther.* 2023;14(1):10. doi: 10.1186/s13287-023-03236-4
- 86.** Bogdanova MA, Kostareva AA, Malashicheva AB. Notch pathway in differentiation of human mesenchymal stem cells. *Biological Communications.* 2014;(2):94–104. (In Russ). Available from: <https://biocomm.spbu.ru/article/view/1139>
- 87.** Dergilev KV, Zubkova ES, Beloglazova IB. Notch signal pathway — therapeutic target for regulation of reparative processes in the heart. *Terapevticheskii arkhiv.* 2018;90(12):112–121. (In Russ). doi: 10.26442/00403660.2018.12.000014

## ОБ АВТОРАХ

\* **Грибкова Ольга Витальевна**, к.б.н.;  
адрес: Российская Федерация, 443079, Самара,  
ул. Гагарина, д. 20;  
ORCID: 0000-0003-2247-1754;  
eLibrary SPIN: 6215-0400;  
e-mail: o.v.gribkova@samsmu.ru

**Лимарева Лариса Владимировна**, д.б.н., доцент;  
ORCID: 0000-0003-4529-5896;  
eLibrary SPIN: 8741-4433;  
e-mail: l.v.limareva@samsmu.ru

**Ильясов Павел Владимирович**, к.б.н.;  
ORCID: 0000-0002-1532-0272;  
eLibrary SPIN: 8018-3913;  
e-mail: p.v.ilyasov@samsmu.ru

**Гришук Ярослав Константинович**, аспирант;  
e-mail: grischukyaroslav@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

## AUTHORS' INFO

\* **Olga V. Gribkova**, Cand. Sci. (Biol.);  
address: 20 Gagarina street, 443079 Samara,  
Russian Federation;  
ORCID: 0000-0003-2247-1754;  
eLibrary SPIN: 6215-04000;  
e-mail: o.v.gribkova@samsmu.ru

**Larisa V. Limareva**, Dr. Sci. (Biol.), Assistant Professor;  
ORCID: 0000-0003-4529-5896;  
eLibrary SPIN: 8741-4433;  
e-mail: l.v.limareva@samsmu.ru

**Pavel V. Ilyasov**, Cand. Sci. (Biol.);  
ORCID: 0000-0002-1532-0272;  
eLibrary SPIN: 8018-3913;  
e-mail: p.v.ilyasov@samsmu.ru

**Yaroslav K. Grischuk**, PhD, Student;  
e-mail: grischukyaroslav@yandex.ru