

Огляди

DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.214

Мезенхімальні стовбурові клітини — головний ресурс клітинної терапії. Використання для лікування цукрового діабету

М.Д. Тронько,
В.М. Пушкарьов,
О.І. Ковзун,
Л.К. Соколова,
В.В. Пушкарьов

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Мезенхімальні стовбурові клітини (mesenchymal stem cells, MSCs) визначають функціонально за здатністю до диференціювання в хондро-, остео- і адипоцити. Терапія MSCs була запропонована для лікування цукрового діабету (ЦД), хвороби Альцгеймера, бічного аміотрофічного склерозу, ортопедичних, серцево-судинних та гематологічних захворювань, еректильної дисфункції, захворювань нирок, печінки, легенів, вовчака, розсіяного склерозу, хвороби Паркінсона, псоріазу та ін. Перевагою щодо застосування MSCs у клініці є відсутність імунної відповіді та можливість використання не тільки аутологічних MSCs, але й алогенних, які практично не відторгаються імунною системою реципієнта. Ще одна перевага при застосуванні MSCs у клініці — їх паракринні ефекти. MSCs синтезують різні цитокіни та фактори росту, які не тільки сприяють виживанню навколишніх клітин, але й відіграють важливу роль у регенеративних/регуляторних властивостях MSCs як *in vitro*, так і *in vivo*. MSCs можуть бути виділені з різних тканин і органів, таких як плацента, пуповинна кров, кістковий мозок, пуповинний гель Уортона, підшлункова залоза (ПЗ) та жирова тканина. Імуномодулювальна функція MSCs пов'язана з секрецією позаклітинних везикул (extracellular vesicles, EVs), які доставляють матеріал батьківської клітини до клітин-реципієнтів без онкогенності або мінливості. Використання MSCs-EVs відкриває багатообіцяльні перспективи щодо неклітинної терапії різних захворювань людини, зокрема й COVID-19. MSCs стали важливим засобом лікування ЦД 1-го типу (ЦД1) та його вторинних ускладнень, а також заміщення β-клітин. В MSCs була виявлена мережа з 24 генів, які пов'язані з ЦД та ожирінням. Показано, що використання MSCs може бути новою перспективною стратегією для лікування ЦД 2-го типу (ЦД2). Вивчення основних сигнальних шляхів та численних факторів, залучених у стовбурових клітинах (stem cells, SCs), аналіз їх статусу та послідовності активації, пригнічення і взаємодії є надзвичайно важливим для розуміння функціонування SCs, підтримки їх плюрипотентності, модифікації та диференціації в спеціалізовані клітини, зокрема й клітини, що продукують інсулін (insulin-producing cells, IPCs), у відповідь на зміни рівня глюкози в організмі.

Ключові слова: мезенхімальні стовбурові клітини, властивості, клінічне застосування, цукровий діабет.

На сьогодні в літературі використовують кілька термінів для опису SCs дорослого організму: соматичні SCs, дорослі SCs, тканинні SCs і постнатальні SCs. Перевага надається використанню терміну «соматичні стовбурові клітини». Соматичні SCs – недиференційовані (або частково диференційовані) клітини в тканинах і органах. Вони мають здатність до самовідновлення і диференціювання в різні спеціалізовані клітини. Функція соматичних SCs: підтримка гомеостазу шляхом регенерації тканини (заміна старих, пошкоджених та клітин, які гинуть). Приклади соматичних SCs і їх похідних: гемопоетичні SCs – клітини крові та імунної системи; епітеліальні SCs – шкіра і вистилаючі клітини; нейральні SCs – нейрони та глія; мезенхімальні SCs – кісткова тканина, хрящ, жирові клітини; м'язові клітини-сателіти; SCs печінки (кілька типів) та інші.

Соматичні SCs і клітини-попередники є в усіх органах і тканинах. Вони знаходяться в так званих «нішах стовбурових клітин» [1]. Ніша є особливим мікрооточенням, що підтримує і регулює ріст SCs. Мутації, одержувані клітинами сигнали, зміни мікрооточення, такі як травма, можуть активувати SCs.

За класифікацією Міжнародного товариства клітинної терапії (International Society for Cellular Therapy, ISCT) слід використовувати такі терміни: мезенхімальні SCs (MSCs) – для клітин в організмі, *in vivo*, і мультипотентні стромальні SCs – для клітин у культурі, *in vitro*. MSCs визначають функціонально за здатністю до диференціювання в хондро-, остео- і адипоцити *in vitro* (*in vivo* показана участь у формуванні кістки та хряща). Морфологічно MSCs практично не відрізняються від фібробластів [2-4]. Дуже близькими за властивостями та профілем експресії генів до MSCs є перичити жирової тканини, з яких можуть утворюватися власне MSCs [5].

Строго кажучи, не можна ставити знак рівності між MSCs в організмі (*in vivo*) і виділеними та розмноженими в культурі (*in vitro*). Властивості MSCs і мультипотентних стромальних SCs, вочевидь, відрізняються. MSCs, отримані з різних тканин, відрізняються за поверхневими маркерами, однак при культивуванні експресія поверхневих маркерів вирівнюється. Є підстави вважати, що потенціал до диференціювання MSCs *in vivo* та *in vitro*

також різний. Дослідники використовують тести потенціалу до диференціювання MSCs *in vitro* як оцінку потенціалу *in vivo*. Взагалі, слід пам'ятати, що культивування *in vitro* – це завжди штучна система і до висновків з експериментів *in vitro* потрібно ставитися з обережністю [2].

Терапія MSCs людини (human MSCs, h-MSCs) була запропонована для лікування хвороби Альцгеймера з використанням 174×10^6 клітин на пацієнта, цукрового діабету (375×10^6 клітин/пацієнта), бічного аміотрофічного склерозу (126×10^6 клітин/пацієнта), ортопедичних захворювань (кісток і хрящів) (101×10^6 клітин/пацієнта), раку (132×10^6 клітин/пацієнта), серцево-судинних захворювань (120×10^6 клітин/пацієнта), хвороби Крона (1508×10^6 клітин/пацієнта), ерекційної дисфункції (15×10^6 клітин/пацієнта), трансплантатів проти хвороби хазяїна (578×10^6 клітин/пацієнта), гематологічних захворювань (192×10^6 клітин/пацієнта), захворювань нирок (261×10^6 клітин/пацієнта), захворювань печінки (420×10^6 клітин/пацієнта), захворювань легенів (451×10^6 клітин/пацієнта), вовчачка (70×10^6 клітин/пацієнта), розсіяного склерозу (190×10^6 клітин/пацієнта), хвороби Паркінсона (168×10^6 клітин/пацієнта), псоріазу (420×10^6 клітин/пацієнта) та ушкоджень спинного мозку (109×10^6 клітин/пацієнта) [6-8].

У 2000 році використання h-MSCs у клінічних та академічних/доклінічних роботах становило приблизно 1×10^{11} клітин. Останні звіти показали вищі значення – до 7×10^{12} клітин, що вказує на експоненційний ріст у найближчі роки. Вважається, що до 2040 року використання h-MSCs буде зосереджено на п'яти сферах застосування: терапевтичні продукти за потребою щонайменше 300×10^{12} клітин; тканинна інженерія з 33 600 трансплантаціями та 185 000 ампутаціями кінцівок на рік тільки у США (278×10^{12} клітин лише для інженерії кісткової тканини); продукти, отримані з h-MSCs, як сировина для клінічних випробувань, позаклітинні везикули, виробництво білка/цитокінів (300×10^{12} клітин); системи та синтетична біологія, де h-MSCs будуть використовуватися для приглушення генів, потенціювання, націлювання, молекулярної інженерії та біорозподілу; у галузях, що

Огляди

розвиваються, як космецевтика та інженерні біоматеріали [6, 8].

Перевагою щодо застосування MSCs в клініці є відсутність імунної відповіді та можливість використання не тільки аутологічних MSCs, але й алогенних, оскільки алогенні MSCs практично не відторгаються імунною системою реципієнта. Більш того, було показано, що в разі формування антитіл після введення MSCs, антитіла утворювалися проти залишків ембріональної сироватки телят, яку використовували при культивуванні клітин.

Ще одна перевага при застосуванні MSCs у клініці — їх паракринні ефекти. Вважається, що виділення широкого спектра біологічно активних молекул — основний механізм терапевтичної дії MSCs. Паракринні ефекти можна розбити на кілька категорій: 1) імуномодулювання, 2) запобігання апоптозу, 3) стимуляція ангиогенезу, 4) підтримка росту і диференціювання стовбурових клітин, 5) перешкоджання утворенню рубцевої тканини, 6) хемоатракція (регуляція міграції клітин) [2, 9-12].

Маркери MSCs. На додаток до їх пластичних адгезивних властивостей за стандартних умов культивування та здатності до диференціації на остеобласти, хондроцити та адипоцити, понад 95% популяції h-MSCs є позитивними за специфічними поверхневими маркерами: CD10, CD13, CD29, CD44, CD49e (α5-integrin), CD54 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), CD58, CD71, CD73, CD90, CD105, CD117 (c-kit), CD140a, CD140b, CD146 (melanoma cell adhesion molecule, MCAM), CD166 (activated leukocyte cell adhesion molecule, ALCAM), CD271, Sca-1, ALP, слабо експресують основний комплекс гістосумісності (major histocompatibility complex, MHC) клас I, віментин, цитокератин (СК)-8, СК-18 і nestin [9, 13]. Позитивні маркери в мишей: CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, Sca-1, Thy1.2, CD135 і Stro-1 [13, 14].

Хоча ідентифіковано широкий діапазон позитивних маркерів, які містять MSCs, жоден маркер не був визначений як специфічний для MSCs [12].

Експресія специфічних комбінацій цих маркерів залежить від тканини хазяїна.

Поверхневі маркери, відсутні в h-MSCs: CD4, CD8, CD11a, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD19,

CD25, CD31 (ендотеліальний маркер), CD33, гемопоетичні маркери CD34 і CD45, CD49b, CD49d, CD49f, CD50, CD56, CD62E, CD62L, CD62P, CD79a, CD80, CD86, CD106 (vascular cell adhesion molecule, VCAM-1), CD117, CD200, CD271, c-kit, KDR, HLA-DR, кадгерин V, glycophorin A та MHC II класу [13]; у мишей: CD11b, CD14, CD31, CD34, CD45, CD86, CD135, c-Kit і VCAM-1 [13, 14].

Транскрипційні фактори, що експресуються в MSCs: октамер-зв'язуючий транскрипційний фактор 4 (octamer-binding transcription factor 4, OCT4), Rex-1 і SOX2; у мишей: HOX, stage-specific embryonic antigen 1 (SSEA-1), NANOG, OCT4, Rex-1 і GATA-4 [9].

Міжнародним товариством клітинної терапії було введено мінімальні критерії для стандартизації визначення h-MSCs. По-перше, MSCs повинні прикріплюватись до поверхні стандартного пластикового посуду. По-друге, MSCs повинні експресувати на поверхні молекули CD105, CD73 і CD90, але не CD45, CD34, CD14 або CD11b, CD79a чи CD19 та HLA-DR. По-третє, MSCs повинні бути здатними диференціюватися на остеобласти, адипоцити та хондробласти *in vitro*. В інших видів MSCs мають різну картину експресії поверхневих антигенів. h-MSCs із різних джерел також не мають однакових патернів експресії поверхневих антигенів, що ускладнює зіставлення результатів досліджень, але мінімальні критерії Міжнародного товариства клітинної терапії є загальними для всіх [10].

Слід також зазначити, що потенціал MSCs для диференціації та проліферації може значно відрізнитися залежно від джерела MSCs. Було висловлено припущення, що ці відмінності є результатом прямого впливу конкретного мікросередовища, у якому вони знаходяться [15].

Той факт, що MSCs можуть бути виділені з численних джерел [15, 16], їх відносна легкість культивування *in vitro*, їх здатність диференціюватися на кілька різних типів клітин та їх особливі імунологічні властивості роблять MSCs перспективним засобом для клітинної терапії та регенерації тканин (рис. 1) [6, 12, 17].

MSCs можуть бути отримані з різних джерел, включаючи кістковий мозок, молочні зуби, жирову тканину та пуповину. Дія MSCs

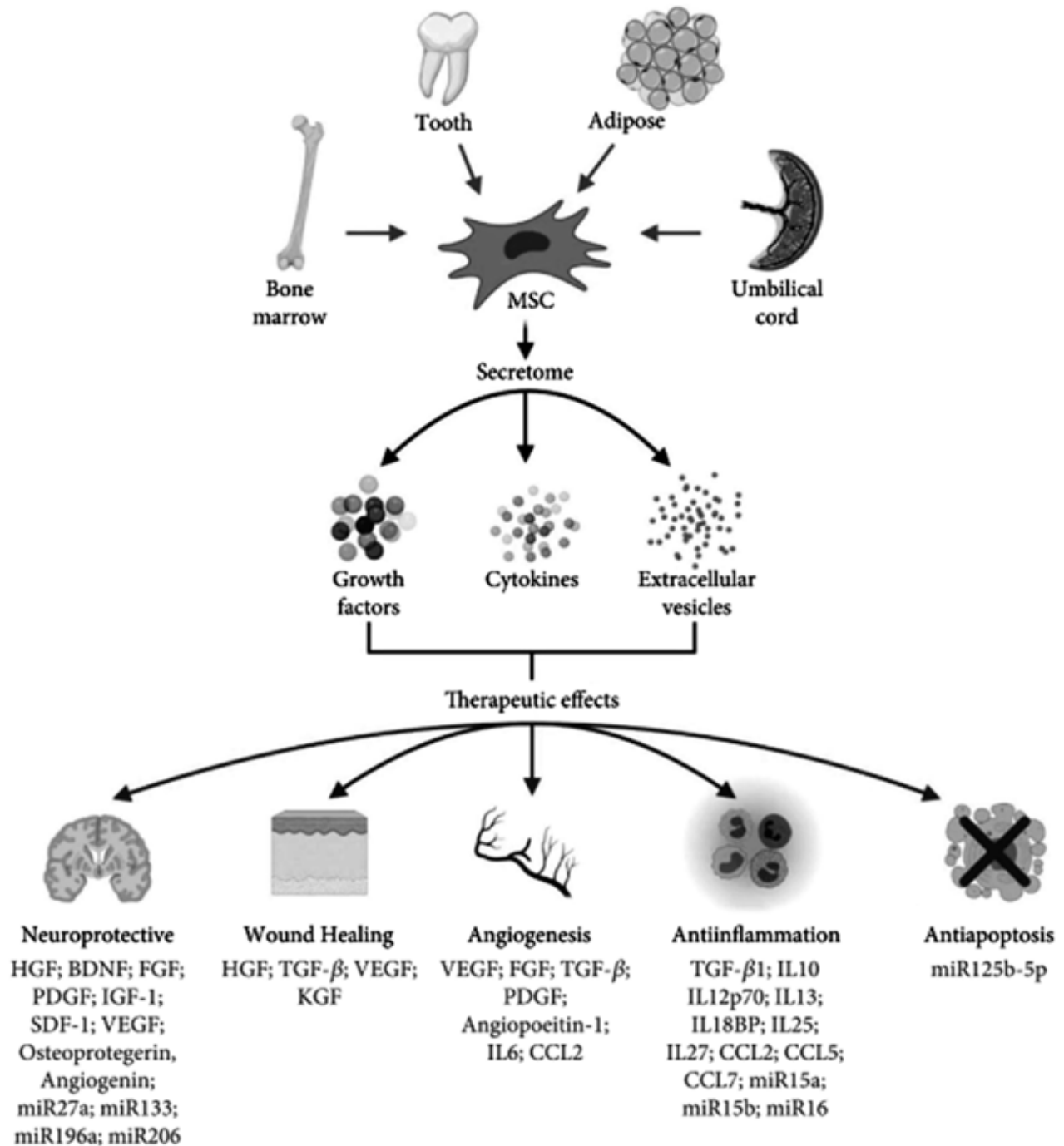


Рис. 1. MSCs: джерела, секретом і терапевтичний ефект [17].

Примітка: деталі в тексті; див. «Список скорочень».

Fig. 1. MSCs: sources, secretome and therapeutic effect [17].

Note: details are in the text; see «List of abbreviations».

в основному пов'язана з секретомом, який складається з різних розчинних факторів (факторів росту та цитокінів) і позаклітинних везикул, які здійснюють терапевтичні ефекти. Нейропротекція, прискорення загоєння ран, індукція ангіогенезу, пригнічення запалення

та запобігання апоптозу клітин є одними з зареєстрованих терапевтичних можливостей секретому MSCs [17].

Секреторні властивості. Цитокіни та фактори росту. У різних дослідженнях було показано [18], що MSCs синтезують різні цитокіни

Огляди

та фактори росту, на що в основному впливає локальне мікросередовище включно з такими факторами, як колонієстимулювальний фактор макрофагів (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF), інтерлейкіни (interleukin, IL) IL-6, IL-11, IL-15, фактор SCs (stem cell factor, SCF), інсуліноподібний фактор росту-1 (insulin-like growth factor, IGF-1), фактор росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor, VEGF), трансформуючий фактор росту бета (transforming growth factor beta, TGF- β) та фактор росту гепатоцитів (hepatocyte growth factor, HGF). Ці трофічні медіатори не тільки сприяють виживанню навколишніх клітин [17, 18], але й відіграють важливу роль у регенеративних/регуляторних властивостях MSCs як *in vitro*, так і *in vivo* (рис. 1).

Результати котрансплантації алогенних MSCs інтрапортально з острівцями мавпами циномоглус із ЦД показали, що MSCs значно покращували функцію острівців та приживлення через місяць після трансплантації. Дійшли висновку, що MSCs можуть забезпечувати секрецію імуномодулювальних, ревазкуляризаційних та регенеративних цитокінів. В іншому дослідженні спільне культивування MSCs з острівцями людини з трупного донора покращувало секреторну функцію острівців *in vitro*. Вважається, що до цього покращення призвело збільшення кількості трофічних цитокінів, які виділяються MSCs [10].

Диференціальні можливості. MSCs можуть бути виділені з різних тканин і органів, таких як плацента, пуповинна кров, пуповинний гель Уортона, ПЗ та жирова тканина (рис. 1). Велика кількість досліджень продемонструвала, що MSCs із кісткового мозку мають потенціал для диференціювання на мезодермальні, ектодермальні та ентодермальні тканини, включаючи кістки, м'язи, нейрони, гепатоцити, а також шкіру, кардіоміоцити та інші тканини [10]. Окрім сприяння ангиогенезу, кілька експериментальних досліджень показали, що MSCs також здатні диференціюватися в IPCs [19].

Імунологічні властивості MSCs

Загально визнано, що MSCs не виявляють імуногенних властивостей, тому їх можна пересаджувати до алогенного хазяїна без необхідності імуносупресії. Механізм їх дії

ґрунтується на їх імуномодулювальних властивостях, а також імуносупресивній активності. Вони здатні пригнічувати проліферацію та активацію різних клітин імунної системи (рис. 2).

MSCs здійснюють свій терапевтичний ефект за допомогою різних модуляторів [17].

Ця взаємодія може відбуватися безпосередньо (клітина-клітина) та опосередковано (через розчинні фактори), і цей спосіб супресії не залежить від відповідності МНС SCs Т-клітинам. Імуномодулювальний ефект MSCs стосується таких властивостей Т-клітин як активація та проліферація і, таким чином, вони ефективно пригнічують імунну реакцію [20]. MSCs пригнічують проліферацію активованих Т-клітин шляхом секреції речовин, таких як індолеамін 2, 3-діоксигеназа та простагландин E2. Вони також пригнічують розвиток прозапальних клітин Th17 і стимулюють регуляторні Т-клітини шляхом секреції імуносупресивних цитокінів, включаючи IL-6, IL-8, IL-10, TGF- β і HGF. Крім того, неklasичні молекули HLA I класу (HLA-G), експресовані MSCs, здійснюють імуносупресивну дію на різні імунні клітини. Вони інгібують проліферацію цитотоксичних Т-клітин і цитоліз, опосередкований Т-лімфоцитами, а також індукують розвиток толерогенних дендритних клітин та інгібують цитолітичні функції природних клітин-кілерів [21].

MSCs можна розглядати як основних акторів оркестру імунної системи, які відіграють стратегічну роль у механізмах відновлення за допомогою прозапальної та протизапальної відповіді, зокрема, стимулюючи поляризацію макрофагів з активацією гліколітичних шляхів [22].

Було показано, що HLA-G сприяє зменшенню відторгнення трансплантата. MSCs також беруть участь у регуляції балансу Th1/Th2 (Т-хелпери), впливаючи на рівень IL-4 та інтерферон- γ в ефекторних Т-клітинах. MSCs порушують дозрівання, диференціювання та функції (секрецію цитокінів) дендритних клітин, які відіграють ключову роль у презентації антигену. Існує багато доказів того, що MSCs інгібують проліферацію, диференціювання та хемотаксис В-клітин. Вони також запобігають диференціації моноцитів у дендритні клітини.

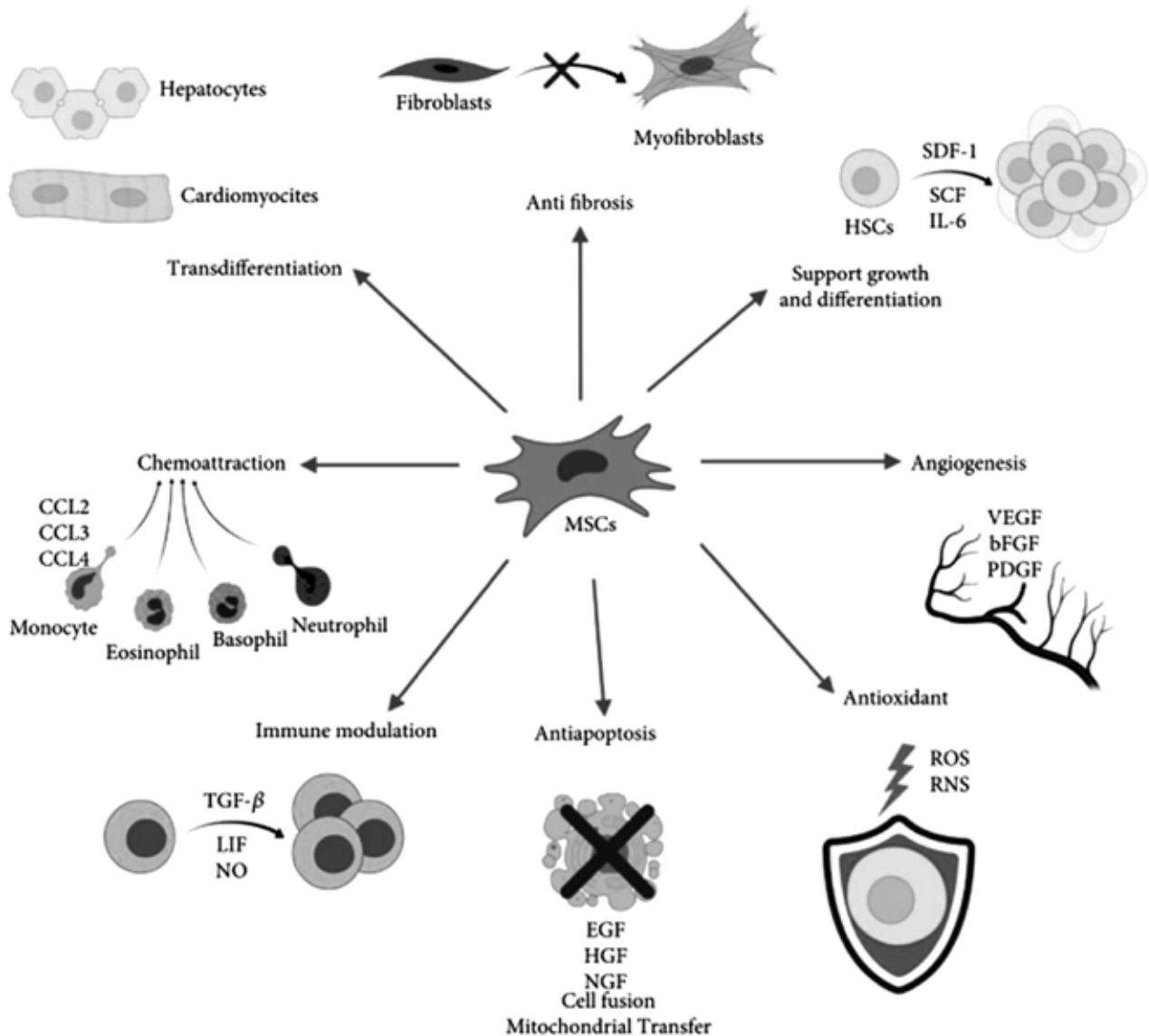


Рис. 2. Механізм дії MSCs щодо відновлення тканин та імуномодуляції [17].

Примітка: деталі в тексті; див. «Список скорочень».

Fig. 2. The mechanism of MSCs action on tissue regeneration and immunomodulation [17].

Note: details are in the text; see «List of abbreviations».

Завдяки своїм імунорегуляторним властивостям MSCs захищені від лізису та цитотоксичної дії імунної системи хазяїна. Імунофенотип MSCs зазвичай описують як MHC I⁺/MHC II⁻. Вони також не експресують коstimулюючі молекули (CD40, CD80, CD86) та гемопоетичні маркери CD45, CD34, CD14, CD11, CD19 і CD18 (антиген-1, пов'язаний із функцією лейкоцитів, lymphocyte function-associated antigen 1, LFA-1), що робить їх неімуногенними. MHC I класу може активувати Т-клітини, але за відсутності коstimулюючих молекул вони є не реактивними [12].

Модифікація MSCs

Як правило, MSCs є пластичною адгерентною популяцією клітин, що мають здатність до самовідновлення та до диференціювання в адипогенні, остеогенні, хондрогенні та інші клітинні лінії. Вони мають інтенсивні імуномодулювальні властивості, але низьку імуногенність. Всі MSCs, виділені з різних джерел, мають спільні характерні функції щодо індукції регенерації, а також підтримання загального гомеостазу тканин завдяки їх особливим властивостям, включаючи здатність до хомінгу в таргетні сайти [23].

Огляди

Генетична модифікація. При генетичній модифікації MSCs сконструйована генна касета завантажується у вектор для полегшеного перенесення в MSCs. Потрапляючи в MSCs, він активує певні специфічні гени. Експресія трансгенів може або залишатися незмінною, що приводить до синтезу специфічних молекулярних білків, або може регулюватися за допомогою генного перемикача (рис. 3) [24].

Посилення міграції. Генетична модифікація MSCs має на меті поліпшити виживання клітин, посилити міграцію, ділення, хомінг та адгезію MSCs у цільових сайтах, а також запобігти їх сенесценції. Для посилення міграції MSCs використовують індукцію надекспресії рецепторів 1, 4 та 7 хемокінів родини CXCR. CXCR4 і CXCR7 служать специфічними рецепторами для одного з найпотужніших хемокінів, пов'язаного з клітинними міграційними процесами — стромального клітинного фактора 1 (stromal cell-derived factor 1, SDF-1) [25], CXCR1 є швидше рецептором IL-8.

Надмірна експресія CXCR4/CXCR7 у MSCs, отриманих із жирової тканини, сприяє їх паракринним, проліферативним та міграційним властивостям. CXCR7 необхідний не тільки для міграції та проліферації MSCs, але й для ангиогенезу. Ця модифікація характеризується потужним терапевтичним ефектом. Надекспресія CXCR4 посилює мобілізацію та приживлення MSCs у трансплантати печінки щурів, де MSCs стимулюють ранню регенерацію залишкової печінки. На моделі церебральної ішемії/реперфузії щурів показано, що рецептори CXCR4 і CXCR7 коекспресуються в MSCs, які походять з кісткового мозку, і синергетично сприяють їх міграції, хоча ефект CXCR7 був сильнішим, ніж CXCR4. Мігрувальні MSCs сприяли автокринній і паракринній передачі сигналів SDF-1 α . Інші модифікації, що пов'язані з надекспресією факторів, які адекватно посилюють міграцію та хомінг MSCs, включають ядерні рецептори: пов'язаний з ядерним

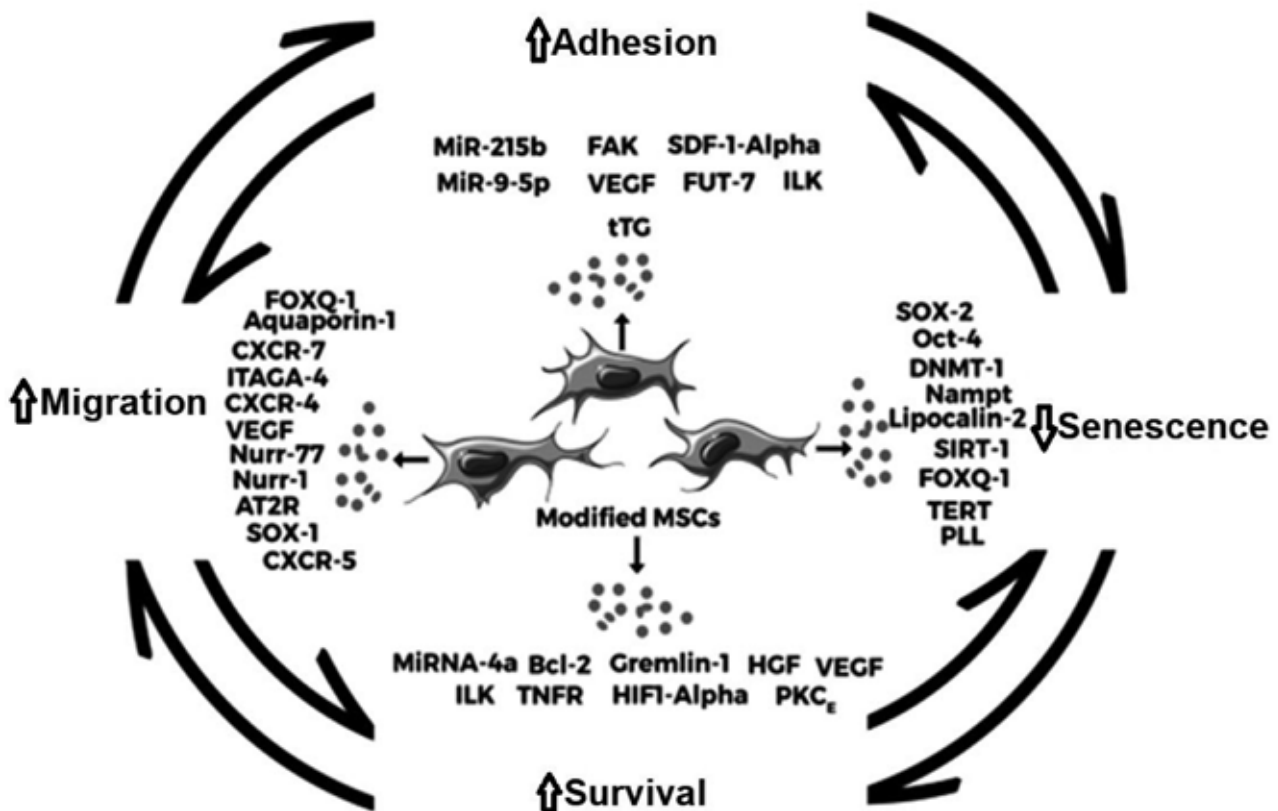


Рис. 3. Способи модифікації MSCs із метою покращення їх властивостей [24].

Примітка: деталі в тексті; див. «Список скорочень».

Fig. 3. Methods of modifying MSCs in order to improve their properties [24].

Note: details are in the text; see «List of abbreviations».

рецептором білок 1 (nuclear receptor related 1 protein, NURR1) та ядерний рецептор 4A1 (nuclear receptor 4A1, NUR77), ген аквапорину-1 [26] та субодиниці інтегрину альфа 4 (integrin subunit alpha 4, ITGA-4) [24]. Було показано, що NUR77 та NURR1 характеризуються найвищою експресією в мігрувальних MSCs. Аналіз клітинного циклу свідчить про зменшення частки клітин у S-фазі (у клітинах з експресією NUR77 та NURR1), порівняно з контрольними клітинами (рис. 3). Посилення міграційної здатності MSCs із надекспресією аквапорину-1 та CXCR4, частково відбувається через активацію сигнальних шляхів Akt та кінази, що регулюється позаклітинними сигналами (extracellular signal-regulated kinase, ERK) [26].

Міграційна властивість MSCs підвищується за допомогою попередньої гіпоксії. Рівні експресії SDF-1 та CXCR4 зростали після прекодиціонування, додатково підвищуючи експресію SDF-1/CXCR4 та покращуючи міграційну здатність MSCs. Гіпоксичне прекодиціонування MSCs також викликає посилення експресії LincPHK-p21, поряд із CXCR4/7 та фактором, що індукується гіпоксією 1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 α), разом сприяючи міграційній здатності та виживанню MSCs [27].

Дослідження ролі IL-3 у міграції MSCs показало, що в його присутності клітини надмірно експресують CXCR4, що через вісь SDF-1/CXCR4 спричиняє посилену міграцію. Також було помічено, що індукція автофагії рапаміцином сприяє здатності MSCs мігрувати та експресувати протизапальні цитокіни, а також збільшувати експресію CXCR4, не впливаючи на життєздатність клітин. Після введення *in vivo* модифікованих MSCs (вісь CXCR4/CXCL12) більша частина клітин мігрувала до ішемізованих областей, що призводило до поліпшення функції печінки та зменшення кількості запальних цитокінів [28]. Попереднє кондиціонування MSCs хелатором заліза та індуктором гіпоксії дефероксаміном є ефективним способом посилення міграції, а також хомінгу. Також було продемонстровано, що в присутності онкостатину M (OSM) MSC надмірно експресують глікопротеїн 130/онкостатин M рецептор 2 типу, спричиняючи підвищену регуляцію HGF [24].

Поліпшення адгезії. Оптимальна адгезія MSCs має вирішальне значення для їх проліферації та життєздатності на поверхнях субстратів та сприяє клітинному приживленню і регенерації тканин. Відомо, що адгезія пов'язана з інтегринами, які контролюють взаємодію клітина-позаклітинний матрикс (extracellular matrix, ECM) та механізми міжклітинної адгезії за допомогою молекул адгезії та зв'язування з ECM [29]. Отже, адгезійну здатність MSCs, поряд з іншими їх властивостями, покращують експресія інтегринів та фокального комплексу адгезії (рис. 3). Так, у MSCs генетично модифікованих щодо надекспресії інтегрин-зв'язаної кінази (integrin-linked kinase, ILK), рівень виживання збільшувався в 1,5 раза, а фосфорилування ERK1/2 та Akt у трансфікованих MSCs зростало приблизно втричі та вдвічі відповідно. Рівень адгезії також зростав, зі ступенем утримання приблизно в чотири рази вищим, порівняно з немодифікованими MSCs. Підвищена виживаність та адгезія клітин призводили до поліпшення відновлення пошкоджень міокарда [30].

Модифікація поверхні біоміметичних позаклітинних матриць — полі(диметилсилоксан), оброблений глутаральдегідом і (3-амінопропіл) триетоксисиланом, та деякі біоактивні молекули, також посилювали адгезію і проліферацію MSCs. Застосування цих технологій має великі перспективи [31].

Надмірна експресія мікроРНК-9-5р у MSCs не тільки спричиняла посилення міграції, але й покращувала фокальну адгезію (рис. 3) [32]. Для подальшого вивчення механізму, що лежить в основі цього ефекту, було проаналізовано таргетні гени мікроРНК-9-5р і показано, що прямими мішенями мікроРНК-9-5р у MSCs є казеїнкіназа 1 α (casein kinase 1 α , CK1 α) та кіназа глікоген-синтази 3 β (glycogen synthase kinase 3 beta, GSK3 β) (інгібітори сигнального шляху β -катеніну). Отже, надекспресія мікроРНК-9-5р підвищує регуляцію сигнального шляху β -катеніну.

В іншому дослідженні підтверджено, що посилена динаміка адгезії регулюється фокальною адгезійною кіназою (focal adhesion kinase, FAK) та Rac1 в експерименті щодо вивчення міграції MSCs, індукованої VEGF [33]. Крім того, було підтверджено, що глікольна інженерія поверхні MSCs, надмірно експресуючих

Огляди

$\alpha(1,3)$ -фукозилтрансферазу, забезпечує ефективний хомінг та адгезію MSCs на моделі ішемії/реперфузії. Водночас як зв'язування з використанням 19Fс [FUT7 (+)] (рекомбінантний білок глікопротеїнового ліганду-1 Р-селектину (P-selectin glycoprotein ligand 1, PSGL-1)) посилювало захоплення клітин рекомбінантним Р-селектином, $\alpha(1,3)$ -фукозилювання було необхідно для надійного зв'язування з Е-селектином і ендотеліальними клітинами в стані запалення при стресі зсуву, що разом поліпшувало приживлення SCs [34].

Гіпоксичне прекодиціонування MSCs посилює їх здатність до приживлення та виживання в тканинах-мішенях. MSCs експресують високий рівень обох рецепторів SDF-1 – CXCR4 та CXCR7, при концентрації O_2 3%. Ці фактори поряд з індукованою експресією HIF-1 α та фосфорилуванням Акт, обумовлюють вищу адгезію, міграцію та виживання MSCs. MSCs, отримані з кісткового мозку, прекодиціонували 2,4-динітрофенолом (2,4-Dinitrophenol, DNP) на моделі щурів і виявляли вищу адгезію до поверхні та підвищену життєздатність [35]. Відомо, що інгібітор активатора плазміногену 1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) негативно регулює виживання MSCs *in vivo*. PAI-1, екстрагований із MSCs, не впливає на виживання MSCs через плазмін-залежний механізм, але безпосередньо впливає на адгезивність MSCs до навколишніх матриксів. Модифікації попереднього кондиціонування, спрямовані на інгібування або виключення PAI-1, забезпечують посилення адгезії MSCs та виживання автотрансплантата [24].

Поліпшення виживання. MSCs також модифікують для збільшення часу виживання в несприятливому мікросередовищі, в яке вони вводяться або культивуються (рис. 3) [36]. Це дозволяє клітинам рости досить довго, щоб здійснювати достатньо тривалу терапевтичну дію. Надекспресія ILK у MSCs підвищувала їх виживання та ангіогенез через сигнальні шляхи Акт та mTOR. Показано також прискорення самооновлення та підвищене виживання MSCs через надмірну експресію ILK у стані гіпоксії. У цих процесах ILK ініціює секрецію IL-6 і, відповідно, активацію сигнальних шляхів JAK2/STAT3 та WNT [37]. MSCs, трансфіковані фактором, що індукується гіпоксією

1 альфа (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF1 α), також демонструють підвищені життєздатність та виживання при гіпоксії. Крім того, трансфекція HIF1 α захищає MSCs від пошкоджень, спричинених депривацією кисню та глюкози та навіть сприяє мобілізації MSCs у периферичну кров, що в цілому покращує заживлення травм. MSCs щурів, трансфікували невеликою РНК, яка інтерферує, щодо гена HIF1 α в умовах гіпоксії, після чого аналізували життєздатність клітин, апоптоз та експресію HIF1 α . Стан гіпоксії підвищує експресію HIF1 α і життєздатність MSCs, що в результаті сприяє виживанню та пригнічує апоптоз навіть при нормоксії. Можливі механізми, що лежать в основі цього ефекту можуть включати пригнічення HIF1 α шляху p53 [38].

HGF – ще один важливий цитокін, який бере участь в ангіогенезі, антиапоптозі та протизапальних процесах. Є дані, що MSCs, які надекспресують HGF, демонструють високий терапевтичний ефект при серцево-судинних захворюваннях, пошкодженнях печінки, легенів, сприяють стабілізації бар'єрної функції ендотелію, регенерації тканини скелетних м'язів і навіть регенерації пошкоджених нейронів на моделі хвороби Паркінсона [24]. Дослідження захисної ролі MSCs, трансфікованих геном HGF, при пошкодженні гепатоцитів, спричиненого ацетамінофеном, показало, що генетично трансфіковані MSCs покращують виживання клітин та експресію антиапоптотичного білка Mcl-1, а також призводять до посиленої проліферації та захисту гепатоцитів. В іншому дослідженні, спрямованому на оцінку кардіопротекторних ефектів MSCs із надекспресією HGF, на моделі інфаркту міокарда мишей показано, що в таких MSCs пригнічується апоптоз у відповідь на гіпоксичну реакцію та експресуються вищі рівні інших цитокінів – VEGF, епідермальний фактор росту (epidermal growth factor, EGF) та базовий фактор росту фібробластів (basic fibroblast growth factor, bFGF). Після трансплантації ці MSCs демонстрували значне покращення функції серця, про що свідчили зменшення апоптозу кардіоміоцитів, а також посилені проліферація кардіоміоцитів та ангіогенез. Інші модифікації MSCs, що покращують їх виживання, включають надмірну експресію Gremlin1 та протеїнкінази С ϵ , ко-експресію Bcl-2 та VEGF,

підвищення регуляції тирозинкиназного рецептора В (tyrosine receptor kinase В, TrkB), інгібування мікроРНК-34а, стимуляція Cripto та трансфекція геном рецептора фактора некрозу пухлини (tumor necrosis factor receptor, TNFR) (рис. 3) [24].

Гальмування передчасного старіння. Іншим важливим напрямком генетичної модифікації MSCs є запобігання передчасному старінню (сенесценції) культивованих або трансплантованих клітин. Сенесценція, яка призводить до незворотної зупинки клітинної проліферації, значною мірою обмежує функції MSCs [39, 40].

Показано зв'язок між MSCs, що старіють, та дегенеративними захворюваннями, особливо віковими, такими як остеоартрит та ідіопатичний легеневий фіброз. При цих захворюваннях MSCs піддаються старінню та опосередковують формування асоційованих зі сенесценцією секреторних фенотипів, впливаючи на навколишнє мікросередовище. Таким чином, сенесцентні MSCs можуть прискорювати старіння тканин, збільшуючи кількість клітин, що старіють, і поширюючи запалення на сусідні клітини. Ці MSCs не тільки перешкоджають відновленню тканин через виснаження SCs, пов'язане зі старінням, а й опосередковують дегенерацію тканин, ініціюючи та поширюючи запалення. Потрібні нові стратегії клітинної терапії на основі MSCs для видалення, омолодження або заміни сенесцентних MSCs [39].

Дослідами *in vitro* було встановлено, що полі-L-лізин (poly-L-lysine, PLL) ефективно запобігає старінню та посилює ростові процеси в MSCs [41]. Також показано, що генетична модифікація MSCs надекспресією генів SOX2 та OCT4 ефективно покращує потенціал диференціації та проліферації трансплантованих MSCs [42], а також їх протизапальний ефект. Для посилення стовбуровості та проліферації MSCs у клітини вводили шляхом ліпосомної трансфекції OCT4 та SOX2 людини, щоб надати їм більші можливості щодо поширення та диференціювання. Результати аналізу клітинного циклу показують, що кількість MSCs, отриманих із жирової тканини та трансфікованих OCT4/SOX2, зменшувались у фазі G1 із супутнім підвищенням частки клітин у S-фазі. Це свідчить про прискорення переходу клітин із фази G1 у фазу S, що

супроводжується вищими диференціаційними можливостями MSCs [42]. Це досягається шляхом регуляції генів, що беруть участь у клітинному циклі, адгезії, стовбуровості, проліферації, диференціації та передачі сигналів FGF-2. Також показано, що порушення гомеостазу мітохондріальних активних форм кисню (mtROS) є головним фактором, що викликає старіння MSCs, а запобігання накопиченню mtROS сприяє пригніченню сенесценції. З цією метою застосовували надекспресію Ephrin type-B receptor 2 (EphB2), у результаті чого в MSCs збільшувалась кількість супероксиддисмутази-2 (superoxide dismutase 2, SOD2), також відомої як манган-залежна супероксиддисмутаза або мітохондріальна супероксиддисмутаза (manganese-dependent superoxide dismutase, MnSOD), і знижувався рівень mtROS, оптимізуючи таким чином терапевтичний вплив MSCs щодо загоювання ран [43].

Трансфіковані геном *TERT* (зворотня транскриптаза теломерази, telomerase reverse transcriptase) MSCs перешкоджають старінню та характеризуються вищим рівнем експресії генів факторів, пов'язаних із проліферацією та клітинним циклом, а також посилюють проліферацію нервових та остеогенних ліній (рис. 3). В основі механізму, що підвищує здатність MSCs до самовідновлення (і запобігає сенесценції) при трансфекції геном *TERT*, лежать взаємодії, що включають утворення комплексів із такими молекулами, як секурін, білок теплового шоку людини 90 та шаперонів, таких як Ku70. Сигнальні шляхи, що беруть участь у модульовальних функціях гена *TERT* щодо посилення остеобластної диференціації MSCs, отриманих із кісткового мозку людини, включають сигналінг IGF. Зокрема, відомо, що індуковане IGF фосфорилування та активність лужної фосфатази (alkaline phosphatase, ALP) сприяють диференціації остеобластів [44].

Механізми терапевтичних ефектів MSCs

Запропоновано кілька можливих механізмів, за допомогою яких MSCs здійснюють свої сприятливі ефекти (рис. 1, 2). Дослідження показали, що MSCs можуть мігрувати до місць пошкодження, а потім диференціюватися у функціональні клітини, або що вони можуть

Огляди

зливатися з ураженими клітинами для регенерації пошкоджених тканин. Пізніші роботи продемонстрували, що паракринні фактори, мітохондріальне перенесення та позаклітинна секреція везикул відіграють важливу роль в опосередкуванні ефектів MSCs [7, 45].

Паракринні ефекти. MSCs секретують паракринні фактори, включаючи цитокіни, хемокіни, фактори росту та мікроРНК. Трансплантація MSCs або застосування окремих секретованих факторів дозволяє паракринним факторам MSCs потрапляти до пошкоджених тканин, сприяти відновленню здорового мікросередовища і загоєнню тканин. Паракринні фактори MSCs відіграють важливу роль в імунomodуляції, регенерації та загоєнні тканин, антифіброзі, антиапоптозі та ангиогенезі [46]. Тому багато досліджень зосереджувались на підборі умов культивування, щоб спрямувати секретом MSCs на терапевтичні цілі. Зміни включали: концентрацію кисню, використання MSCs із різних типів тканин, інкубацію з факторами росту або попередню обробку цитокінами, кількість пасажів, культивування тривимірних сфероїдів та механічна деформація [45].

Здатність MSCs до імунomodуляції зробила їх корисним інструментом для лікування запальних розладів, таких як розсіяний склероз, хвороба Крона, хвороба «трансплантат проти хазяїна» (graft-versus-host disease, GVHD), системний червоний вовчак, ЦД1, інших аутоімунних захворювань [20, 45, 47]. Імунomodуляція залежить від перехресної взаємодії між MSCs та імунним мікросередовищем тканини-мішені. У запальному мікросередовищі прозапальні цитокіни, включаючи IL-1 β , IL-6, IL-23, інтерферон- γ та фактор некрозу пухлини α (tumor necrosis factor α , TNF- α), можуть стимулювати секрецію MSCs протизапальних факторів, таких як стимульований TNF α ген (tumor necrosis factor-inducible gene 6 protein, також відомий, як TNF-stimulated gene 6 protein, TSG-6), оксид азоту, IL-10, галектини, простагландин E2 та TGF- β [45]. При дії цих протизапальних сигналів, що секретуються MSCs, активність ядерного фактора NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) і, як наслідок, експресія запальних цитокінів у макрофагах, дендритних клітинах і Т-клітинах пригнічується і, як результат, імунні клітини починають експресувати вищий

рівень протизапального цитокіну IL-10. Нещодавно було показано ефективність використання MSCs для послаблення цитокінового шторму у хворих на COVID-19 та його шкідливої дії на серцево-судинну систему [48, 49].

Паракринні фактори MSCs також взаємодіють з імунними клітинами та зміщують поляризацію макрофагів у бік фенотипу M2, що знижує регуляцію як вроджених, так і адаптивних імунних реакцій [46]. Також є дані, що регуляторні Т-клітини (Treg) стимулюють секрецію MSCs індолеамін 2,3-діоксигенази (indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO), тим самим посилюючи дію Treg та послаблюючи гостре ураження печінки. На додаток до своєї імунomodулювальної здатності, MSCs здатні виділяти фактори, які можуть сприяти проліферації клітин, посилювати ангиогенез та зменшувати апоптоз клітин. Як вже згадувалося, MSCs можуть секретувати фактори, що сприяють росту та ангиогенезу, такі як bFGF, IGF, TGF- β , SDF-1 α , SFRP1/2 (secreted frizzled-related protein-1/2), ангиопоетини та VEGF [45].

Було продемонстровано, що MSCs можуть інгібувати фіброз шляхом секреції паракринних факторів. Хронічне запалення є основним фактором, що зумовлює процес фіброзу, який може змінити нормальну архітектурну структуру тканин і призвести до погіршення її функціонування. Оскільки MSCs можуть зменшувати запалення, їх використання стало привабливою терапевтичною стратегією для пригнічення фіброзу. Показано, що отримане від культури MSCs кондиціоноване середовище (conditioned medium, CM) послаблює фіброз печінки шляхом IDO-залежного зменшення кількості клітин Th17 [50]. Також було показано, що MSCs секретують антагоніст рецепторів інтерлейкіну 1 (interleukin 1 receptor antagonist, IL-1Ra), який пригнічує активацію зірчастих клітин і зменшує експресію колагену I типу – ключового компонента фіброзної тканини печінки. Застосування MSC-CM також зменшувало фіброз та відкладення колагену на моделях ураження легенів, спричинених блеоміцином або діоксидом кремнію. У клітинах, що контактували з MSCs, рівні HGF, фактору росту кератиноцитів (keratinocyte growth factor, KGF) та BMP-7 зростали, тоді як рівні TGF- β 1 та TNF- α знижувались. Ці результати дозволяють припустити, що антифібротичний

ефект MSCs може бути опосередкований за допомогою паракринних механізмів. На моделі індукованої блеоміцином травми легенів показано, що станніокальцин-1 (stanniocalcin-1, STC-1), що секретується MSCs у відповідь на TGF- β 1, чинить антифібротичну дію, зменшуючи окислювальний стрес, стрес ендоплазматичного ретикулуму та продукцію TGF- β 1 у клітинах альвеолярного епітелію. Подібним чином, MSCs знижували експресію пов'язаного з фіброзом тканинного інгібітора матричної металопротеїнази-1, що призводило до поліпшення серцевої функції на моделі інфаркту міокарда [45].

Мікроезидули, отримані з MSCs. Нова регуляторна роль MSCs як в адаптивній, так і у вродженій імунній відповіді була детально досліджена, і MSCs широко використовувалися в клінічних випробуваннях як імуносупресивні агенти для аутоімунних та запальних захворювань, включаючи хворобу «трансплантат проти хазяїна», розсіяний склероз, системний червоний вовчак, хронічне захворювання нирок тощо. Недавні дослідження показали, що імуномодулювальна функція MSCs пов'язана з секрецією EVs, які доставляли матеріал батьківської клітини до клітин-реципієнтів без онкогенності або мінливості. Оскільки MSC-EVs демонструють більшість властивостей MSCs і мають переваги в їх імуномодулювальній функції, використання MSC-EVs є перспективним щодо неклітинної терапії різних захворювань людини, зокрема й COVID-19 [51-53].

Мікроезидули (МВ) — це мікрочастинки для комунікації між клітинами, що виділяються з різних типів клітин, зокрема й із MSCs [54, 55]. МВ вивільняються в позаклітинний простір протягом усього періоду життя клітин через утворення бруньок, міхурців (блеббінг) плазматичною мембраною. Тому вони мають поверхневі характеристики MSCs, такі як CD29, CD44 та CD73. Вони також містять біологічно активні молекули, такі як білки, ліпіди, мРНК та мікроРНК. Коли МВ передаються клітинам-реципієнтам шляхом злиття мембран або інтерналізації, їх вміст може змінити транскрипцію, проліферацію та імунорегуляцію клітин-мішеней, що призводить до функціональних та фенотипічних змін. Функції МВ є специфічними для клітин, з яких вони походять.

Останні результати показали, що МВ, отримані з MSCs (MSC-МВ), характеризуються регенеративними ефектами для кількох моделей захворювань [10, 54]. У одному з досліджень ко-культивували MSC-МВ із моноклеарними клітинами периферичної крові пацієнта з ЦД1. Було показано, що рівень IFN- γ знизився в стимульованих моноклеарних клітинах периферичної крові, а рівні TGF- β , IL-10, IL-6 та простагландину E2 – зросли. Крім того, МВ збільшували популяцію регуляторних FoxP3+ T-клітин (Treg) серед стимульованих моноклеарних клітин периферичної крові. В іншій роботі також продемонстрували, що MSC-МВ можуть індукувати толерогенний фенотип шляхом індукції запрограмованого ліганду смерті 1, TGF- β , IL-10 та Treg. Очевидно, ці властивості MSC-екзосом та МВ є основою їх використання для терапії COVID-19 [52].

Спостерігається і зворотна картина, коли екзосоми сусідніх клітин покращують терапевтичні ефекти MSCs. Так, завдяки своїй здатності до остеогенної диференціації, мезенхімальні SCs кісткового мозку (bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs) останніми роками стали базовими остеогенними клітинами для інженерії кісткової тканини та цитотерапії [56, 57]. Недавні дослідження визначили, що перехресні взаємодії макрофагів і BMSCs є корисними для загоєння дефектів кісток [58]. Показано, що поляризовані екзосоми макрофагів M1 і M2 можуть сприяти остеогенезу BMSCs. Зокрема, екзосоми, отримані з макрофагів M1, сприяють остеогенезу BMSCs через мікроРНК-21a-5p на ранній стадії запалення. Це дослідження допомагає розвинути розуміння складних взаємодій між BMSCs і макрофагами, що може допомогти покращити процес загоєння кісток, а також додаткові регенеративні процеси шляхом локального тривалого вивільнення екзосом.

Хоча використання MSC-МВ може представляти нову терапевтичну стратегію, при клінічному застосуванні МВ деякі питання, такі як стійкість біологічних ефектів, специфічність захворювання, хомінг та біорозповсюдження, мають бути уточнені [10].

Використання MSCs для лікування ЦД

В останні десятиліття вчені продовжують розвивати терапевтичні підходи з використанням MSCs. Так, MSCs стали важливим

Огляди

засобом лікування ЦД1, включаючи запобігання його вторинним ускладненням та заміну β -клітин [59-61]. В MSCs була виявлена мережа з 24 генів, які пов'язані з ЦД та ожирінням [62].

MSCs є негематопоеитичними, фібробласто-подібними, мультипотентними стромальними клітинами, які можуть бути ефективно вилучені з широкого спектра тканин і швидко піддаються диференціації до мезодермального лінеажу, наприклад, у кардіоміоцити, міобласти, адипоцити, хондроцити, а також у β -клітини. Є дані, що терапія MSCs ЦД1 покращує гіперглікемію, стимулює механізми відновлення острівців ПЗ шляхом секреції цитокінів і факторів росту та модулює імунну систему хазяїна [63].

SCs дорослого організму, такі як SCs печінки, гемопоетичні SCs кісткового мозку і MSCs, отримані з кісткового мозку і пуповинної крові, а також MSCs, отримані з жирової тканини (adipose-derived MSCs, AD-MSCs), досліджувались щодо їх потенціалу генерувати IPCs [19].

AD-MSCs, попередньо інкубовані з галатом епігалокатехіну зеленого чаю, посилюють регенерацію тканин ПЗ у щурів із ЦД1 за допомогою регулювання сигналіну ROS/Sirt1 [64].

Ентодермальна природа клітин ПЗ робить SCs печінки перспективним джерелом для терапевтичного використання. У різних дослідженнях для індукції утворення попередників β -клітин із тканини печінки використовували експресію гомеобоксу ПЗ та дванадцятипалої кишки (pancreatic and duodenal homeobox 1, PDX-1) [65]. SCs печінки миші та людини диференціювали до β -подібних IPCs і використовували для подолання стану гіперглікемії. Перспективним є застосування SCs печінки для індукції регенерації IPCs, однак для встановлення протоколів клінічного використання необхідні подальші дослідження.

Показано також, що білок парного боксу 4 (paired box gene 4, PAX4) помітно посилював схильність PDX1-позитивних MSCs до утворення зрілих острівцевих кластерів і функціональних β -подібних IPCs. Для індукції диференціювання MSCs *in vitro* використовували рекомбінантні аденовіруси, що несуть

PDX1 і PAX4. Виявили, що PAX4 регулює експресію Nkx6.1, MAFA, інсуліну та GLUT2 в PDX1+ MSCs, визначаючи долю β -клітин. В умовах високого рівня глюкози клітини, інфіковані комбінованими аденовірусами PDX1 і PAX4, експресували маркери та демонстрували нормальний розвиток β -клітин. Таким чином, PAX4 сприяв диференціації PDX1+ MSCs до β -клітин [66].

Оскільки MSCs можуть диференціюватися в клітини ПЗ, а також загоювати пошкоджені тканини, вони використовуються для лікування ЦД1 [67]. Мезенхімальні SCs кісткового мозку (bone marrow mesenchymal stem cells, BM-MSCs) також здатні сприяти приживленню трансплантата та знижувати автоімунну реакцію. Однак потенціал BM-MSCs для терапії обмежений відсутністю стандартизованих методів, труднощами диференціювання *in vivo* та можливістю індукції пухлини. AD-MSCs дуже схожі на BM-MSCs і клінічно визнані за своїм терапевтичним потенціалом завдяки простоті їх отримання і великій кількості доступних клітин. AD-MSCs також успішно використовувалися для лікування ЦД1 у мишей і їх потенціал протидіяти реакції відторгнення трансплантата підвищує шанси на успіх терапії [65].

Трансплантація MSCs також здійснює позитивний вплив на розвиток та прогресію діабетичної нефропатії [68].

MSCs людини мають здатність затримувати прогресію автоімунного ЦД, пригнічуючи розвиток Th1-клітин, що може також покращувати ефективність трансплантації острівців у пацієнтів із ЦД1. Нині вважають, що паракринний механізм дії MSCs *in vivo* є більш важливим, зокрема через утворення MSC-EXOс (екзосоми, отримані від MSCs) (рис. 4). У попередніх дослідженнях було вивчено вплив MSC-EXOс на ускладнення ЦД і показано, що екзосоми, вивільнені BM-MSCs, характеризувались подібними до SCs функціями, і були здатні покращувати когнітивні порушення в діабетичних мишей, відновлюючи пошкоджені нейрони та астроцити [69]. В іншому дослідженні було виявлено, що AD-MSC-EXOс здійснюють позитивний ефект при ЦД1 шляхом збільшення експресії протизапальних факторів (IL-10) і популяції Treg, які здатні пригнічувати імунну реакцію, запобігати імунній

гіперактивності та аутоімунним ушкодженням. Крім того, було підтверджено, що позаклітинні везикули, отримані з MSCs (mesenchymal stem cell extracellular vesicles, MSC-EVs) можуть інгібувати запалення острівців, значно підвищуючи рівень інсуліну в плазмі крові та ефективно затримуючи розвиток ЦД1 у мишей. Ці результати свідчать про те, що MSC-EVs мають великий потенціал як клітинна терапія для профілактики ЦД1 [69, 70].

MSC-EVs демонструють великий потенціал імунної модуляції, що може бути застосовано для клінічного лікування ЦД1. Вивільнені MSC-EVs потрапляють у циркуляцію та мають мішенями різні клітини, в які потрапляють шляхом прямого злиття з плазматичною мембраною, ендцитозу через фагоцитоз або взаємодії рецептор-ліганд. Молекулярний вміст MSC-EVs (міРНК і білки) вивільняється в ці таргетні клітини, що сприяє імуномодуляції за допомогою різних сигнальних шляхів [70].

Трансплантація MSCs

Трансплантація MSCs відновлює пошкодження в ніші ПЗ. Проте неясно, чи приводить прямий фізичний контакт між MSCs та острівцями ПЗ до кращого результату на відміну від непрямого впливу розчинних факторів, що вивільняються з MSCs, які потрапляють у циркуляцію після системного введення. Дію MSCs досліджували в прямому і непрямому контакті з клітинами лінії MIN6 (β -клітини ПЗ миші), пошкоджених стрептозотоцином (streptozotocin, STZ) *in vitro*. Захисні та антидіабетичні результати трансплантації MSCs оцінювали за допомогою внутрішньопанкреатичного шляху та внутрішньовенового шляху на трансгенних мишах NMRI з ЦД, індукованим STZ. Введення MSCs через внутрішньопанкреатичний шлях послаблювало гіперглікемію на відміну від внутрішньовенового шляху. Внутрішньопанкреатичний шлях призводив до більшої кількості поділів острівцевих клітин, кількості острівців, площі острівців, кількості EGFs та до збалансування співвідношення

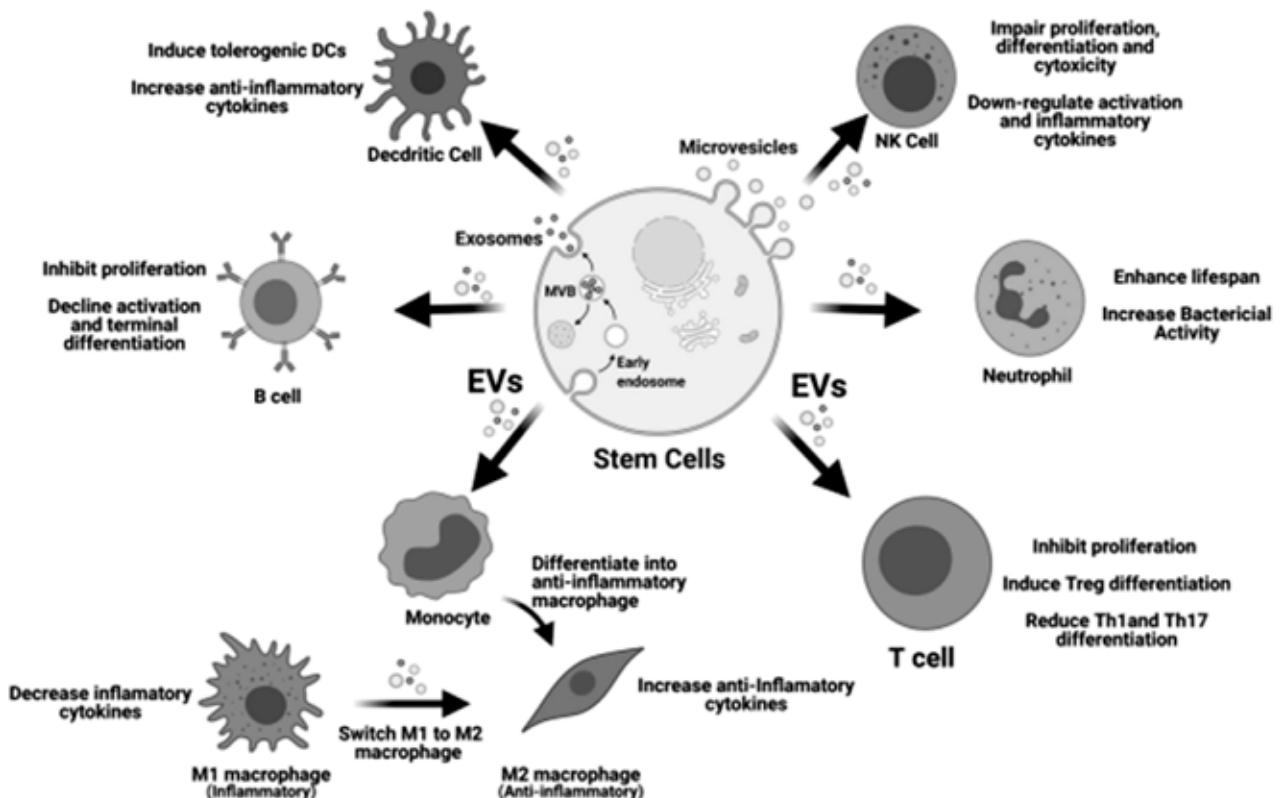


Рис. 4. Регуляція імунної системи мікроезикалами, отриманими з MSCs [70].

Примітка: деталі в тексті; див. «Список скорочень».

Fig. 4. Regulation of the immune system by microvesicles derived from MSCs [70].

Note: details are in the text; see «List of abbreviations».

Огляди

Th1/Th2 *in vivo*. Фізичний контакт *in vitro* також забезпечував кращий захист MIN6-клітин від STZ через шляхи Akt і ERK, порівняно з непрямим контактом [63].

Отже, фізичний контакт між MSCs та клітинами острівців ПЗ необхідний для повного розкриття їхнього захисного потенціалу.

MSCs були детально досліджені на предмет їх ролі у відновленні тканин через їхні ангіогенні та імуномодулювальні властивості. Вони сприяють ангіогенезу шляхом посилення росту капілярів і збільшення ангіогенних факторів при опіках, пролежнях та діабетичних ранах. При вивченні впливу MSCs на кровоносні судини була продемонстрована користь від використання MSC-EVs, введення яких було пов'язано зі значно більшою щільністю кровоносних судин порівняно з контролем [71].

Показано, що MSCs можуть сприяти загоєнню ран на різноманітних доклінічних моделях та в клінічних дослідженнях, включаючи рани при ЦД. Зокрема, клінічні дані свідчать про те, що в пацієнтів із виразками шкіри, які отримували MSCs, швидше закриваються рани та зменшуються больові відчуття, порівняно зі звичайною терапією [72].

Ін'єкція AD-MSCs зменшувала окислювальний стрес і пошкодження печінки та покращувала функцію печінки в щурів із ЦД1. Були залучені потенційні механізми, включаючи активність цитокінів, енергетичний метаболізм та імунну регуляцію. Крім того, лікування AD-MSCs змінювало рівні FGF21 і TGF- β у печінці щурів із ЦД1, що вказує на її здатність до відновлення. Порушений внутрішньоклітинний енергетичний метаболізм, який тісно пов'язаний із мітохондріальним стресом і дисфункцією, пригнічується лікуванням AD-MSCs. Аналіз показав, що AD-MSC-індукована супресія мітохондріального стресу пов'язана зі зменшенням некроптозу та апоптозу. Зміни при ЦД1, пов'язані з мітохондріями, викликали запалення печінки, що призводило до її пошкодження за участю імунної реакції, опосередкованої Т-лімфоцитами. Загалом, ці дані покращують наше розуміння лікувального ефекту AD-MSCs на ускладнення ЦД1: AD-MSCs послаблюють пошкодження печінки, гальмуючи мітохондріальний стрес (апоптоз і дисфункціональний енергетичний метаболізм) і зменшуючи запалення (активацію інфламасом та

порушення імунітету). Ці результати важливі для раннього втручання при ураженні печінки та для затримки розвитку уражень печінки в пацієнтів із ЦД1 [73].

Безклітинною альтернативою MSCs є отримані з них MSC-EVs, які можуть використовуватись для лікування ЦД1 [70]. MSC-EVs можуть зливатися з плазматичною мембраною клітин-мішеней і вивільняти мікроРНК, білки та інші ліганди, які можуть впливати на сигнальні шляхи та полегшувати комунікацію між клітинами, включаючи активацію ангіогенних шляхів, важливих для відновлення тканин. Все більше даних свідчать про те, що MSC-EVs мають подібні ангіогенні, імуномодулювальні та терапевтичні властивості з MSCs і, ймовірно, відповідають за більшу частину паракринних ефектів при лікуванні стовбуровими клітинами [74].

Використання MSC для лікування ЦД2. У багатьох клінічних дослідженнях показано, що використання MSCs може бути новою перспективною стратегією для лікування ЦД2. Попри те, що безпечність та ефективність MSCs у лікуванні ЦД були продемонстровані й в дослідженнях на тваринах, і в клінічних випробуваннях I та II фази, клінічне застосування все ще пов'язане з багатьма проблемами, які необхідно вирішити [75].

Інсулінорезистентність і зниження вироблення інсуліну є характеристиками ЦД2. Традиційний підхід до лікування включає використання зовнішнього інсуліну та застосування пероральних протидіабетичних препаратів. Однак регулярне використання інсуліну робить пацієнтів із ЦД2 інсулінорезистентними, і сучасна терапія не усуває це ускладнення. Трансплантація клітин острівців колись вважалася перспективним терапевтичним підходом, однак цей підхід не є поширеним через відсутність донорів, етичні моменти та ризик імуногенності. Здатність до регенерації та мультипотентний потенціал SC роблять їх перспективним матеріалом для клітинної терапії. SCs, такі як BM-MSCs, AD-MSCs, ембріональні SCs та індуковані плюрипотентні SCs, здатні диференціюватися в IPCs, що призводить до підвищення рівня інсуліну в пацієнтів та експериментальних тварин за визначених умов і процедур [76, 77]. Внутрішньопанкреатична ін'єкція автологічних SCs в умовах гіпербаричної

оксигенації регулює глікемічний стан та рівень інсуліну. Подібні результати також були отримані при внутрішньоартеріальному введенні аутологічних SCs, виділених із кісткового мозку. MSCs покращують функцію острівців і контролюють резистентність до інсуліну при ЦД2. Зараз проводяться дослідження в рамках I та II клінічної фази. Проте точного шляху лікування ЦД2 на основі SCs все ще немає [75].

При ЦД2 MSCs із різних джерел можуть диференціюватися в IPCs. Цей ефект може покращувати гіперглікемію. Програма диференціації контролюється активацією ключових факторів транскрипції, таких як PDX-1, PAX4, PAX6, NGN-3, NEUROD1 та ISL-1. Деякі фактори транскрипції, включаючи ISL-1 і PAX-6, також експресуються в AD-MSCs. Це свідчить, що AD-MSCs здатні диференціюватися до IPCs для лікування ЦД [78].

Вибір джерел MSCs є основою клінічної терапії MSCs. Оскільки всі MSCs, виділені з різних джерел, позитивно впливають на

лікування ЦД2, необхідно більше уваги приділяти простоті отримання клітин та відсутності етичних конфліктів. Це робить аутологічні AD-MSCs ідеальними кандидатами для клітинної терапії. AD-MSCs здатні диференціюватися в IPCs, можуть відновлювати β -клітини острівців, послаблювати резистентність до інсуліну, регулювати метаболізм глюкози в печінці та сприяти імуносупресії. Водночас, можливості AD-MSCs можуть бути порушені гіперглікемією, гіперінсулінемією та метаболічними порушеннями, які призводять до слабого ефекту автотрансплантації та навіть спричиняють ускладнення (рис. 5) [75].

Пов'язана з ЦД2 метаболічна дисфункція погіршує функціональні можливості AD-MSCs, включаючи недиференційований мультипотентний потенціал, проліферацію, апоптоз, старіння та імномодуляцію [75].

Лише невелика частина MSCs потрапляє до ПЗ після терапії, і лише деякі клітини можуть експресувати інсулін, чого може

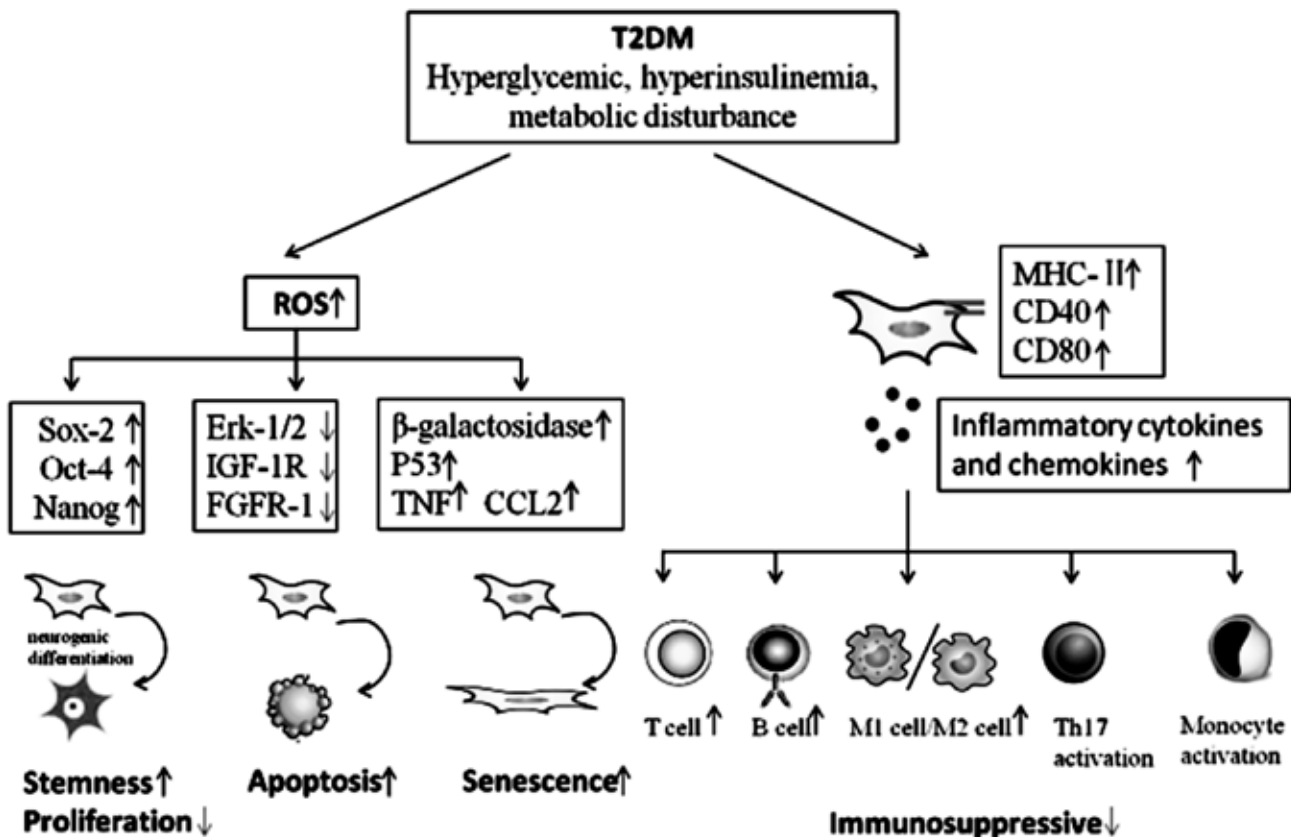


Рис. 5. Вплив факторів ЦД2 на AD-MSCs [75].

Примітка: деталі в тексті; див. «Список скорочень».

Fig. 5. Effect of Type 2 DM factors on AD-MSCs [75].

Note: details are in the text; see «List of abbreviations».

Огляди

бути недостатньо для пояснення регенерації β -клітин. AD-MSCs сприяють відновленню функції острівців і збільшенню кількості β -клітин, знижуючи швидкість апоптозу через пригнічення активності каспази-3. Також, вивільнення паракринних ангіогенних факторів, таких як VEGF, IGF-1, HGF і фактора фон Віллебранда (von Willebrand factor, VWF), може сприяти васкуляризації острівців, а потім брати участь у регенерації клітин [79, 80]. Маса β -клітин ПЗ збільшується після інфузії AD-MSCs, що асоціюється з меншим запаленням у ПЗ через зниження експресії TNF- α [80]. Також виявили, що трансплантація AD-MSCs знижує гіперглікемію та резистентність до інсуліну на моделі щурів з індукованим високожировою дієтою та STZ-діабетом, шляхом відновлення GLUT4 та інсулінового рецептора на клітинній мембрані скелетних м'язів, печінки та жирової тканини разом із посиленням фосфорилування IRS-1 [79].

Подібно до MSCs, секретом із SC-CMs також має потенціал для лікування різних розладів [81]. Показано, що CMs AD-MSCs відновлює рівень інсуліну та стимулює засвоєння глюкози шляхом покращення чутливості до інсуліну. Ефекти зумовлені посиленням експресії гена GLUT4 і білка p-Akt, значним зменшенням експресії генів IL-6 та PAI1 у моделях клітин RI, зниженням накопичення внутрішньом'язового тригліцериду в клітинах C2C12 та інгібуванням адипогенезу в клітинах 3T3L1 після лікування CMs [82].

Інсулінорезистентність пов'язана з хронічним запаленням, що виникає внаслідок ожиріння. MSCs можуть сприяти поляризації макрофагів від прозапального фенотипу до протизапального через продукцію імуносупресивних сполук і метаболітів. У щурів із ЦД2 MSCs можуть частково зменшити резистентність до інсуліну шляхом продукції IL-6, що викликає поляризацію M2. На додаток, MSCs можуть інгібувати через TSG6-залежні механізми інфільтрацію макрофагів, моноцитів і нейтрофілів у вогнища запалення [75, 77]. Крім того, невеликі позаклітинні везикули, отримані з MSCs пуповини людини, зменшують резистентність до інсуліну в щурів із ЦД2 [83].

Дослідження показали, що попередня обробка MSCs під час фази ампліфікації культури *in vitro* може полегшити дисфункцію

MSCs, виділених у пацієнтів. Регулятори мікросередовища в основному включають ECM, фактори росту та імунні клітини. ECM може значно збільшити адгезійну і проліфераційну здатність MSCs. Згодом була створена децелюляризована система культури ECM, яка могла ініціювати та підтримувати функцію SCs, сприяти сортуванню «омолоджених» MSCs із популяції клітин, таким чином покращуючи терапевтичний ефект цих якісніших аутологічних MSCs. Крім того, генетично модифіковані MSCs, які можуть посилювати їх терапевтичний потенціал, використовуються при різних захворюваннях [84].

MSCs є перспективними кандидатами для регенерації тканин і лікування захворювань. Однак тривалі пасажи *in vitro* призводять до втрати стовбуровості MSCs, що зменшує ефективність терапії MSCs. Досліджували комбінацію мелатоніну та MSCs пуповини людини (human umbilical cord MSCs, hUC-MSCs) у лікуванні ЦД2 в мишей, індукованого STZ та дієтою з високим вмістом жирів. Аналіз послідовностей РНК показав, що певні шляхи, включаючи сигнальний шлях, залучений до регуляції проліферації клітин, регулюються мелатоніном. Рівні глюкози в крові мишей у групах лікування UC-MSCs та UC-MSCs/мелатонін були значно знижені порівняно з групою ЦД2 без лікування. Крім того, hUC-MSCs посилюють ключовий фактор в активації шляху PI3K/Akt в гепатоцитах миші з ЦД2. Отже, попередня обробка hUC-MSCs мелатоніном частково підвищила ефективність клітин і, таким чином, зменшила порушення глікемічного контролю та резистентності до інсуліну, що надає практичну стратегію для покращення застосування hUC-MSCs при ЦД та цитотерапії [85].

Крім того, уваги потребує підбір відповідних пацієнтів, оскільки мікросередовище з хронічним запаленням у хворих на ЦД2 буде впливати на трансплантовані клітини. Крім того, ідеальний шлях трансплантації точно не визначений. Системна інфузія може бути більш ефективною, ніж цільова терапія, для терапевтичного ефекту, що в основному зумовлено їх секретом, а не через слабкий хомінг і диференціацію MSCs у залозі. Периферичні внутрішньовенні ін'єкції легші в застосуванні та мають менше побічних ефектів, ніж цільовий підхід, особливо при багаторазових ін'єкціях [75].

Таким чином, хоча кілька досліджень підтвердили потенційний терапевтичний ефект AD-MSCs при ЦД2, необхідні широкомасштабні та контрольовані дослідження для підтвердження ефективності та оптимальної терапевтичної схеми, перш ніж трансплантація MSCs стане традиційною терапією.

Вплив MSCs на ріст пухлинних клітин та метастазування

Основні механізми, відповідальні за сприяння MSCs росту пухлин, складні та різноманітні. Фактори, що впливають на ріст пухлин: цитокіни (IL6, TGF- β 1, IL-8), хемокіни (SDF-1, CXCL1, CCL2, CCL5), ангіогенні фактори (VEGF, Ang-1, PDGF, IGF), фактор росту NRG1, інші фактори (періостин, PAI-1, Sema-7A), мікроРНК (мікроРНК-21-5р, мікроРНК-410, мікроРНК-142-33р, мікроРНК-23b) [45].

MSC демонструють здатність до хомінгу до пухлинних сайтів. Численні повідомлення вказують на те, що вони беруть участь у багатьох пухлинних процесах за допомогою кількох механізмів, включаючи імуносупресію, стимуляцію ангіогенезу, перехід до пухлинно-асоційованих фіброblastів, пригнічення апоптозу ракових клітин, індукцію епітеліально-мезенхімального переходу і посилюють метастазування та хіміорезистентність. Однак інші дослідження показали, що MSCs пригнічують ріст пухлини шляхом пригнічення ангіогенезу, посилення запальної інфільтрації, апоптозу і зупинки клітинного циклу, а також інгібування сигнальних шляхів Akt і Wnt [86].

MSCs відіграють ключову роль як мультипотентні негемопоетичні клітини, здатні давати початок більшості стромальних клітин кісткового мозку, включаючи фіброblastи, адипоцити та остецити. MSCs експресують і виділяють широкий спектр біоактивних молекул, включаючи фактори сигнальних шляхів Notch і WNT, які підтримують всі фази кровотворення, включаючи самовідновлення, проліферацію та диференціацію. З іншого боку сигналінг Notch і WNT у MSCs сприяє розвитку лейкемії [87]. Мікросередовище кісткового мозку підтримує нормальний і клональний гемопоез, але також впливає на початок, прогресування та хіміорезистентність

лейкемії. Гемопоетичні SCs знаходяться в спеціалізованих нішах, які функціонально розділені на дві основні — судинну нішу, яка розташована близько до судинної системи кісткового мозку, і ендостеальну нішу [88]. MSCs, які беруть активну участь у формуванні та життєдіяльності цих ніш, відіграють опорну та протуморигенну роль щодо різних підтипів лейкемії, включаючи AML, B-ALL, CLL, CML та T-ALL. Порівняння MSCs, виділених із середовища мієлоїдної та лімфоїдної лейкемії, із MSCs, виділеними від здорових донорів, показало, що стромальні клітини зазнають глибоких молекулярних змін, які включають модуляцію експресії та секреції цитокінів, хемокінів, молекул адгезії та молекул позаклітинного матриксу, таких як SDF-1/CXCR4, CD44. Вважається, що ці модифікації покращують опосередковане MSCs виживання та ріст лейкемічних клітин і переважно лейкемічних SCs та клітин-попередників [89]. MSCs мають подвійну здатність підтримувати лейкемічні SCs у стані спокою, одночасно сприяючи проліферації та росту лейкемічних клітин.

Висновок

Отже, MSCs — це гетерогенна популяція негемопоетичних фіброblastоподібних дорослих клітин-попередників, які можна виділити з різноманітних тканинних джерел. MSCs виявляють різноманітні терапевтичні ефекти. Вони реалізують свою дію шляхом секреції паракринних факторів і стимуляції клітин хазяїна. Крім того, є все більше доказів того, що деякі терапевтично значущі ефекти MSCs опосередковані EVs, утвореними MSCs. Імуномодулювальна дія, яку виявляють MSCs, мотивувала їх застосування в сотнях клінічних випробувань. MSCs виявляють потужну імуносупресивну та протизапальну дію, а також низьку імуногенність. Міграція, приживлення та подальша диференціація в клітини-мішені є механізмами, за допомогою яких MSCs здійснюють свій терапевтичний ефект у регенеративних застосуваннях. Ці властивості MSCs передбачають широку перспективу лікування різних метаболічних та автоімунних захворювань, зокрема ЦД1 і ЦД2.

Список використаної літератури

- Kanazawa S, Okada H, Hojo H, Ohba S, Iwata J, Komura M, et al. Mesenchymal stromal cells in the bone marrow niche consist of multi-populations with distinct transcriptional and epigenetic properties. *Sci Rep*. 2021 Aug 4;11(1):15811. doi: 10.1038/s41598-021-94186-5.
- Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells*. 2007 Nov;25(11):2739-49. doi: 10.1634/stemcells.2007-0197.
- Menzorov AG, Battulin NR. Electronic lecture course «Cell Technologists». Novosib. State University; 2012. 104 p. [Russian].
- Sigmarsdóttir Þ, McGarrity S, Rolfsson Ó, Yurkovich JT, Sigurjónsson ÓE. Current status and future prospects of genome-scale metabolic modeling to optimize the use of mesenchymal stem cells in regenerative medicine. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020 Mar 31;8:239. doi: 10.3389/fbioe.2020.00239.
- da Silva Meirelles L, Malta TM, Panepucci RA, da Silva WA Jr. Transcriptomic comparisons between cultured human adipose tissue-derived pericytes and mesenchymal stromal cells. *Genom Data*. 2015 Nov 10;7:20-5. doi: 10.1016/j.gdata.2015.11.009.
- Castilla-Casadiegos DA, Reyes-Ramos AM, Domenech M, Almodovar J. Effects of physical, chemical, and biological stimulus on h-MSC expansion and their functional characteristics. *Ann Biomed Eng*. 2020 Feb;48(2):519-35. doi: 10.1007/s10439-019-02400-3.
- Guillamat-Prats R. The role of MSC in wound healing, scarring and regeneration. *Cells*. 2021 Jul 8;10(7):1729. doi: 10.3390/cells10071729.
- Olsen TR, Ng KS, Lock LT, Ahsan T, Rowley JA. Peak MSC – are we there yet? *Front Med (Lausanne)*. 2018 Jun 21;5:178. doi: 10.3389/fmed.2018.00178.
- Ahamad N, Singh BB. Calcium channels and their role in regenerative medicine. *World J Stem Cells*. 2021 Apr 26;13(4):260-80. doi: 10.4252/wjsc.v13.i4.260.
- Hashemian SJ, Kouhnavard M, Nasli-Esfahani E. Mesenchymal stem cells: rising concerns over their application in treatment of type one diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2015;2015:675103. doi: 10.1155/2015/675103.
- da Silva Meirelles L, Bieback K, Bolontrade MF. Editorial: Current progress in mesenchymal stem/stromal cell research. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Feb 18;9:658903. doi: 10.3389/fcell.2021.658903.
- Musiak-Wysocka A, Kot M, Majka M. The pros and cons of mesenchymal stem cell-based therapies. *Cell Transplant*. 2019 Jul;28(7):801-12. doi: 10.1177/0963689719837897.
- Han Y, Li X, Zhang Y, Han Y, Chang F, Ding J. Mesenchymal stem cells for regenerative medicine. *Cells*. 2019 Aug 13;8(8):886. doi: 10.3390/cells8080886.
- Ahamad N, Rath PC. Expression of interferon regulatory factors (IRF-1 and IRF-2) during radiation-induced damage and regeneration of bone marrow by transplantation in mouse. *Mol Biol Rep*. 2019 Feb;46(1):551-67. doi: 10.1007/s11033-018-4508-x.
- Maleki M, Ghanbarvand F, Reza Behvarz M, Ejtemaei M, Ghadirkhomi E. Comparison of mesenchymal stem cell markers in multiple human adult stem cells. *Int J Stem Cells*. 2014 Nov;7(2):118-26. doi: 10.15283/ijsc.2014.7.2.118.
- García-Muñoz E, Vives J. Towards the standardization of methods of tissue processing for the isolation of mesenchymal stromal cells for clinical use. *Cytotechnology*. 2021 May 10;73(3):1-10. doi: 10.1007/s10616-021-00474-3.
- Foo JB, Looi QH, Chong PF, Hassan NH, Yeo GEC, Ng CY, et al. Comparing the therapeutic potential of stem cells and their secretory products in regenerative medicine. *Stem Cells Int*. 2021 Aug 19;2021:2616807. doi: 10.1155/2021/2616807.
- Paprocka M, Kraskiewicz H, Bielawska-Pohl A, Krawczyński A, Masłowski L, Czyżewska-Buczyńska A, et al. From primary MSC culture of adipose tissue to immortalized cell line producing cytokines for potential use in regenerative medicine therapy or immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 23;22(21):11439. doi: 10.3390/ijms222111439.
- Bhonde RR, Sheshadri P, Sharma S, Kumar A. Making surrogate β -cells from mesenchymal stromal cells: perspectives and future endeavors. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014 Jan;46:90-102. doi: 10.1016/j.biocel.2013.11.006.
- Wei Z, Yuan J, Wang G, Ocansey DKW, Xu Z, Mao F. Regulatory effect of mesenchymal stem cells on T cell phenotypes in autoimmune diseases. *Stem Cells Int*. 2021 Mar 30;2021:5583994. doi: 10.1155/2021/5583994.
- Kim JH, Jo CH, Kim HR, Hwang YI. Comparison of immunological characteristics of mesenchymal stem cells from the periodontal ligament, umbilical cord, and adipose tissue. *Stem Cells Int*. 2018 Apr 1;2018:8429042. doi: 10.1155/2018/8429042.
- Pers YM, Jorgensen C, Khoury M. Editorial: the role of metabolism in MSC-mediated immunomodulation. *Front Immunol*. 2021 Aug 26;12:751865. doi: 10.3389/fimmu.2021.751865.
- Li Z, Hu X, Zhong JF. Mesenchymal stem cells: characteristics, function, and application. *Stem Cells Int*. 2019 Mar 6;2019:8106818. doi: 10.1155/2019/8106818.
- Ocansey DKW, Pei B, Yan Y, Qian H, Zhang X, Xu W, et al. Improved therapeutics of modified mesenchymal stem cells: an update. *J Transl Med*. 2020 Jan 30;18(1):42. doi: 10.1186/s12967-020-02234-x.
- Ullah M, Liu DD, Thakor AS. Mesenchymal stromal cell homing: mechanisms and strategies for improvement. *iScience*. 2019 May 31;15:421-38. doi: 10.1016/j.isci.2019.05.004.
- Pelagalli A, Nardelli A, Lucarelli E, Zannetti A, Brunetti A. Autocrine signals increase ovine mesenchymal stem cells migration through Aquaporin-1 and CXCR4 overexpression. *J Cell Physiol*. 2018 Aug;233(8):6241-9. doi: 10.1002/jcp.26493.
- Meng S-S, Xu X-P, Chang W, Lu Z-H, Huang L-L, Xu J-Y, et al. LincRNA-p21 promotes mesenchymal stem cell migration capacity and survival through hypoxic preconditioning. *Stem Cell Res Ther*. 2018 Oct 25;9:280. doi: 10.1186/s13287-018-1031-x.
- Zheng J, Li H, He L, Huang Y, Cai J, Chen L, et al. Preconditioning of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells by rapamycin increases cell migration and ameliorates liver ischaemia/reperfusion injury in mice via the CXCR4/CXCL12 axis. *Cell Prolif*. 2019 Mar;52(2):e12546. doi: 10.1111/cpr.12546.
- Lee S, Choi E, Cha MJ, Hwang KC. Cell adhesion and long-term survival of transplanted mesenchymal stem cells: a prerequisite for cell therapy. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:632902. doi: 10.1155/2015/632902.
- Song SW, Chang W, Song BW, Song H, Lim S, Kim HJ, et al. Integrin-linked kinase is required in hypoxic mesenchymal stem cells for strengthening cell adhesion to ischemic myocardium. *Stem Cells*. 2009 Jun;27(6):1358-65. doi: 10.1002/stem.47.
- Mobasserri R, Tian L, Soleimani M, Ramakrishna S, Naderi-Manesh H. Bio-active molecules modified surfaces enhanced mesenchymal stem cell adhesion and proliferation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Jan 29;483(1):312-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.12.146.
- Li X, He L, Yue Q, Lu J, Kang N, Xu X, et al. MiR-9-5p promotes MSC migration by activating β -catenin signaling pathway. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2017 Jul 1;313(1):C80-C93. doi: 10.1152/ajpcell.00232.2016.
- Wang H, Wang X, Qu J, Yue Q, Hu Y, Zhang H. VEGF enhances the migration of MSCs in neural differentiation by regulating focal adhesion turnover. *J Cell Physiol*. 2015 Nov;230(11):2728-42. doi: 10.1002/jcp.24997.
- Lo CY, Weil BR, Palka BA, Momeni A, Canty JM Jr, Neelamegham S. Cell surface glycoengineering improves selectin-mediated adhesion of mesenchymal stem cells (MSCs) and cardiophere-derived cells (CDCs): Pilot validation in porcine ischemia-reperfusion model. *Biomaterials*. 2016 Jan;74:19-30. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.09.026.
- Khan I, Ali A, Akhter MA, Naeem N, Chotani MA, Mustafa T, et al. Preconditioning of mesenchymal stem cells with 2,4-dinitrophenol improves cardiac function in infarcted rats. *Life Sci*. 2016 Oct 1;162:60-9. doi: 10.1016/j.lfs.2016.08.014.
- García-Sánchez D, Fernández D, Rodríguez-Rey JC, Pérez-Campo FM. Enhancing survival, engraftment, and osteogenic potential of mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells*. 2019 Oct 26;11(10):748-63. doi: 10.4252/wjsc.v11.i10.748.
- Mao Q, Liang XL, Wu YF, Pang YH, Zhao XJ, Lu YX. ILK promotes survival and self-renewal of hypoxic MSCs via the activation of

- IncTCF7-Wnt pathway induced by IL-6/STAT3 signaling. *Gene Ther.* 2019 May;26(5):165-76. doi: 10.1038/s41434-018-0055-2.
38. Lv B, Hua T, Li F, Han J, Fang J, Xu L, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α protects mesenchymal stem cells against oxygen-glucose deprivation-induced injury via autophagy induction and PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Am J Transl Res.* 2017 May 15;9(5):2492-9.
 39. Liu Y, Chen Q. Senescent mesenchymal stem cells: disease mechanism and treatment strategy. *Curr Mol Biol Rep.* 2020 Dec;6(4):173-82. doi: 10.1007/s40610-020-00141-0.
 40. Liu J, Ding Y, Liu Z, Liang X. Senescence in mesenchymal stem cells: functional alterations, molecular mechanisms, and rejuvenation strategies. *Front Cell Dev Biol.* 2020 May 5;8:258. doi: 10.3389/fcell.2020.00258.
 41. Heo JS, Kim HO, Song SY, Lew DH, Choi Y, Kim S. Poly-L-lysine prevents senescence and augments growth in culturing mesenchymal stem cells *ex vivo*. *Biomed Res Int.* 2016;2016:8196078. doi: 10.1155/2016/819607868.
 42. Han SM, Han SH, Coh YR, Jang G, Chan Ra J, Kang SK, et al. Enhanced proliferation and differentiation of Oct4- and Sox2-overexpressing human adipose tissue mesenchymal stem cells. *Exp Mol Med.* 2014 Jun 20;46(6):e101. doi: 10.1038/emm.2014.28.
 43. Jung YH, Lee HJ, Kim JS, Lee SJ, Han HJ. EphB2 signaling-mediated Sirt3 expression reduces MSC senescence by maintaining mitochondrial ROS homeostasis. *Free Radic Biol Med.* 2017 Sep;110:368-80. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.07.001.
 44. Saeed H, Qiu W, Li C, Flyvbjerg A, Abdallah BM, Kassem M. Telomerase activity promotes osteoblast differentiation by modulating IGF-signaling pathway. *Biogerontology.* 2015 Dec;16(6):733-45. doi: 10.1007/s10522-015-9596-6.
 45. Zhuang WZ, Lin YH, Su LJ, Wu MS, Jeng HY, Chang HC, et al. Mesenchymal stem/stromal cell-based therapy: mechanism, systemic safety and biodistribution for precision clinical applications. *J Biomed Sci.* 2021 Apr 14;28(1):28. doi: 10.1186/s12929-021-00725-7.
 46. Xu H, Lee CW, Wang YF, Huang S, Shin LY, Wang YH, et al. The role of paracrine regulation of mesenchymal stem cells in the crosstalk with macrophages in musculoskeletal diseases: a systematic review. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020 Nov 26;8:587052. doi: 10.3389/fbioe.2020.587052.
 47. Donzelli E, Scuteri A. Mesenchymal stem cells: a trump card for the treatment of diabetes? *Biomedicines.* 2020 May 6;8(5):112. doi: 10.3390/biomedicines8050112.
 48. Ellison-Hughes GM, Colley L, O'Brien KA, Roberts KA, Agbaedeng TA, Ross MD. The role of MSC therapy in attenuating the damaging effects of the cytokine storm induced by COVID-19 on the heart and cardiovascular system. *Front Cardiovasc Med.* 2020 Dec 9;7:602183. doi: 10.3389/fcvm.2020.602183
 49. Fernández-Francos S, Eiro N, González-Galiano N, Vizoso FJ. Mesenchymal stem cell-based therapy as an alternative to the treatment of acute respiratory distress syndrome: current evidence and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 22;22(15):7850. doi: 10.3390/ijms22157850.
 50. Milosavljevic N, Gazdic M, Simovic Markovic B, Arsenijevic A, Nurkovic J, Dolicanin Z, et al. Mesenchymal stem cells attenuate liver fibrosis by suppressing Th17 cells – an experimental study. *Transpl Int.* 2018 Jan;31(1):102-15. doi: 10.1111/tri.13023.
 51. Moradinasab S, Pourbagheri-Sigaroodi A, Zafari P, Ghaffari SH, Bashash D. Mesenchymal stromal/stem cells (MSCs) and MSC-derived extracellular vesicles in COVID-19-induced ARDS: mechanisms of action, research progress, challenges, and opportunities. *Int Immunopharmacol.* 2021 Aug;97:107694. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107694.
 52. Rezakhani L, Kelishadrokh AF, Soleimanizadeh A, Rahmati S. Mesenchymal stem cell (MSC)-derived exosomes as a cell-free therapy for patients Infected with COVID-19: Real opportunities and range of promises. *Chem Phys Lipids.* 2021 Jan;234:105009. doi: 10.1016/j.chemphyslip.2020.105009.
 53. Yuan QL, Zhang YG, Chen Q. Mesenchymal stem cell (MSC)-derived extracellular vesicles: potential therapeutics as MSC trophic mediators in regenerative medicine. *Anat Rec (Hoboken).* 2020 Jun;303(6):1735-42. doi: 10.1002/ar.24186.
 54. Lee BC, Kang I, Yu KR. Therapeutic features and updated clinical trials of mesenchymal stem cell (MSC)-derived exosomes. *J Clin Med.* 2021 Feb 11;10(4):711. doi: 10.3390/jcm10040711.
 55. Luo T, von der Ohe J, Hass R. MSC-derived extracellular vesicles in tumors and therapy. *Cancers (Basel).* 2021 Oct 18;13(20):5212. doi: 10.3390/cancers13205212.
 56. Li Z, Gu Y, Lin Z, Ma H, Zhang S. Cordycepin promotes osteogenesis of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and accelerates fracture healing via hypoxia in a rat model of closed femur fracture. *Biomed Pharmacother.* 2020 May 1;125:109991. doi: 10.1016/j.biopha.2020.109991.
 57. Liu K, Luo X, Lv ZY, Zhang YJ, Meng Z, Li J, et al. Macrophage-derived exosomes promote bone mesenchymal stem cells towards osteoblastic fate through microRNA-21a-5p. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Jan 5;9:801432. doi: 10.3389/fbioe.2021.801432.
 58. Vallés G, Bensiamar F, Maestro-Paramio L, García-Rey E, Vilaboa N, Saldaña L. Influence of inflammatory conditions provided by macrophages on osteogenic ability of mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2020 Feb 13;11(1):57. doi: 10.1186/s13287-020-1578-1.
 59. Pixley JS. Mesenchymal stem cells to treat type 1 diabetes. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Apr 1;1866(4):165315. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.10.033.
 60. Takahashi H, Sakata N, Yoshimatsu G, Hasegawa S, Kodama S. Regenerative and transplantation medicine: cellular therapy using adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells for type 1 diabetes mellitus. *J Clin Med.* 2019 Feb 15;8(2):249. doi: 10.3390/jcm8020249.
 61. Ulyanova O, Askarov M, Kozina L, Karibekov T, Shaimardanova G, Zhakupova A, et al. Autologous mesenchymal stem cell transplant in patients with type 1 diabetes mellitus. *Exp Clin Transplant.* 2019 Jan;17(Suppl 1):236-8. doi: 10.6002/ect.MESOT2018.P100.
 62. Jin Y, Kim D, Choi YJ, Song I, Chung YS. Gene network analysis for osteoporosis, sarcopenia, diabetes, and obesity in human mesenchymal stromal cells. *Genes (Basel).* 2022 Mar 3;13(3):459. doi: 10.3390/genes13030459.
 63. Khatri R, Petry SF, Linn T. Intrapancratic MSC transplantation facilitates pancreatic islet regeneration. *Stem Cell Res Ther.* 2021 Feb 12;12(1):121. doi: 10.1186/s13287-021-02173-4.
 64. Chen TS, Liao WY, Huang CW, Chang CH. Adipose-derived stem cells preincubated with Green Tea EGCG enhance pancreatic tissue regeneration in rats with type 1 diabetes through ROS/Sirt1 signaling regulation. *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 15;23(6):3165. doi: 10.3390/ijms23063165
 65. Peng BY, Dubey NK, Mishra VK, Tsai FC, Dubey R, Deng WP, et al. Addressing stem cell therapeutic approaches in pathobiology of diabetes and its complications. *J Diabetes Res.* 2018 Jun 25;2018:7806435. doi: 10.1155/2018/7806435.
 66. Xu L, Xu C, Zhou S, Liu X, Wang J, Liu X, et al. PAX4 promotes PDX1-induced differentiation of mesenchymal stem cells into insulin-secreting cells. *Am J Transl Res.* 2017 Mar 15;9(3):874-86.
 67. Wan XX, Zhang DY, Khan MA, Zheng SY, Hu XM, Zhang Q, et al. Stem cell transplantation in the treatment of type 1 diabetes mellitus: from insulin replacement to beta-cell replacement. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Mar 18;13:859638. doi: 10.3389/fendo.2022.859638.
 68. Ezquer ME, Ezquer FE, Arango-Rodríguez ML, Conget PA. MSC transplantation: a promising therapeutic strategy to manage the onset and progression of diabetic nephropathy. *Biol Res.* 2012;45(3):289-96. doi: 10.4067/S0716-97602012000300010.
 69. Shen Z, Huang W, Liu J, Tian J, Wang S, Rui K. Effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes on autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2021 Sep 27;12:749192. doi: 10.3389/fimmu.2021.749192.
 70. Hu W, Song X, Yu H, Sun J, Wang H, Zhao Y. Clinical translational potentials of stem cell-derived extracellular vesicles in type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jan 12;12:682145. doi: 10.3389/fendo.2021.682145.
 71. Bailey AJM, Li H, Kirkham AM, Tieu A, Maganti HB, Shorr R, et al. MSC-derived extracellular vesicles to heal diabetic wounds: a systematic review and meta-analysis of preclinical animal studies. *Stem Cell Rev Rep.* 2021 Apr 24:1-12. doi: 10.1007/s12015-021-10164-4.
 72. Hashemi SS, Mohammadi AA, Kabiri H, Hashempoor MR, Mahmoodi M, Amini M, et al. The healing effect of Wharton's jelly stem cells seeded on biological scaffold in chronic skin ulcers: A randomized clinical trial. *J Cosmet Dermatol.* 2019 Dec;18(6):1961-7. doi: 10.1111/jocd.12931.

Огляди

73. Hou Y, Ding W, Wu P, Liu C, Ding L, Liu J, et al. Adipose-derived stem cells alleviate liver injury induced by type 1 diabetes mellitus by inhibiting mitochondrial stress and attenuating inflammation. *Stem Cell Res Ther.* 2022 Apr 1;13(1):132. doi: 10.1186/s13287-022-02760-z.
74. Allan D, Tieu A, Lalu M, Burger D. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles for regenerative therapy and immune modulation: Progress and challenges toward clinical application. *Stem Cells Transl Med.* 2020 Jan;9(1):39-46. doi: 10.1002/sctm.19-0114.
75. Qi Y, Ma J, Li S, Liu W. Applicability of adipose-derived mesenchymal stem cells in treatment of patients with type 2 diabetes. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Aug 28;10(1):274. doi: 10.1186/s13287-019-1362-2.
76. Pagliuca FW, Millman JR, Gürtler M, Segel M, Van Dervort A, Ryu JH, et al. Generation of functional human pancreatic β cells *in vitro*. *Cell.* 2014 Oct 9;159(2):428-39. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.040.
77. Wang M, Song L, Strange C, Dong X, Wang H. Therapeutic effects of adipose stem cells from diabetic mice for the treatment of type 2 diabetes. *Mol Ther.* 2018 Aug 1;26(8):1921-30. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.06.013.
78. Dave SD, Vanikar AV, Trivedi HL. In-vitro generation of human adipose tissue derived insulin secreting cells: up-regulation of Pax-6, Irf-1 and Isl-1. *Cytotechnology.* 2014 Mar;66(2):299-307. doi: 10.1007/s10616-013-9573-3.
79. Hu J, Fu Z, Chen Y, Tang N, Wang L, Wang F, et al. Effects of autologous adipose-derived stem cell infusion on type 2 diabetic rats. *Endocr J.* 2015;62(4):339-52. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0584.
80. Wang G, Cao K, Liu K, Xue Y, Roberts AI, Li F, et al. Kynurenic acid, an IDO metabolite, controls TSG-6-mediated immunosuppression of human mesenchymal stem cells. *Cell Death Differ.* 2018 Dec 13;25(7):1209-23. doi: 10.1038/s41418-017-0006-2.
81. Ormazabal V, Nova-Lampeti E, Rojas D, Zúñiga FA, Escudero C, Lagos P, et al. Secretome from human mesenchymal stem cells-derived endothelial cells promotes wound healing in a type-2 diabetes mouse model. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 15;23(2):941. doi: 10.3390/ijms23020941.
82. Shree N, Bhonde RR. Conditioned media from adipose tissue derived mesenchymal stem cells reverse insulin resistance in cellular models. *J Cell Biochem.* 2017 Aug;118(8):2037-43. doi: 10.1002/jcb.25777.
83. Yap SK, Tan KL, Abd Rahaman NY, Saulol Hamid NF, Ooi J, Tor YS, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles ameliorated insulin resistance in type 2 diabetes mellitus rats. *Pharmaceutics.* 2022 Mar 16;14(3):649. doi: 10.3390/pharmaceutics14030649.
84. Wei W, Huang Y, Li D, Gou HF, Wang W. Improved therapeutic potential of MSCs by genetic modification. *Gene Ther.* 2018 Sep 25;25(8):538-47. doi: 10.1038/s41434-018-0041-8.
85. Aierken A, Li B, Liu P, Cheng X, Kou Z, Tan N, et al. Melatonin treatment improves human umbilical cord mesenchymal stem cell therapy in a mouse model of type II diabetes mellitus via the PI3K/AKT signaling pathway. *Stem Cell Res Ther.* 2022 Apr 12;13(1):164. doi: 10.1186/s13287-022-02832-0.
86. Liang W, Chen X, Zhang S, Fang J, Chen M, Xu Y, et al. Mesenchymal stem cells as a double-edged sword in tumor growth: focusing on MSC-derived cytokines. *Cell Mol Biol Lett.* 2021 Jan 20;26(1):3. doi: 10.1186/s11658-020-00246-5.
87. Takam Kamga P, Bazzoni R, Dal Collo G, Cassaro A, Tanasi I, Russignan A, et al. The role of Notch and Wnt signaling in MSC communication in normal and leukemic bone marrow niche. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Jan 8;8:599276. doi: 10.3389/fcell.2020.599276.
88. Calvi LM. Bone marrow and the hematopoietic stem cell niche. In: Bilezikian JP, Martin TJ, Clemens TL, Rosen CJ, editors. *Principles of bone biology.* Fourth edition. Vol. 1. Chapter 3. Cambridge, MA: Academic Press; 2020. p. 73-87.
89. Azadniv M, Myers JR, McMurray HR, Guo N, Rock P, Coppage ML, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cells from acute myelogenous leukemia patients demonstrate adipogenic differentiation propensity with implications for leukemia cell support. *Leukemia.* 2020 Feb;34(2):391-403. doi: 10.1038/s41375-019-0568-8.

Список скорочень

- МВ** – мікроевезикули
ПЗ – підшлункова залоза
ЦД – цукровий діабет
ЦД1 – цукровий діабет 1-го типу
ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу
AD-MSCs – мезенхімальні стовбурові клітини, отримані з жирової тканини (adipose-derived mesenchymal stem cells)
BDNF – нейротрофічний фактор головного мозку (brain-derived neurotrophic factor)
BM-MSCs – мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку (bone marrow mesenchymal stem cells)
CCL – ліганд хемокіну з C-C мотивом (CC chemokine ligand)
СМ – кондиціоноване середовище (conditioned medium)
ECM – позаклітинний матрикс (extracellular matrix)
EVs – позаклітинні везикули (extracellular vesicles)
FGF – фактор росту фібробластів (fibroblast growth factor)
HGF – фактор росту гепатоцитів (hepatocyte growth factor)
HIF-1 α – фактор, що індукується гіпоксією 1 альфа (hypoxia-inducible factor 1-alpha)
HLA – лейкоцитарний антиген людини (human leukocyte antigen)
h-MSCs – мезенхімальні стовбурові клітини людини (human mesenchymal stem cells)
hUC-MSCs – мезенхімальні стовбурові клітини пуповини людини (human umbilical cord mesenchymal stem cells)
IGF-1 – інсуліноподібний фактор росту 1 (insulin-like growth factor 1)
IL – інтерлейкін (interleukin)
ILK – інтегрин-зв'язана кінза (integrin-linked kinase)
IPCs – клітини, що продукують інсулін (insulin-producing cells)
KGF – фактор росту кератиноцитів (keratinocyte growth factor)
LIF – фактор інгібування лейкемії (leukemia inhibitory factor)
M-CSF – колонієстимулювальний фактор макрофагів (macrophage colony-stimulating factor)
МНС – основний комплекс гістосумісності (major histocompatibility complex)
miR – мікроРНК (microRNA)
MSCs – мезенхімальні стовбурові клітини (mesenchymal stem cells)
NO – оксид азоту (nitric oxide)
OCT4 – октамер-зв'язуючий транскрипційний фактор 4 (octamer-binding transcription factor 4)
PAI-1 – інгібітор активатора плазміногену 1 (plasminogen activator inhibitor-1)
PAX4 – білок парного боксу 4 (paired box gene 4)
PDGF – фактор росту тромбоцитів (platelet-derived growth factor)
PDX-1 – гомеобокс підшлункової залози та дванадцятипалої кишки 1 (pancreatic and duodenal homeobox 1)
RNS – активні форми азоту (reactive nitrogen species)
ROS – активні форми кисню (reactive oxygen species)
SCF – фактор стовбурових клітин (stem cells factor)
SCs – стовбурові клітини (stem cells)
SDF-1 – фактор, отриманий із стромальних клітин 1 (stromal cell-derived factor 1)
STZ – стрептозоцин (streptozotocin)
TGF- β – трансформуючий фактор росту бета (transforming growth factor beta)
TNF- α – фактор некрозу пухлини α (tumor necrosis factor α)
VEGF – фактор росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor)

Mesenchymal stem cells — the main resource of cell therapy. Use for diabetes mellitus treatment

M.D. Tronko, V.M. Pushkarev, O.I. Kovzun, L.K. Sokolova, V.V. Pushkarev

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Mesenchymal stem cells (MSCs) are determined functionally by the ability to differentiate into chondro-, osteo- and adipocytes. MSC therapy has been proposed for the treatment of diabetes mellitus (DM), Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, orthopedic, cardiovascular and hematological diseases, erectile dysfunction, kidney, liver, lung diseases, lupus, multiple sclerosis, Parkinson's disease, psoriasis, etc. The advantage using MSCs in the clinic is the lack of immune response and the possibility of using not only autologous MSCs, but also allogeneic ones, which are practically not rejected by the recipient's immune system. Another advantage when using MSCs in the clinic is their paracrine effects. MSCs synthesize various cytokines and growth factors which not only promote the survival of surrounding cells, but also play an important role in the regenerative/regulatory properties of MSCs both in vitro and in vivo. MSCs can be isolated from a variety of tissues and organs, such as the placenta, umbilical cord blood, bone marrow, Wharton's umbilical cord gel, pancreas, and adipose tissue. The immunomodulatory function of MSCs is associated with the secretion of extracellular vesicles (EVs), which deliver the stem cell material to recipient's cells without oncogenicity or variability. The use of MSC-EVs opens the promising prospects for non-cellular therapy of various human diseases, including COVID-19. MSCs have become an important treatment for type 1 diabetes mellitus, including the prevention of its secondary complications and also β -cell replacement. A network of 24 genes associated with diabetes mellitus and obesity has been found in MSCs. It has been shown that the use of MSCs may be a new promising strategy for the treatment of type 2 diabetes mellitus. The study of the main signaling pathways and numerous factors involved in stem cells, analysis of their status and sequence of activation, inhibition and interaction is extremely important for understanding the functioning of stem cells, maintaining their pluripotency, modification, and differentiation into specialized cells, including insulin producing cells in response to changes in glucose levels in the body.

Keywords: mesenchymal stem cells, properties, clinical application, diabetes mellitus.

Для цитування: Тронько МД, Пушкарєв ВМ, Ковзун ОІ, Соколова ЛК, Пушкарєв ВВ. Мезенхімальні стовбурові клітини — головний ресурс клітинної терапії. Використання для лікування цукрового діабету. *Ендокринологія*. 2022;27(3):214-235. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.214.

Адреса для листування: Пушкарєв Володимир Михайлович; pushkarev.vm@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Пушкарєв Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Ковзун Олена Ігорівна, д-р біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступник директора Інституту з наукових питань, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Соколова Любов Костянтинівна, д-р мед. наук, старший науковий співробітник, завідувачка відділу діабетології, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Пушкарєв Віктор Володимирович, канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0001-5940-5510.

Особистий внесок: Тронько М.Д. — ідея роботи й консультації під час редагування статті; Пушкарєв В.М., Ковзун О.І. і Соколова Л.К. — аналіз літератури та редагування тексту; Пушкарєв В.В. — оформлення статті та переклад.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 07.08.2022 р.; перероблена 25.08.2022 р.; прийнята до друку 30.09.2022 р.; надрукована 30.09.2022 р.

For citation: Tronko MD, Pushkarev VM, Kovzun OI, Sokolova LK, Pushkarev VV. Mesenchymal stem cells — the main resource of cell therapy. Use for diabetes mellitus treatment. *Endokrynologia*. 2022;27(3):214-235. DOI: 10.31793/1680-1466.2022.27-3.214.

Correspondence address: Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych; pushkarev.vm@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69, Vyshgorodska Str., Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Kovzun Olena Ihorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0001-8164-7671; Sokolova Lyubov Kostyantynivna, Doctor of Medical Sciences, Senior Research Fellow, Head of Diabetology Department, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Pushkarev Viktor Volodymyrovych, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-5940-5510.

Personal contribution: Tronko M.D. — the idea of work and advice when editing an article; Kovzun O.I., Sokolova L.K. and Pushkarev V.M. — analysis of literature sources and text writing, and editing; Pushkarev V.V. — article design and translation.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors declared the absence of a conflict of interest and financial obligations.

Article: received August 07, 2022; revised August 25, 2022; accepted 30 September 2022; published 30 September 2022.