

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ678646> EDN: PZMVTK

Иммуномодуляторное действие мультипотентных стромальных клеток

И.В. Майбородин^{1,2}, Г.Ю. Ярин¹, М.Е. Рягузов¹, А.Ю. Цуканов³, Б.В. Шеплев²¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, Россия;² Новосибирский медико-стоматологический институт Дентмастер, г. Новосибирск, Россия;³ Омский государственный медицинский университет, г. Омск, Россия

АННОТАЦИЯ

Мультипотентные стромальные (стволовые) клетки являются объектом многочисленных исследований. Первоначально основное внимание уделялось их репаративным свойствам, однако в последние годы интерес сместился к иммуномодулирующим возможностям. Мультипотентные клетки напрямую и посредством экзосом супрессируют пролиферацию Т-лимфоцитов, подавляют продукцию провоспалительных цитокинов и активируют синтез противовоспалительных. Благодаря этим эффектам клеточные технологии нашли применение при лечении болезни Гентингтона, рассеянного склероза, аутоиммунного энцефаломиелита, склеродермии, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, миастении гравис и других патологий. Кроме того, мультипотентные стромальные клетки продемонстрировали эффективность на моделях острого респираторного дистресс-синдрома, что указывает на перспективность их использования в коррекции осложнений COVID-19. Взаимодействие с клетками-мишенями осуществляется как через паракринные сигналы, так и посредством прямого межклеточного контакта. Однако механизмы иммунорегуляции и иммуносупрессии мультипотентными клетками до конца не изучены. Их применение во многом зависит от источника клеток и их функций *in vivo*, при этом известно, что с возрастом функциональные возможности стволовых клеток снижаются. Следует учитывать и возможные осложнения иммуномодулирующего действия мультипотентных стромальных клеток, включая длительную выраженную иммуносупрессию, что может приводить к затяжному воспалительному процессу при инфекциях, а также создавать благоприятные условия для прогрессирования злокачественных опухолей. Для эффективного использования мультипотентных клеток следует учитывать изменения экспрессии генов, индуцируемые культивированием и различными патологическими состояниями. Целесообразны дальнейшие исследования как механизмов иммуномодулирующего эффекта мультипотентных клеток, так и особенностей показаний и противопоказаний к применению клеточной терапии у пациентов и животных. Целесообразен поиск способов управления функциями стволовых клеток в различных микроокружениях.

Ключевые слова: мультипотентные стромальные клетки; иммуномодуляция; иммунокомпетентные клетки; острое воспаление; хроническое воспаление; клеточная терапия.

Как цитировать:

Майбородин И.В., Ярин Г.Ю., Рягузов М.Е., Цуканов А.Ю., Шеплев Б.В. Иммуномодуляторное действие мультипотентных стромальных клеток // Казанский медицинский журнал. 2025. Т. 106, № 5. С. 819–831. DOI: 10.17816/KMJ678646 EDN: PZMVTK

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ678646> EDN: PZMVTk

Immunomodulatory Effect of Multipotent Stromal Cells

Igor V. Maiborodin^{1,2}, Gennadiy Yu. Yarin¹, Maxim E. Ryaguzov¹,
Anton Yu. Tsukanov³, Boris V. Sheplev²

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirskii mediko-stomatologicheskii institut Dentmaster, Novosibirsk, Russia;

³Omsk State Medical University, Omsk, Russia

ABSTRACT

Multipotent stromal (stem) cells are currently the subject of extensive research. Initially, special attention was given to their reparative properties; however, in recent years, the focus switched toward their immunomodulatory effects. Multipotent cells inhibit T cell proliferation (directly and via exosomes), suppress proinflammatory cytokine production, and activate anti-inflammatory cytokine synthesis. Owing to these effects, cell technologies are currently used in the treatment of Huntington disease, multiple sclerosis, autoimmune encephalomyelitis, scleroderma, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, myasthenia gravis, and other disorders. Furthermore, multipotent stromal cells have demonstrated efficacy in acute respiratory distress syndrome models, supporting their potential use in the treatment of COVID-19 complications. They interact with target cells via both paracrine signaling and direct cell–cell interactions. However, multipotent cell-driven immunoregulation and immunosuppression mechanisms are still poorly understood. The use of multipotent cells is highly dependent on the cell source and their functions *in vivo*; moreover, functional capabilities of stem cells are known to decline with age. It is also essential to consider potential complications of immunomodulatory effects of multipotent stromal cells, including long-term, severe immunosuppression, which may result in prolonged inflammation in infections and facilitate the progression of malignant neoplasms. For the effective use of multipotent cells, changes in gene expression induced by cell culture and various disorders must be taken into account. Further research is warranted into the mechanisms behind the immunomodulatory effect of multipotent stromal cells, as well as indications and contraindications for cell therapy in humans and animals. Moreover, it will be beneficial to investigate ways to control the functions of stem cells in various microenvironments.

Keywords: multipotent stromal cells; immunomodulation; immunocompetent cells; acute inflammation; chronic inflammation; cell therapy.

To cite this article:

Maiborodin IV, Yarin GYu, Ryaguzov ME, Tsukanov AYU, Sheplev BV. Immunomodulatory effect of multipotent stromal cells. *Kazan Medical Journal*. 2025;106(5):819–831. DOI: 10.17816/KMJ678646 EDN: PZMVTk

ВВЕДЕНИЕ

Мультипотентные стромальные (стволовые) клетки (МСК) являются негемопозитическими мультипотентными прогениторными клетками, впервые найденными в костном мозге и описанными ещё в середине прошлого века [1]. МСК костномозгового происхождения создают специальное микроокружение для кроветворных и иммунокомпетентных клеточных элементов и способны к дифференцированию в клетки разных тканей как минимум мезодермального происхождения: костной, хрящевой, жировой и мышечной [2, 3].

К настоящему времени МСК выделены из многочисленных тканей, эти клеточные элементы обладают терапевтической пластичностью и низкой иммуногенностью ввиду способности модулировать иммунитет и стимулировать репарацию, оба эти свойства являются решающими для эффективной клеточной иммунотерапии [1, 3–5]. МСК воздействуют на функции важнейших иммунокомпетентных клеток, участвующих в определении и элиминации алло- и аутоантигенов [4]. Взаимодействие с клеточными элементами систем врождённого и адаптивного иммунитета возможно через прямое взаимодействие МСК с клетками или посредством секреции определённых цитокинов [3, 5–9]. Вследствие открытия иммуномодулирующих свойств МСК клеточную терапию стали применять не только в регенеративной медицине, но и для лечения аутоиммунных заболеваний [1, 10–13].

Цель исследования — обобщить описание общего и частного иммуномодуляторного эффекта клеточной терапии на основании изучения литературы.

Поиск литературы выполнен в базе данных PubMed по сочетаниям ключевых слов «immunomodulatory + stem + cell» за 2017–2024 гг. В общей сложности было найдено более 4000 источников; после первичного просмотра заголовков и аннотаций и последующей полной оценки текстов в обзор была включена 71 статья, содержащая описание механизмов и основных эффектов клеточной терапии, направленных на модуляцию воспалительного процесса.

ДЕЙСТВИЕ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК НА ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ

Пролиферация гетеро- и аутологичных Т-клеток дозозависимо супрессировалась всеми МСК [14]. Кроме подавления пролиферации Т-лимфоцитов, МСК активировали их апоптоз и ингибировали продукцию Т-опосредованных провоспалительных цитокинов, например, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [7, 13]. МСК пупочного канатика супрессировали быструю пролиферацию лимфоцитов, стимулируемую митогеном, снижали секрецию интерферона- γ (ИФН- γ), но повышали — интерлейкина-4

(IL-4) на фоне значительного уменьшения количества CD8⁺ и слабого изменения численности CD4⁺ Т-клеток [15, 16]. Однако МСК, выделенные из раневого отделяемого, очень выражено подавляли пролиферацию CD4⁺ лимфоцитов в результате совместного культивирования [17]. Вероятнее всего, МСК взаимодействуют с иммунокомпетентными клетками через паракринную передачу сигналов, таких как TGF- β (трансформирующий фактор роста- β) и HGF (фактор роста гепатоцитов), возможен и прямой контакт между клеточными элементами для индукции апоптоза [12].

Трансплантация тканей в условиях применения плюрипотентных стромальных клеток, индуцированных к дифференцировке в МСК, способствовала выживанию чужеродных клеточных элементов и снижению лейкоцитарной инфильтрации. На модели реакции «хозяин против трансплантата» с инъекцией МСК под капсулу почки мыши *in vitro* и *in vivo* была продемонстрирована ингибция пролиферации Т-клеток. Отмечалось снижение числа лимфоцитов с фенотипами Th1 и Th2 при увеличении количества субсетей Th17 и регуляторных Т-клеток (Treg: IL-10⁺CD4⁺). Обнаружена высокая экспрессия некоторых растворимых факторов: TGF- β 1/2/3, IL-10 и фактора хемотаксиса моноцитов-1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1), которые подавляют функционирование Т-лимфоцитов и супрессируют каспазы [18]. Вместе с этим есть данные, что TGF- β частично нивелировал иммуносупрессивный эффект МСК *in vivo* в процессе коррекции отторжения трансплантата в эксперименте [19].

МСК регулируют некоторые функции принимающих участие в воспалительных реакциях зрелых миелоидных клеток, таких как макрофаги и нейтрофилы. Ингибируется экспрессия маркёров дифференцировки на миелоидных прогениторных клетках при воспалении. Этот эффект зависит от прямого контакта МСК с клетками-мишенями, который установлен через взаимодействие CD200, экспрессируемого МСК, и CD200R1, экспрессируемого миелоидными прогениторами. Уменьшение экспрессии CD200 в МСК коррелирует с потерей их иммунорегуляторных функций. Кроме того, на модели стерильной раны с асептическим воспалением было обнаружено, что МСК подавляют инфильтрацию лейкоцитами поражённой ткани. Таким образом, МСК ингибирует дифференцирование миелоидных прогениторов в зрелые клеточные элементы, отграничивающие и инфильтрирующие воспалённые ткани [20].

Первичные моноциты человека были изолированы M.V. Jackson и A.D. Krasnodembskaya [21] из донорской крови и дифференцированы в макрофаги. В костномозговых МСК от доноров специфическим флюоресцентным красителем окрашены митохондрии, далее эти клетки добавлены в культуру макрофагов в соотношении 1:20, и в течение 24 ч происходило совместное культивирование. Конфокальной микроскопией и полуколичественной проточной цитометрией зафиксировано формирование

тоннельных нанотрубок, которые МСК использовали в качестве средства для передачи митохондрий макрофагам. Митохондриальные передачи повышают макрофагальный фагоцитоз и оксидативное фосфорилирование. Когда образование нанотрубок было заблокировано цитохалазином В, МСК не оказывали влияния на фагоцитоз макрофагов.

МСК действуют на поляризацию макрофагов, что необходимо для заживления ран. Дермальные МСК мышей BalB/C при совместном культивировании с макрофагами индуцировали их поляризацию из фенотипа M1 к M2, что было продемонстрировано снижением уровня провоспалительных маркеров и повышением — противовоспалительных. *In vivo* на модели острой кожной раны у мышей макрофаги после сокультивирования с такими МСК потенцировали заживление, что было связано с ускоренным синтезом коллагена и активной регенерацией сосудов. Значительно более высокая экспрессия аргиназы-1 являлась дополнительным свидетельством большого количества M2 макрофагов [22]. О подобной поляризации макрофагов под влиянием МСК жировой ткани сообщают Z. Dong и соавт. [23], эктодермальных МСК слизистой оболочки носа — Y. Tang и соавт. [24], костномозговых МСК на скаффолде из поликапролактона — Y. Ni и соавт. [25] и J. Song и соавт. [26].

Не только МСК оказывают воздействие на макрофаги, но и фагоциты в значительной степени влияют на МСК. Эффективный иммунный ответ на повреждение связан с активацией и миграцией эндогенных макрофагов, которые, в свою очередь, рекрутируют МСК [27].

В настоящее время большое значение придаётся возможности управления функциями МСК, в т. ч. и их иммуномодуляторным действием.

Влияние провоспалительных релизов может изменять характеристики МСК и усиливать иммуносупрессивные свойства [17, 28]. Цианидин-3-гликозид (Cyanidin-3-Glucoside) влияет на паракринную активность МСК, что приводит к изменению секреторного профиля и последующему воздействию на поведение иммунных клеток, в частности на макрофаги и лимфоциты [29]. Некоторые свойства МСК, стимулированных липополисахаридом, изменяются под влиянием простагландина F₂-α (PGF₂-α): наблюдается супрессия пролиферации без снижения жизнеспособности, а также ослабление продукции IL-1β и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) [30].

МСК меняют активность иммунных клеток за счёт экспрессии гена *TSG-6*, стимулируемого ФНО-α. Экспрессия *TSG-6* в МСК жировой ткани регулируется высокими концентрациями провоспалительных цитокинов, в т. ч. TGF-β, *in vitro* и *in vivo*. Однако совместное применение МСК с ингибиторами TGF-β оказалось недостаточным для эффективной модуляции воспаления [31]. Сокультивирование МСК, предварительно обработанных ИФН-γ, с мононуклеарными клетками селезёнки привело к значительному снижению пролиферации последних. Предваритель-

ное воздействие цитокинами может быть эффективным методом изменения иммуномодулирующего действия МСК [28].

Генетическая модификация позволяет МСК экспрессировать и секретировать определённые белки, что необходимо для управления терапевтической эффективностью. Плазмидная трансфекция МСК для продуцирования биспецифических антител к CD3/CD20 приводит не только к секреции этих белков, также происходит рекрутирование Т-клеток, генерирование ФНО-α и ИФН-γ и выделение экзосом с miR-15a/miR-16, которые могут подавлять ингибитор апоптоза при раке BCL-2 в процессе адъювантной терапии [32].

Таким образом, МСК подавляют пролиферацию Т-клеток и увеличивают численность регулирующих Т-лимфоцитов, супрессируют производство и секрецию ими провоспалительных цитокинов и активируют — противовоспалительных. Также регулируется функционирование других иммунокомпетентных клеток: В-лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. Взаимодействие с клетками-мишенями осуществляется посредством паракринных релизов и прямым воздействием через клеточные мембраны. Возможно управление иммуномодуляторными функциями МСК.

ЧАСТНЫЕ СЛУЧАИ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Вследствие своих мощных иммуномодулирующих и регенеративных возможностей МСК являются перспективным методом клеточной терапии очень многих аутоиммунных и воспалительных заболеваний [2, 4]. Клеточная терапия снижает активность иммунной воспалительной реакции.

Системная инфузия МСК мышам при исследовании их способности мигрировать в повреждённые ткани в значительной степени супрессировала контактную гиперчувствительность, что подтверждалось снижением уровня воспалительной инфильтрации и секреции провоспалительных цитокинов. Найдена миграция многочисленных МСК в поражённые ткани (ушные раковины), где они располагались вместе с Т-лимфоцитами, подавляя их пролиферацию, активируя апоптоз и супрессируя продукцию Т-опосредованных провоспалительных цитокинов [13]. Внутривенное введение МСК пупочного канатика мышам-реципиентам при трансплантации клеток костного мозга подавляло острую фазу реакции «трансплантат против хозяина» и увеличивало выживание животных [2, 16].

Аллергическая астма — хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся гиперреактивностью и ремоделированием дыхательных путей. МСК могут уменьшать воспаление дыхательных путей и восстанавливать иммунный баланс, оказывая заметный

положительный эффект, особенно в случаях стероид-резистентной астмы [33].

Болезнь Гентингтона (Huntington's disease) является аутосомно-доминантным, нейродегенеративным прогрессирующим заболеванием, характеризующимся селективной потерей нейронов в коре и полосатом теле головного мозга, что приводит к нарастающей моторной дисфункции, снижению когнитивных способностей и поведенческих признаков. Лечебные мероприятия при этой патологии были сосредоточены на применении иммуномодулирующих и/или противовоспалительных средств, из которых очень перспективным считаются МСК [34].

Рассеянный склероз — хроническое, аутоиммунное, воспалительное и демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, которое в конечном итоге приводит к потере аксонов и постоянной неврологической инвалидности. Клинические испытания, как завершённые, так и продолжающиеся, рекомендуют МСК для лечения рассеянного склероза. Нейрональные МСК в мозге взрослых пациентов и экспериментальных животных могут дифференцироваться в олигодендроциты и участвовать в процессах ремиелинизации. Вместе с этим возможна трансдифференцировка МСК в олигодендроциты *in vitro*. В любом случае МСК могут оказывать положительное влияние при демиелинизирующих процессах не только через замену олигодендроцитов, но и посредством трофического и иммуномодулирующего действий [4, 35].

М. Togha и соавт. [36] было показано, что внутрибрюшинное введение МСК 3-го пассажа может модулировать иммунные реакции и облегчить симптомы при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите у мышей (модель рассеянного склероза). По мнению авторов, иммунологические эффекты клеточной терапии связаны с ингибированием пролиферации лимфоцитов, цитолитической активности и синтеза ИФН- γ в сочетании с увеличением продукции IL-4 и IL-10 CD8⁺ клетками.

Системный склероз (склеродермия) проявляется как своеобразная многогранная болезнь, в которой аутоиммунные явления сосуществуют с сосудистыми аномалиями и мультивисцеральным фиброзом. Учитывая плейотропный эффект МСК, основанный на их иммуномодулирующих, ангиогенных и антифибротических возможностях, клеточная терапия может противодействовать всем трём главным направлениям патогенеза склеродермии [1].

Всего четыре дозы $(20-25) \times 10^6$ МСК/кг были введены A.W.C. Chua и соавт. [37] внутрибрюшинно 16-недельным самкам мышей MRL/lpr (Fas^{lpr}), склонным к системной красной волчанке. Терапия улучшила выживаемость животных и функцию почек за счёт снижения активности хронического волчаночного нефрита и степени лимфоцитарной инфильтрации в течение 10 нед. Также произошло уменьшение соотношения альбумина к креатинину в моче, отложений компонента C3 в почках, уровней анти-dsDNA и изотипических антител (IgA, IgG1, IgG2a,

IgG2b и IgM). МСК ослабили активность воспаления, подавляя селезёночные нейтрофилы и моноциты/макрофаги, снижая в сыворотке крови уровень IL-6 и IL-12 и стабилизируя ИФН- γ и ФНО- α .

Девяти пациентам с волчаночным нефритом, подтверждённым биопсией и не поддающимся стандартному лечению, Z. Feng и соавт. [38] провели системную инфузию аллогенных МСК в дозе 2×10^6 клеток/кг. Через 12 мес побочные явления не наблюдались. Уровень белка в моче резко снизился в течение 1-го месяца, затем постепенно увеличивался, но оставался значительно ниже исходного значения до 3-го месяца. В течение первых 3 мес после вмешательства полный почечный ответ (протеинурия $<0,5$ г/сут) и частичный ответ (протеинурия $>0,5$ г/сут, но снижение протеинурии $>50\%$) наблюдали у 33,3 и 44,4% пациентов соответственно. Сделано заключение, что однократной дозы МСК может быть недостаточно для поддержания длительной ремиссии рефрактерного к лечению волчаночного нефрита; могут потребоваться дополнительные курсы лечения.

Вследствие своих иммуномодулирующих свойств МСК являются перспективным методом лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит. МСК продуцируют различные растворимые факторы для изменения воспалительного микроокружения у пациентов с ревматоидным артритом, ингибируя пролиферацию Т-клеток или индуцируя их дифференцировку в регуляторные Т-лимфоциты, подавляют деление и созревание В-клеток, а также выработку ими иммуноглобулинов, стимулируют поляризацию макрофагов в направлении противовоспалительного фенотипа, супрессируют инфильтрацию нейтрофилами и предотвращают созревание дендритных клеток [39]. Введение в лимфатические узлы (ЛУ) культивированных МСК жировой ткани человека для лечения экспериментального коллаген-индуцированного артрита у мышей уменьшало тяжесть и прогрессирование процесса и снижало степень костной деструкции [40].

Миастения гравис с появлением антител к ацетилхолиновым рецепторам является аутоиммунным заболеванием, для которого характерны серьёзные дефекты иммунной регуляции и признаки воспаления в тимусе. В исследовании M. Sudres и соавт. [41] применение наивных МСК заметно улучшило течение экспериментальной миастении у мышей: снижался уровень сывороточных антител к ацетилхолиновым рецепторам, причём в мышцах восстанавливались сами рецепторы. Основными механизмами действия МСК, по мнению авторов, являются ингибирование пролиферации иммунокомпетентных клеток, супрессия продукции В-клетками костимулирующих молекул и активация регулятора компонента DAF/CD55.

В научных публикациях имеются положительные данные об использовании МСК в терапии сахарного диабета 1-го типа, который часто является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся отсутствием инсулина

вследствие необратимого уничтожения островковых β -клеток. Экспериментальная процедура трансплантации МСК с или без панкреатических островков имеет высокую эффективность из-за мультипотентности введённых клеточных элементов, секреции ими цитокинов, ангиогенных факторов и иммуномодулирующих веществ. МСК могут останавливать аутоиммунную деструкцию β -клеток, сохранять оставшиеся островковые клетки, облегчать эндогенную регенерацию, восстанавливать специфическую невосприимчивость β -клеток иммунной системой и обращать вспять гипергликемию [4, 42, 43].

Трансплантация аллогенных островков может быть идеальной альтернативной терапией сахарного диабета 1-го типа. Иммуномодулирующие и защитные эффекты МСК имеют значение для улучшения исходов при высокоиммуногенной трансплантации. J. Mohammadi Ayenehdeh и соавт. [44] мышам C57BL/6 с индуцированным стрептозотоцином диабетом пересаживали внутрибрюшинно аллотрансплантаты островков в гидрогеле вместе с сингенными МСК жировой ткани. В течение 32 дней после трансплантации мониторинг глюкозы крови продемонстрировал снижение её концентрации с более 400 мг/дл до менее 150 мг/дл. Гистопатологическое изучение трансплантата спустя 32 дня показало, что МСК в значительной степени способствовали сокращению численности лейкоцитов в инфильтратах. При анализе моноклеональных клеток, изолированных из верхних брыжеечных ЛУ и селезёнки, обнаружено, что МСК, трансплантированные вместе с островками, уменьшают уровень провоспалительных и увеличивает содержание регуляторных цитокинов в этих органах, а также Treg-клеток, но только в ЛУ.

C. Corradi-Perini и соавт. [45] показали, что МСК имеют потенциал для уменьшения вероятности ранней потери трансплантатов из-за регулирования сопутствующего воспалительного процесса. Для этого они исследовали эффект сокультивирования гетерологичных костномозговых МСК и панкреатических островков крыс линии Вистар с последующей трансплантацией мышам с диабетом для предотвращения отторжения. По сравнению с группой трансплантации без МСК отмечалось снижение экспрессии релизов воспаления (ФНО- α , MCP-1, IL-1 β) и повышение экспрессии маркёров иммунной толерантности (IL-4, IL-10, а также регуляторного фактора развития Treg-клеток forkhead box P3, FOXP3).

Мышам вводили 10^6 костномозговых МСК, меченных хлорометилпроизводными диацетата флюоресцеина, в хвостовую вену за 24 ч до гидродинамической инъекции ДНК вируса гепатита В. МСК накапливались в поражённой печени, при этом было снижено иммуноопосредованное повреждение органа, связанное с вирусной инфекцией, о чём свидетельствовали сокращение уровня аланинаминотрансферазы, уменьшение продукции провоспалительных цитокинов и снижение воспалительной инфильтрации. Введение МСК ограничило возрастание

экспрессии натуральных киллерных клеток и рецепторов NKG2D для активации их в печени заражённых вирусом гепатита В мышей. МСК также супрессировали цитотоксичность таких клеточных элементов *in vitro*. Использование МСК ограничивает иммуноопосредованное повреждение печени во время острой инфекции вирусом гепатита В через супрессию активности натуральных клеток-киллеров [46].

Иммунный дисбаланс имеет решающее значение в патогенезе туберкулеза и может модулироваться МСК. МСК пуповины человека совместно культивировали с макрофагами линии THP-1 (одна из общепринятых моделей для изучения иммунного ответа моноцитов и макрофагов), инфицированными микобактериями туберкулеза. Q. Yang и соавт. [47] было выявлено, что МСК могут усиливать иммунный ответ макрофагов на микобактерии через активацию иммунных рецепторов и воспалительных сигнальных путей.

Витилиго — хроническое аутоиммунное депигментирующее заболевание кожи. В его развитии задействовано множество комбинаторных факторов, среди которых важную роль играют цитотоксические Т-клетки, CD8⁺ и регуляторные Т-лимфоциты, участвующие в разрушении меланоцитов посредством адаптивного иммунитета. МСК регулируют секрецию цитокинов и баланс подгрупп Т-клеток, что делает их перспективным вариантом клеточного лечения витилиго [48].

При повреждении миокарда высвобождение сердечных белков вызывает сильный иммунный ответ, опосредованный антителами, что может привести к патологическому ремоделированию сердца и в конечном итоге — к сердечной недостаточности. Терапия МСК оказывает благоприятное воздействие на функции сердца, несмотря на низкую приживляемость. Было обнаружено, что МСК в значительной степени супрессируют пролиферацию лимфоцитов и продукцию антител *in vitro*, что является весьма актуальным в свете секреции повышенного объёма IgG3а плазматическими клетками пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности [49].

Применение стромальных клеток уменьшает выраженность не только хронического и аутоиммунного воспаления, но и острого воспалительного процесса.

Инъекция 5×10^5 МСК жировой ткани человека, а также их культуральной среды оказывала противовоспалительный эффект на ткани подушечки лапы мышей после индукции острого воспаления каррагинаном. Даже одна инъекция приводила к полной редукции симптомов воспаления в течение 24 ч: наблюдали уменьшение объёма подушечки и параллельное снижение уровня IL-6 [11].

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является одной из основных причин смерти и инвалидности во всём мире. Имеются доказательства связи между нейровоспалением, вызванным ЧМТ, и нейродегенеративными посттравматическими расстройствами. Повторяющиеся внутривенные инъекции МСК могут способствовать значительному

уменьшению активности нейровоспаления после ЧМТ и улучшению неврологического статуса [50].

МСК снижают летальность животных, улучшают элиминацию бактерий и облегчают течение воспаления на моделях острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и сепсиса. Эти заболевания характеризуются неконтролируемым воспалением и часто осложняются присоединением вторичной бактериальной инфекции [21, 51]. Терапевтические эффекты праймированных для усиления специфических функций МСК оценивали у мышей с ОРДС, вызванным липополисахаридом. МСК после предварительного воздействия ИФН- γ или IL-1 β более значительно, по сравнению с наивными клетками, супрессировали активность Т-клеток, одновременно подавляя у макрофагов продукцию ФНО- α и увеличивая IL-10. Комбинированное воздействие ИФН- γ и IL-1 β привело к значительному повышению экспрессии иммунных и регулирующих воспалительных факторов. Праймированные МСК ингибировали инфильтрацию воспалительными клетками лёгочной ткани, модулировали иммунные и воспалительные реакции и усиливали образование эластиновых волокон. На ранней стадии ОРДС праймированные МСК продемонстрировали усиление возможности к хомингу, улучшали функции лёгких и подавляли воспаление [52].

Микровезикулы, полученные из МСК человека, уменьшают выраженность пневмонии, этот эффект частично зависит от содержания мРНК фактора роста кератиноцитов. Также эти экзосомы содержат значительное количество ангиопоэтина-1, который играет существенную роль в стабилизации сосудистых оболочек и прекращении воспаления [53].

Обострение хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) связано со значительным ухудшением и качества, и продолжительности жизни. МСК могут стать дополнительным методом терапии при ХОБЛ. У пациентов с применением секрета МСК на фоне стандартной терапии уровни IL-6, ФНО- α и прокальцитонина снизились по сравнению с контрольной группой, где было проведено только стандартное лечение [54].

Интерстициальные заболевания лёгких представляют собой гетерогенную группу лёгочных заболеваний, характеризующихся различной степенью воспаления, интерстициальным утолщением и фиброзом, приводящими к искажению лёгочной архитектуры и нарушению газообмена. Антифибротические препараты, такие как пирфенидон и нинтеданиб, ограничивают прогрессирование фиброза, но не устраняют повреждение лёгких. Клеточная терапия на основе МСК препятствует процессам фиброза и запускает физиологическую регенерацию с восстановлением структуры и функций альвеол [55].

Костномозговые МСК человека оказывают не только иммуномодулирующие, но и нейропротекторные и противовоспалительные эффекты в модели колита, индуцированного 2,4,6-тринитробензолсульфонатом у морских свинок линии Хартли. Животным ректально вводили индуктор

колита или нейтральное вещество, а через 3 ч — МСК. Введение 10^6 или 3×10^6 МСК привело к уменьшению количества инфильтратов из иммунокомпетентных клеток, препятствовало гибели нейронов и изменениям их соотношения [56].

Острый колит в эксперименте на мышах H. Takeyama и соавт. [57] вызывали декстраном сульфата натрия, МСК жировой ткани вводили внутрибрюшинно. Системное применение МСК значительно уменьшило тяжесть колита по клиническим и гистопатологическим данным. Введённые МСК были найдены в мезентериальных ЛУ и селезёнке, куда попали посредством лимфатической системы.

При инъекции МСК в ткани некоторые из этих клеточных элементов оказываются в регионарных ЛУ [58, 59]. При внутривенной инфузии также часть МСК попадает в ЛУ, что сопровождается возрастанием в них численности отдельных регулирующих иммунокомпетентных клеток. Это подтверждает важность миграции МСК в ЛУ для иммуномодулирующего ответа. При исследовании распределения МСК жировой ткани, меченных люциферазой, после введения в паховый ЛУ мышей с колитом была отмечена преимущественная миграция МСК в структуры кишечника. В 58% случаев такое применение МСК защитило животных от индуцированного колита. Была обнаружена значительная корреляция между ответом на клеточную терапию и более высоким накоплением МСК в подколennых, паратимических, паратиреоидных и брыжеечных ЛУ [10].

МСК из-за их иммуномодулирующих характеристик считаются новым средством для лечения иммуноопосредованной острой печёночной недостаточности. Одна внутривенная инъекция МСК снижала выраженность острого гепатита после введения CCl_4 и α -галактоцерамида и гепатотоксичность киллерных клеток через паракринное влияние. На фоне этого в сыворотке крови было отмечено снижение уровня провоспалительного IL-17 и повышение концентрации иммуносупрессивного IL-10 с соответствующим изменением содержания секретирующих эти IL натуральных клеток-киллеров. МСК не изменяли в значительной мере общее количество нейтрофилов, синтезирующих IL-17, а также CD4^+ и CD8^+ Т-лимфоцитов в повреждённой печени. *Ex vivo* при сокультивировании с фрагментами печени после воздействия CCl_4 МСК также продемонстрировали модулирующие свойства [5].

Необходимо отметить, что I. Maiborodin и соавт. [60] после введения МСК с трансфицированным геном *GFP* и окрашенными Vybrant® CM-DiI клеточными мембранами в повреждённую печень не нашли их дифференцировки в какие-либо клеточные элементы. Авторы сделали заключение, что применение МСК при резекции печени для быстрого восстановления органа нецелесообразно, поскольку введённые клетки *in vivo* не дифференцируются ни в гепатоциты, ни в эпителиоциты желчных капилляров, ни в эндотелиоциты и перициты сосудистых оболочек, ни в фибробласты рубца или других соединительнотканых структур, ни в какие-то другие клеточные элементы,

присутствующие в печени. Однако в условиях применения МСК раньше нормализовалась численность нейтрофилов в паренхиме и более быстро исчезли некрозы и геморрагии.

В. Arzi и соавт. [61] ввели аллогенные МСК жировой ткани (2×10^7 клеток) для лечения хронического гингивостоматита (грибковый процесс) семи домашним кошкам дважды с месячным интервалом внутривенно. Лечение оказалось эффективным у 4 из 7 животных (полная клиническая ремиссия или существенное клиническое улучшение: по две особи). Клиническая ремиссия прослежена до 20 мес, случаев рецидивов не было. До терапии у большинства животных была увеличена численность циркулирующих CD8⁺ Т-клеток и уменьшено соотношение субсетов лимфоцитов CD4/CD8, но клиническая эффективность не была связана с нормализацией этих параметров. Устойчивые к терапии животные до лечения имели более выраженные системные признаки воспаления (нейтрофилия, гипергаммаглобулинемия, повышенное содержание ИФН- γ и ФНО- α).

Внутриматочные синехии являются распространённым заболеванием, характеризующимся неудовлетворительной регенерацией повреждённого эндометрия. И.В. Майбородиным [62, 63] была показана возможность более быстрого восстановления проходимости маточных рогов крыс с их рубцовым сужением после применения аутологичных МСК костномозгового происхождения. L. Xip и соавт. [64] получили сходные данные по регенерации эндометрия и восстановлению фертильности при использовании апоптозных телец, образовавшихся из МСК. В.И. Коненковым и соавт. [65] исследовано влияние костномозговых МСК и продуктов их секреции в культуральную среду на микроциркуляторное русло в широкой связке матки крыс линии Вистар при хроническом воспалении гениталий. На фоне различных способов введения клеток и кондиционной среды разнонаправленно менялись параметры микроциркуляции и лимфодренажа в широкой связке матки, что необходимо учитывать во время проведения клеточной терапии при воспалительно-дегенеративных процессах в области органов малого таза.

Более толстый эндометрий с увеличенным числом желёз и сокращением области фиброза был найден у самок крыс Sprague-Dawley на фоне применения амниотических МСК человека для коррекции механического повреждения слизистой оболочки матки. Трансплантация МСК способствовала значительному снижению уровня мРНК провоспалительных цитокинов (ФНО- α и IL-1 β) и увеличению — противовоспалительных факторов (FGF-2 и IL-6). Сделано заключение, что трансплантация МСК способствует регенерации эндометрия после травмы в эксперименте на крысах, возможно, из-за иммуномодулирующих свойств [66].

На основании рекомендаций многочисленных исследователей, МСК, вследствие их иммуномодулирующих свойств, с успехом можно применять для коррекции

гиперактивного острого воспалительного процесса, снижения выраженности хронического и иммунного воспаления, реакций «трансплантат против хозяина». Хорошие результаты достигнуты в супрессии активности процессов отторжения трансплантированных клеток, органов и тканей, а также в лечении аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Хантингтона, склеродермия, рассеянный склероз и аутоиммунные энцефаломиелиты, ревматоидный артрит, миастения, сахарный диабет 1-го типа аутоиммунной этиологии, гепатиты и другие подобные патологические процессы со значительным аутоиммунным компонентом.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Необходим постоянный контроль за качеством МСК с упором на иммуносупрессивные механизмы перед переносом клеточной терапии в клинические условия [9].

Для эффективного использования МСК следует учитывать изменения экспрессии генов, индуцированные культивированием. МСК жировой ткани при культивировании в стандартной для МСК среде постепенно теряют экспрессию маркёров плюрипотентности (белков и генов эпителиально-мезенхимального перехода), следовательно, первые пассажи МСК более подходят для терапии тканевых повреждений [6]. Кроме того, прекультивированные *in vitro* МСК человека обладали меньшим терапевтическим эффектом в лечении миастении гравис по сравнению с «наивными» МСК [56].

Применение МСК во многом зависит от их источника и функций *in vivo*. Были показаны различия в качестве иммуномодулирующих свойств МСК костномозгового происхождения и из амниотической жидкости здоровых доноров [67]. Выявлено, что адипогенные свойства уменьшаются в направлении от МСК жировой ткани через МСК костномозгового происхождения до МСК пуповины, при этом отсутствуют морфологические и фенотипические различия между указанными клеточными элементами [8]. Аллогенные МСК оказались клинически менее эффективными, чем аутологичные свежеполученные МСК; также могут отличаться механизмы действия аутологичных и аллогенных МСК [14, 61].

Известно снижение функциональных способностей МСК с возрастом. На сегодняшний день процесс старения МСК остаётся неизвестным, тогда как механизмы, участвующие в клеточном старении, хорошо изучены. Кроме того, надлежащее использование МСК для клинического применения требует общего понимания процесса их старения. Стареющие МСК настолько неоднородны, что не все из них экспрессируют характерные фенотипические маркёры, до сих пор неизвестны гены и релизы, регулирующие эти процессы в МСК. В то же время

понимание молекулярных механизмов управления старением МСК и возрастных изменений их микроокружения имеет ключевое значение для выявления связанных с их возрастом дисфункций [68].

С прогрессированием клеточного старения может наблюдаться усиленная пролиферация МСК, сопровождающаяся снижением их способности ингибировать Т-клетки [9]. Y. Yin и соавт. [69] показали противоположные результаты: костномозговые МСК, выделенные у молодых мышей, обладают более высоким пролиферативным потенциалом, способностью к остеогенной дифференцировке и выраженным иммуномодулирующим эффектом по сравнению с МСК старых животных.

Несмотря на большое число публикаций о значительном эффекте применения МСК для коррекции патологических процессов и заболеваний, необходимо соблюдение определённых правил при выборе источника МСК и подготовке их к введению в организм. Следует учитывать, что межвидовые отличия в экспрессии отдельных генов МСК всё-таки существуют. Показаны различия между МСК, полученными из костного мозга, жировой ткани, амниотической жидкости, пуповины и других органов и тканей. Для клеточной терапии предпочтительно использовать аутологичные МСК; при необходимости донорский материал следует получать от молодых здоровых субъектов без сопутствующей патологии. Перед введением МСК рекомендуется ограничивать их культивирование тремя пассажами.

ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИММУНОМОДУЛЯЦИИ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

Наряду с данными о значительном положительном эффекте применения МСК для модуляции иммунных реакций в литературе имеются немногочисленные свидетельства их отрицательного действия [70, 71] или его высокой вероятности [27].

Одним из важных элементов микроокружения злокачественной опухоли являются МСК жировой ткани, обладающие иммуномодулирующим воздействием. Был найден более значительный ингибирующий эффект МСК на иммунокомпетентные клетки онкологических пациентов, что создаёт благоприятные условия для прогрессии опухоли и уклонения её клеточных элементов от реакций системы иммунитета [71].

Согласно результатам исследований L. Abdelhamid и соавт. [70], терапия МСК индуцирует воспалительные реакции. Стимулированные аллогенными МСК мононуклеарные клетки периферической крови значительно снижали содержание противовоспалительных цитокинов (IL-10,

IL-1Ra, TGF- β 1) и увеличивали уровень провоспалительных медиаторов [IL-1 β , IL-6, ФНО- α , SAA (белок-предшественник амилоида)]. Также возрастал процент CD14⁺ клеток по сравнению с мононуклеарами, обработанными липополисахаридом без активации МСК.

Введение мышам МСК на фоне экспериментального гепатита В увеличивало экспрессию генов вируса и его репликацию *in vivo* вследствие супрессии активности и цитотоксических функций натуральных клеток-киллеров *in vivo* и *in vitro*, а также рецепторов для их активации в печени. В связи с этим не исключено увеличение продолжительности периода избавления организма от указанного инфекционного агента [46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании всего вышеизложенного можно сделать заключение, что МСК являются объектом множества исследований, цель которых постепенно переносится с репаративных свойств указанных клеточных элементов на их иммуномодулирующие возможности. МСК непосредственно и через экзосомы супрессируют пролиферацию Т-лимфоцитов, а также подавляется продукция провоспалительных цитокинов и активируется противовоспалительных. Клеточные технологии в связи с иммуномодуляторным действием с успехом применены для лечения болезни Гентингтона, рассеянного склероза, аутоиммунного энцефаломиелимита, склеродермии, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, миастении гравис и других патологий. МСК продемонстрировали эффективность на моделях острого респираторного дистресс-синдрома, а значит клеточную терапию можно применять в процессе коррекции COVID-19. В связи с этим является перспективным применение МСК для коррекции аутоиммунных заболеваний и снижения активности воспалительных процессов, например, с целью терапии аутоиммунной патологии или при необходимости улучшения результатов трансплантации клеток, тканей и органов. Кроме того, до сих пор окончательно не показаны механизмы иммунорегуляции и иммуносупрессии МСК.

Следует учитывать возможные осложнения иммуномодулирующего действия МСК, такие как длительная и выраженная иммуносупрессия, пролонгированное воспаление при инфекциях, а также создание благоприятных условий для прогрессирования злокачественных опухолей вследствие защиты их клеточных элементов от иммунного разрушения. Необходимы дальнейшие исследования как механизмов иммуномодулирующего эффекта МСК, так и особенностей показаний и противопоказаний использования клеточной терапии для лечения пациентов и животных. Целесообразен поиск способов управления функциями МСК в том или ином окружении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. И.В.М. — определение концепции, анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи, администрирование проекта; Г.Ю.Я. — проведение исследования, написание черновика рукописи; М.Е.Р. — проведение исследования, написание черновика рукописи; А.Ю.Ц. — проведение исследования, написание черновика рукописи; Б.В.Ш. — определение концепции, пересмотр и редактирование рукописи, администрирование проекта. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Одобрение этического комитета на проведение исследования не получали. Причина — рукопись представляет собой не запланированное исследование, а обзор литературы из открытых источников.

Источники финансирования. Исследование поддержано в рамках государственного задания ИХБФМ СО РАН «Фундаментальные основы сохранения здоровья нации» № FWGN-2025-0019. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей оборудования, реактивов и лекарственных препаратов авторы не получали.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. К настоящей работе применима редакционная политика журнала в отношении совместного использования данных, полученных в исследовании.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке, на момент подачи рецензирование не проведено.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: I.V.M.: conceptualization, formal analysis, project administration, writing—review & editing; G.Yu.Ya.: investigation, writing—original draft; M.E.R.: investigation, writing—original draft; A.Yu.Ts.: investigation, writing—original draft; B.V.Sh.: conceptualization, project administration, writing—review & editing. All authors approved the version of the manuscript to be published and agree to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: The study was not approved by an ethics committee. Reason: the manuscript is not a scheduled study, but rather a review of open access publications.

Funding sources: This work was supported under the state assignment of the Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences: Fundamental Principles of National Health Preservation (No. FWGN-2025-0019). The authors received no financial support from manufacturers of equipment, reagents, or pharmaceuticals.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: This work is subject to the editorial policy regarding study data sharing.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited, and was not peer-reviewed before submission. The peer review process involved three external reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Maria AT, Maumus M, Le Quellec A, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells in autoimmune disorders: state of the art and perspectives for systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;52(2):234–259. doi: 10.1007/s12016-016-8552-9 EDN: YETLFF
2. Conklin LS, Hanley PJ, Galipeau J, et al. Intravenous mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory bowel disease: Lessons from the acute graft versus host disease experience. *Cytotherapy.* 2017;19(6):655–667. doi: 10.1016/j.jcyt.2017.03.006
3. Vigo T, Procaccini C, Ferrara G, et al. IFN- γ orchestrates mesenchymal stem cell plasticity through the signal transducer and activator of transcription 1 and 3 and mammalian target of rapamycin pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;26(8):1667–1676. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.004
4. Farzamfar S, Garcia LM, Rahmani M, Bolduc S. Navigating the Immunological Crossroads: Mesenchymal Stem/Stromal Cells as Architects of Inflammatory Harmony in Tissue-Engineered Constructs. *Bioengineering.* 2024;(5):494. doi: 10.3390/bioengineering11050494 EDN: ILUYMK
5. de Witte SFH, Merino AM, Franquesa M, et al. Cytokine treatment optimises the immunotherapeutic effects of umbilical cord-derived MSC for treatment of inflammatory liver disease. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):140. doi: 10.1186/s13287-017-0590-6 EDN: EXMOYS
6. Faghhi H, Javeri A, Taha MF. Impact of early subcultures on stemness, migration and angiogenic potential of adipose tissue-derived stem cells and their resistance to in vitro ischemic condition. *Cytotechnology.* 2017;69(6):885–900. doi: 10.1007/s10616-017-0104-5
7. Yang Q, Huang J, Liu Y, et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Promote Anti-Inflammation and Angiogenesis by Targeting Macro-

- phages in a Rat Uterine Scar Model. *Stem Cell Rev Rep.* 2024;20(6):1555–1568. doi: 10.1007/s12015-024-10730-6 EDN: YZHSAA
8. Liu L, Liu H, Chen M, et al. miR-301b-miR-130b-PPAR γ axis underlies the adipogenic capacity of mesenchymal stem cells with different tissue origins. *Sci Rep.* 2017;7(1):1160. doi: 10.1038/s41598-017-01294-2 EDN: BDJURU
9. Loisel S, Dulong J, Ménard C, et al. Brief report: Proteasomal indoleamine 2,3-dioxygenase degradation reduces the immunosuppressive potential of clinical grade-mesenchymal stromal cells undergoing replicative senescence. *Stem Cells.* 2017;35:1431–1436. doi: 10.1002/stem.2580
10. Lopez-Santalla M, Mancheño-Corvo P, Escolano A, et al. Biodistribution and efficacy of human adipose-derived mesenchymal stem cells following intranodal administration in experimental colitis. *Front Immunol.* 2017;8:638. doi: 10.3389/fimmu.2017.00638
11. Shree N, Venkatesgowda S, Venkatrangan MV, Bhande RR. Treatment with adipose derived mesenchymal stem cells and their conditioned media reverse carrageenan induced paw oedema in db/db mice. *Biomed Pharmacother.* 2017;90:350–353. doi: 10.1016/j.biopha.2017.03.090
12. Yang R, Yu T, Zhou Y. Interplay between craniofacial stem cells and immune stimulus. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):147. doi: 10.1186/s13287-017-0607-1 EDN: PEPTMM
13. Zhang X, Huang W, Chen X, et al. CXCR5-overexpressing mesenchymal stromal cells exhibit enhanced homing and can decrease contact hypersensitivity. *Mol Ther.* 2017;25(6):1434–1447. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.04.004
14. Zhong Y, Zhu Y, Hu X, et al. Human embryonic stem cell-derived mesenchymal stromal cells suppress inflammation in mouse models of rheu-

- matoid arthritis and lung fibrosis by regulating T-cell function. *Cytotherapy*. 2024;26(8):930–938. doi: 10.1016/j.jcyt.2024.03.008
15. Parys M, Kruger JM, Yuzbasiyan-Gurkan V. Evaluation of immunomodulatory properties of feline mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev*. 2017;26(10):776–785. doi: 10.1089/scd.2016.0041 EDN: YGQJYD
 16. Zhang H, Tao Y, Liu H, et al. Immunomodulatory function of whole human umbilical cord derived mesenchymal stem cells. *Mol Immunol*. 2017;87:293–299. doi: 10.1016/j.molimm.2017.03.003
 17. Moratin H, Mache I, Goncalves M, et al. Preconditioning with Wound Fluid Enhances Immunosuppressive Properties of Mesenchymal Stromal Cells In Vitro. *Int J Mol Sci*. 2024;26(1):293. doi: 10.3390/ijms26010293 EDN: QCTGVI
 18. Li CL, Leng Y, Zhao B, et al. Human iPSC-MSC-derived xenografts modulate immune responses by inhibiting the cleavage of caspases. *Stem Cells*. 2017;35(7):1719–1732. doi: 10.1002/stem.2638
 19. Zhao J, Qi YJ, Wang X, et al. Transforming Growth Factor- β Partially Reversed the Immunosuppressive Effect of Mesenchymal Stem Cells in Mice. *Transplant Proc*. 2018;50(10):3851–3857. doi: 10.1016/j.transproceed.2018.08.054
 20. Amouzegar A, Mittal SK, Sahu A, et al. Mesenchymal stem cells modulate differentiation of myeloid progenitor cells during inflammation. *Stem Cells*. 2017;35(6):1532–1541. doi: 10.1002/stem.2611
 21. Jackson MV, Krasnodembkaya AD. Analysis of mitochondrial transfer in direct co-cultures of human monocyte-derived macrophages (MDM) and mesenchymal stem cells (MSC). *Bio Protoc*. 2017;7(9):e2255. doi: 10.21769/BioProtoc.2255
 22. Xia ZY, Wang Y, Shi N, et al. Fetal mice dermal mesenchymal stem cells promote wound healing by inducing M2 type macrophage polarization. *World J Stem Cells*. 2025;17(2):101030. doi: 10.4252/wjsc.v17.i2.101030 EDN: KXKEJU
 23. Dong Z, Fu Y, Cai Z, et al. Recent advances in adipose-derived mesenchymal stem cell-derived exosomes for regulating macrophage polarization. *Front Immunol*. 2025;16:1525466. doi: 10.3389/fimmu.2025.1525466
 24. Tang Y, Li Y, Yang W, et al. Nasal mucosal mesenchymal stem cells promote repair of sciatic nerve injury in rats by modulating the inflammatory microenvironment. *Neurosci Lett*. 2025;848:138112. doi: 10.1016/j.neulet.2024.138112 EDN: YBRQRR
 25. Ni Y, Tian B, Lv J, et al. 3D-Printed PCL Scaffolds Loaded with bFGF and BMSCs Enhance Tendon-Bone Healing in Rat Rotator Cuff Tears by Immunomodulation and Osteogenesis Promotion. *ACS Biomater Sci Eng*. 2025;11(2):1123–1139. doi: 10.1021/acsbomaterials.4c02340 EDN: XGUSJQ
 26. Song J, Huang S, Linghu X, et al. 3D printing of different fibres towards HA/PCL scaffolding induces macrophage polarization and promotes osteogenic differentiation of BMSCs. *PLoS One*. 2025;20(1):e0314150. doi: 10.1371/journal.pone.0314150 EDN: NJLJSE
 27. Yang Q, Wang S, Chen A, et al. A poly(ether-ketone-ketone) composite scaffold simulating the immune-osteogenic cascade for in situ bone regeneration. *J Mater Chem B*. 2025;13(15):4641–4656. doi: 10.1039/d5tb00070j
 28. Bayati F, Valadi M, Ahmadi A, et al. Evaluation of immunomodulatory effects of co-culture or supernatant of dexamethasone or IFN- γ -treated adipose-derived mesenchymal stem cells on spleen mononuclear cells. *Eur Cytokine Netw*. 2022;33(3):70–78. doi: 10.1684/ecn.2022.0482 EDN: PEYMGF
 29. de Freitas S, Makiyama EN, Neves BR, et al. The Influence of Cyanidin-3-Glucoside on the Modulation of Immune Cell Responses by Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Medium. *Cell Biochem Funct*. 2025;43(2):e70059. doi: 10.1002/cbf.70059 EDN: DSOENR
 30. Santos ACA, Sartori T, Borelli P, Fock RA. Prostaglandin F $_{2\alpha}$ in vitro can affect basic inflammatory parameters of mesenchymal stem cells and slight modulating some of their immunomodulatory properties. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2020;163:102210. doi: 10.1016/j.plefa.2020.102210 EDN: CKPLXL
 31. Kwon HY, Yoon Y, Hong JE, et al. Role of TGF- β and p38 MAPK in TSG-6 Expression in Adipose Tissue-Derived Stem Cells In Vitro and In Vivo. *Int J Mol Sci*. 2023;25(1):477. doi: 10.3390/ijms25010477 EDN: IWMEOI
 32. Tan Y, Cai J, Wang Z. Epsilon-caprolactone-modified polyethylenimine as a genetic vehicle for stem cell-based bispecific antibody and exosome synergistic therapy. *Regen Biomater*. 2022;10:rbac090. doi: 10.1093/rb/rbac090 EDN: AHXDQT
 33. Saljoughi Berenji B, Mirershadi F. Molecular Pathways Underlying the Therapeutic Effect of Stem Cells during Asthmatic Changes. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2024;23(6):600–624. doi: 10.18502/ijaa.v23i6.17372 EDN: DHMLHK
 34. Colpo GD, Rocha NP, Stimming EF, Teixeira AL. Immunomodulatory strategies for Huntington's disease treatment. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017;16(8):936–944. doi: 10.2174/1871527316666170613084801
 35. Xiao J, Yang R, Biswas S, et al. Neural stem cell-based regenerative approaches for the treatment of multiple sclerosis. *Mol Neurobiol*. 2018;55(4):3152–3171. doi: 10.1007/s12035-017-0566-7 EDN: YDRDXN
 36. Togha M, Jahanshahi M, Alizadeh L, et al. Rapamycin augments immunomodulatory properties of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mol Neurobiol*. 2017;54(4):2445–2457. doi: 10.1007/s12035-016-9840-3 EDN: TKKWYS
 37. Chua AWC, Guo D, Tan JC, et al. Intraperitoneally Delivered Umbilical Cord Lining Mesenchymal Stromal Cells Improve Survival and Kidney Function in Murine Lupus via Myeloid Pathway Targeting. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):365. doi: 10.3390/ijms24010365 EDN: TRSEOS
 38. Ranjbar A, Hassanzadeh H, Jahandoust F, et al. Allogeneic adipose-derived mesenchymal stromal cell transplantation for refractory lupus nephritis: Results of a phase I clinical trial. *Curr Res Transl Med*. 2022;70(2):103324. doi: 10.1016/j.retram.2021.103324 EDN: BOHCLK
 39. Feng Z, Yang Y, Liu XZ, et al. Application of cell therapy in rheumatoid Arthritis: Focusing on the immunomodulatory strategies of Mesenchymal stem cells. *Int Immunopharmacol*. 2025;147:114017. doi: 10.1016/j.intimp.2025.114017 EDN: KGIAAA
 40. Mancheño-Corvo P, Lopez-Santalla M, Menta R, et al. Intralymphatic administration of adipose mesenchymal stem cells reduces the severity of collagen-induced experimental arthritis. *Front Immunol*. 2017;8:462. doi: 10.3389/fimmu.2017.00462
 41. Sudres M, Maurer M, Robinet M, et al. Preconditioned mesenchymal stem cells treat myasthenia gravis in a humanized preclinical model. *JCI Insight*. 2017;2(7):89665. doi: 10.1172/jci.insight.89665
 42. Mou L, Wang TB, Wang X, Pu Z. Advancing diabetes treatment: the role of mesenchymal stem cells in islet transplantation. *Front Immunol*. 2024;15:1389134. doi: 10.3389/fimmu.2024.1389134 EDN: RLLUMK
 43. Goyal P, Malviya R. Stem Cell Therapy for the Management of Type 1 Diabetes: Advances and Perspectives. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2023;24(5):549–561. doi: 10.2174/0118715303256582230919093535 EDN: PNFLXU
 44. Mohammadi Ayenehdeh J, Niknam B, Rasouli S, et al. Immunomodulatory and protective effects of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in an allograft islet composite transplantation for experimental autoimmune type 1 diabetes. *Immunol Lett*. 2017;188:21–31. doi: 10.1016/j.imlet.2017.05.006
 45. Corradi-Perini C, Santos TM, Camara NOS, et al. Co-transplantation of xenogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells alleviates rejection of pancreatic islets in non-obese diabetic mice. *Transplant Proc*. 2017;49(4):902–905. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.01.064
 46. Qu M, Yuan X, Liu D, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate immune-mediated liver injury and compromise virus control during acute hepatitis b virus infection in mice. *Stem Cells Dev*. 2017;26(11):818–827. doi: 10.1089/scd.2016.0348
 47. Yang Q, Zhou Y, Farooq W, et al. The immunomodulatory effects of Mesenchymal stem cells on THP-1-derived macrophages against Mycobacterium tuberculosis H37Ra infection. *Tuberculosis*. 2025;150:102593. doi: 10.1016/j.tube.2024.102593 EDN: HFIZIA
 48. Chang WL, Lee WR, Kuo YC, Huang YH. Vitiligo: An Autoimmune Skin Disease and its Immunomodulatory Therapeutic Intervention. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:797026. doi: 10.3389/fcell.2021.797026 EDN: ZZBCGG
 49. van den Hoogen P, de Jager SCA, Mol EA, et al. Potential of mesenchymal- and cardiac progenitor cells for therapeutic targeting of B-cells and antibody responses in end-stage heart failure. *PLoS One*. 2019;14(12):e0227283. doi: 10.1371/journal.pone.0227283 EDN: JFCDDU

50. Sigaut S, Tardivon C, Jacquens A, et al. Effects of intravascular administration of mesenchymal stromal cells derived from Wharton's Jelly of the umbilical cord on systemic immunomodulation and neuroinflammation after traumatic brain injury (TRAUMACELL): study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2024;14(12):e091441. doi: 10.1136/bmjopen-2024-091441 EDN: ZRJUTX
51. Qiu G, Zheng G, Ge M, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells modulate CD14(++)CD16(+) expression on monocytes from sepsis patients in vitro via prostaglandin E2. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):97. doi: 10.1186/s13287-017-0546-x EDN: JUVZFY
52. Kong T, Seo SK, Han YS, et al. Primed Mesenchymal Stem Cells by IFN- γ and IL-1 β Ameliorate Acute Respiratory Distress Syndrome through Enhancing Homing Effect and Immunomodulation. *Biomol Ther*. 2025;33(2):311–324. doi: 10.4062/biomolther.2025.004 EDN: HMSPDS
53. Tang XD, Shi L, Monsel A, et al. Mesenchymal stem cell microvesicles attenuate acute lung injury in mice partly mediated by Ang-1 mRNA. *Stem Cells*. 2017;35(7):1849–1859. doi: 10.1002/stem.2619
54. Fahlevie F, Apriningsih H, Sutanto YS, et al. Effects of secretome supplementation on interleukin-6, tumor necrosis factor- α , procalcitonin, and the length of stay in acute exacerbation COPD patients. *Narra J*. 2023;3(2):e171. doi: 10.52225/narra.v3i2.171 EDN: MREMNX
55. Lettieri S, Bertuccio FR, Del Frate L, et al. The Plastic Interplay between Lung Regeneration Phenomena and Fibrotic Evolution: Current Challenges and Novel Therapeutic Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2023;25(1):547. doi: 10.3390/ijms25010547 EDN: Y0OMCQ
56. Robinson AM, Rahman AA, Miller S, et al. The neuroprotective effects of human bone marrow mesenchymal stem cells are dose-dependent in TNBS colitis. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):87. doi: 10.1186/s13287-017-0540-3 EDN: WCCYTD
57. Takeyama H, Mizushima T, Uemura M, et al. Adipose-derived stem cells ameliorate experimental murine colitis via tsp-1-dependent activation of latent TGF- β . *Dig Dis Sci*. 2017;62(8):1963–1974. doi: 10.1007/s10620-017-4578-y EDN: FKRFXV
58. Maiborodin IV, Morozov VV, Anikeev AA, et al. Macrophage reaction to multipotent mesenchymal stromal cells introduction into surgical trauma site in rats. *Novosti Khirurgii*. 2017;25(3):233–241. doi: 10.18484/2305-0047.2017.3.233 EDN: YNWVFR
59. Maiborodin IV, Morozov VV, Matveeva VA, et al. Initial stages of angiogenesis after acute experimental local venous outflow disturbances and application of cell technologies. *Bull Exp Biol Med*. 2017;163(1):142–147. doi: 10.1007/s10517-017-3755-5 EDN: XMVUEY
60. Maiborodin I, Lushnikova E, Klinnikova M, Klochkova S. Some Special Aspects of Liver Repair after Resection and Administration of Multipotent Stromal Cells in Experiment. *Life*. 2021;11(1):66. doi: 10.3390/life11010066 EDN: YPUREY
61. Arzi B, Clark KC, Sundaram A, et al. Therapeutic efficacy of fresh, allogeneic mesenchymal stem cells for severe refractory feline chronic gingivostomatitis. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(8):1710–1722. doi: 10.1002/sctm.17-0035
62. Maiborodin IV, Yakimova NV, Matveyeva VA, et al. Angiogenesis in rat uterine cicatrix after injection of autologous bone marrow mesenchymal stem cells. *Bull Exp Biol Med*. 2011;150(6):756–761. doi: 10.1007/s10517-011-1242-y EDN: OHRMGN
63. Maiborodin IV, Onoprienko NV, Chastikin GA. Morphological changes in rat uterine tissues and possibility of spontaneous labor as a result of injection of multipotent mesenchymal stromal cells against the background of hydrometra. *Bull Exp Biol Med*. 2015;159(4):511–516. doi: 10.1007/s10517-015-3005-7 EDN: WTLZVV
64. Xin L, Wei C, Tong X, et al. In situ delivery of apoptotic bodies derived from mesenchymal stem cells via a hyaluronic acid hydrogel: A therapy for intrauterine adhesions. *Bioact Mater*. 2021;12:107–119. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.10.025 EDN: HJORTF
65. Konenkov VI, Borodin YI, Dergacheva TI, et al. Effects of bone marrow multipotent mesenchymal stromal cells and their secretory products on microcirculation in the broad ligament of the uterus of wistar rats during experimental chronic genital inflammation. *Bull Exp Biol Med*. 2017;163(1):78–81. doi: 10.1007/s10517-017-3742-x EDN: XNHKPD
66. Gan L, Duan H, Xu Q, et al. Human amniotic mesenchymal stromal cell transplantation improves endometrial regeneration in rodent models of intrauterine adhesions. *Cytotherapy*. 2017;19(5):603–616. doi: 10.1016/j.jcyt.2017.02.003
67. Kota DJ, Prabhakara KS, Toledano-Furman N, et al. Prostaglandin E2 indicates therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells in experimental traumatic brain injury. *Stem Cells*. 2017;35(5):1416–1430. doi: 10.1002/stem.2603
68. Matveeva D, Kashirina D, Ezdakova M, et al. Senescence-Associated Alterations in Matrisome of Mesenchymal Stem Cells. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5332. doi: 10.3390/ijms25105332 EDN: PABPQC
69. Yin Y, Wu RX, He XT, et al. Influences of age-related changes in mesenchymal stem cells on macrophages during in-vitro culture. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):153. doi: 10.1186/s13287-017-0608-0 EDN: YIJVUX
70. Abdelhamid L, Hussein H, Ghanem M, Eissa N. Retinoic acid-mediated anti-inflammatory responses in equine immune cells stimulated by LPS and allogeneic mesenchymal stem cells. *Res Vet Sci*. 2017;114:225–232. doi: 10.1016/j.rvsc.2017.05.006
71. Bahrami B, Hosseini A, Talei AR, et al. Adipose derived stem cells exert immunomodulatory effects on natural killer cells in breast cancer. *Cell J*. 2017;19(1):137–145. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5241510>

ОБ АВТОРАХ

*** Майбородин Игорь Валентинович**, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, лаб. инвазивных медицинских технологий;
адрес: Россия, 630090, Новосибирск, пр-кт ак. Лаврентьева, д. 8;
ORCID: 0000-0002-8182-5084;
eLibrary SPIN: 8626-5394;
e-mail: imai@mail.ru

Ярин Геннадий Юрьевич, канд. мед. наук, докторант, лаб. инвазивных медицинских технологий;
ORCID: 0000-0003-2011-1253;
eLibrary SPIN: 7560-2751;
e-mail: gennadiyyarin@gmail.com

Рягузов Максим Евгеньевич, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаб. инвазивных медицинских технологий;
ORCID: 0000-0002-5279-3650;
e-mail: rymax@mail.ru

Цуканов Антон Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий, каф. хирургических болезней и урологии ДПО;
ORCID: 0000-0002-3497-5856;
eLibrary SPIN: 9310-1220;
e-mail: autt@mail.ru

Шеплев Борис Валентинович, д-р мед. наук, ректор;
ORCID: 0009-0008-4140-3531;
eLibrary SPIN: 9905-4138;
e-mail: shepa@icloud.com

AUTHORS INFO

*** Igor V. Maiborodin**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chief research associate, Lab. of Invasive Medical Technologies; address: 8 Akademika Lavrenteva ave, Novosibirsk, Russia, 630090;
ORCID: 0000-0002-8182-5084
eLibrary SPIN: 8626-5394;
e-mail: imai@mail.ru

Gennadiy Yu. Yarin, MD, Cand. Sci. (Medicine), doctoral student, Lab. of Invasive Medical Technologies;
ORCID: 0000-0003-2011-1253;
eLibrary SPIN: 7560-2751;
e-mail: gennadiyyarin@gmail.com

Maxim E. Ryaguzov, MD, Cand. Sci. (Medicine), research associate, Lab. of Invasive Medical Technologies;
ORCID: 0000-0002-5279-3650;
e-mail: rymax@mail.ru

Anton Yu. Tsukanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Head, depart. of surgery and urology;
ORCID: 0000-0002-3497-5856;
eLibrary SPIN: 9310-1220;
e-mail: autt@mail.ru

Boris V. Sheplev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Rector;
ORCID: 0009-0008-4140-3531;
eLibrary SPIN: 9905-4138;
e-mail: shepa@icloud.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author