

DOI: 10.56871/RBR.2023.12.54.006

УДК 57.085.23+577.218+616-003.93+576.362+611.013.395

МЕХАНИЗМЫ МИГРАЦИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И ВОЗМОЖНЫЕ СТРАТЕГИИ ИХ УЛУЧШЕНИЯ

© Родион Владимирович Кораблев¹, Андрей Глебович Васильев¹, Наталья Игоревна Тапильская³, Юлиан Рэммович Рыжов³, Заур Келбалиевич Эмиргаетов¹, Сарнг Саналович Пюрвеев^{1,2}, Татьяна Викторовна Брус¹, Юлия Александровна Таминкина², Анна Алексеевна Прохорычева¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Институт экспериментальной медицины. 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, ул. Академика Павлова, 12

³ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта.

199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, Менделеевская линия, 3

Контактная информация: Родион Владимирович Кораблев — к.м.н., преподаватель кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: rodion.korablev@gmail.com ORCID ID: 0009-0004-5754-8437 SPIN: 4969-6038

Для цитирования: Кораблев Р.В., Васильев А.Г., Тапильская Н.И., Рыжов Ю.Р., Эмиргаетов З.К., Пюрвеев С.С., Брус Т.В., Таминкина Ю.А., Прохорычева А.А. Механизмы миграции мезенхимальных стволовых клеток и возможные стратегии их улучшения // Российские биомедицинские исследования. 2023. Т. 8. № 4. С. 45–53. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.12.54.006>

Поступила: 09.10.2023

Одобрена: 14.11.2023

Принята к печати: 20.12.2023

Резюме. В последние десятилетия накапливается все больше данных о механизмах обновления и регенерации тканей, которые были бы невозможны без участия стволовых клеток. Доказано, что данные процессы во многих тканях осуществляются за счет тканеспецифичных стволовых клеток (ТСК), однако их получение, культивация и введение с терапевтической целью крайне затруднительны. Наряду с этим наибольший интерес представляют мезенхимальные стволовые клетки (МСК), которые, благодаря возможности их выделения, экспансии и мультипотентности, являются многообещающим терапевтическим агентом, уже доказавшим свою клиническую эффективность при различных нозологиях, в том числе в вопросах тканевой инженерии. Одной из особенностей МСК, введенных системно, является способность находить нишу в пораженной ткани и оставаться в ней, оказывая существенное влияние на воспаление, процессы ремоделирования ткани и ее регенеративный потенциал. Однако механизмы дифференцировки и миграции МСК, а также факторы, влияющие на эти процессы, раскрыты не полностью. В данном обзоре обобщены современные данные о механизмах миграции МСК и возможных путях ее улучшения.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки; регенерация тканей; клеточная терапия; миграция.

MESENCHYMAL STEM CELLS MIGRATION MECHANISMS AND POSSIBLE STRATEGIES FOR THEIR IMPROVEMENT

© Rodion V. Korablev¹, Andrei G. Vasiliev¹, Natalia I. Tapilskaya³, Julian R. Ryzhov³, Zaur K. Emirgaev¹, Sarng S. Pyurveev^{1,2}, Tatyana V. Brus¹, Yulia A. Taminkina², Anna A. Prokhorycheva¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² Institute for Experimental Medicine. Academician Pavlov str., 12, Saint Petersburg, Russian Federation, 197376

³ D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductolog. Mendeleev Line, 3, Saint-Petersburg, Russian Federation, 199034

Contact information: Rodion V. Korablev — Candidate of Medical Sciences, Lecturer at Department of Pathological Physiology with a course of immunopathology. E-mail: rodion.korablev@gmail.com ORCID ID: 0009-0004-5754-8437 SPIN: 4969-6038

For citation: Korablev RV, Vasiliev AG, Tapilskaya NI, Ryzhov JR, Emirgaev ZK, Pyurveev SS, Brus TV, Taminkina YuA, Prokhorycheva AA. Mesenchymal stem cells migration mechanisms and possible strategies for their improvement // Russian biomedical research (St. Petersburg). 2023;8(4):45-53. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2023.12.54.006>

Received: 09.10.2023

Revised: 14.11.2023

Accepted: 20.12.2023

Abstract. In recent decades a lot of data have been accumulated on the mechanisms of tissue renewal and regeneration, which would be impossible without the participation of stem cells. It has been proven that these processes in many tissues are carried out by tissue-specific stem cells (TSCs), but their production, cultivation and administration for therapeutic purposes are extremely difficult. Along with this, mesenchymal stem cells (MSCs) are a promising therapeutic agent that has already proven its clinical effectiveness in various diseases and in tissue engineering. One of the features of MSCs introduced systemically is the ability to find a niche in the affected tissue and remain there, having a significant impact on inflammation, tissue remodeling processes and its regenerative potential. However, the mechanisms of differentiation and migration of MSCs, as well as the factors influencing these processes, are not fully disclosed. This review makes an attempt to summarize the accumulated data on the mechanisms of MSC migration and possible ways to improve it.

Key words: mesenchymal stem cells; tissue regeneration; cell therapy; migration.

Предположение о наличии в организме клеток, способствующих заживлению ран, было выдвинуто Конгеймом еще в конце XIX века [13]. Впервые мезенхимальные стволовые клетки (МСК) были выделены и культивированы в 1968 г. Фриденштейном, который обнаружил, что трансплантация клеточных колоний полусингенным животным может привести к образованию хрящевой и костной ткани, содержащей костный мозг [17]. Спустя годы появилось понимание, что в этих работах описаны клетки, обладающие мультипотентной способностью. Работы по дальнейшему изучению гетерогенной популяции МСК костного мозга были продолжены группой ученых под руководством Каплана в 1980–1990 гг. В этот период впервые была обнаружена возможность дифференцировки МСК в различные мезенхимальные ткани, определены первые характерные для МСК поверхностные маркеры (CD73, CD105) [21]. Сам термин «мезенхимальные стволовые клетки» был предложен в 1991 г. [12]. С тех пор началась эра клеточной терапии.

Согласно накопленным данным, МСК демонстрируют хороший профиль безопасности, обладают потенциалом многолинейной дифференцировки и низким иммуногенным профилем, что делает их привлекательным терапевтическим агентом [20]. К 2018 г. оценка числа пациентов, у которых был опыт терапевтического применения МСК, колеблется от 10 000 до 70 000 человек, в том числе с участием детей [11]. При этом не сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, связанных с терапией МСК и требующих досрочного прекращения клинического испытания [11].

ОСОБЕННОСТИ ФЕНОТИПА МСК

Первоначально МСК характеризовали по их способности создавать колониеобразующие единицы — фибробласты (КОЕ-Ф). Численность КОЕ-Ф в костном мозге составляет около одной клетки на 10^4 – 10^5 мононуклеарных клеток [16]. МСК характеризуются экспрессией различных поверхностных маркеров, но, по-видимому, ни один из них не экспрессируется исключительно МСК. В связи с этим Международное

общество клеточной терапии (International Society for Cell and Gene Therapy — ISCT) предлагает как минимум три условия, которые могут характеризовать МСК [52]:

- адгезия к специализированному пластику при стандартных условиях культивирования;
- экспрессия поверхностных маркеров CD105, CD73 и CD90; при этом не должны присутствовать CD11b, CD14, CD19, CD34, CD45, CD79α и HLA-DR, являющиеся маркерами гемопоэтических стволовых клеток;
- способность дифференцировки в остеобласты, адипоциты и хондробласты *in vitro*.

Тем не менее остаются споры относительно идеального набора поверхностных маркеров МСК, поскольку многие из них экспрессируются другими типами клеток, а также могут изменяться в зависимости от источника, метода культивирования МСК и количества пассажей на культуральных средах. Так, ряд поверхностных маркеров (Oct-4, Nanog, Rex-1, SSEA-3 и др.) экспрессируются на МСК, выделенных из периферической крови, печени и костного мозга плода в I триместр беременности, но отсутствуют на МСК, выделенных из костного мозга взрослых [41].

Согласно данным, полученным при помощи мультихроматической проточной цитометрии, МСК изменяют свой иммунофенотипический профиль в зависимости от номера пассажа (1–8), хотя экспрессия некоторых маркеров вариабельна и независима от времени [36]. В частности, при первых пассажах наблюдается высокая экспрессия CD29, CD166 и CD201 в дополнение к каноническим маркерам CD73, CD90 и CD105. При этом к 8-му пассажу наблюдаются различия в экспрессии МСК CD34, CD200 и CD271, что требует дальнейшего изучения, особенно в аспекте клинического использования.

Способность экспрессировать поверхностные маркеры (CD13, CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, CD146, CD166) значительно снижается после 7-го пассажа и далее, а сами МСК вступают в фазу старения и теряют способность к пролиферативному потенциалу [55]. В связи с этим в терапевтических целях предпочтительно использовать МСК, прошедшие менее 6 пассажей *in vitro* [1].



ЭТАПЫ МИГРАЦИИ МСК К ПОВРЕЖДЕННЫМ ТКАНЯМ

Терапевтическая эффективность МСК в значительной мере зависит от их способности продуцировать юстакринные и паракринные факторы. Чтобы юста- и паракринные эффекты были возможны, необходима миграция МСК в пораженный орган/ткань, которая может зависеть от множества факторов, в том числе от возраста донора, количества пассажей МСК, условий их культивирования и способа доставки до органа-мишени [3, 4].

Показано, что при системном введении МСК проходят многоэтапный процесс перехода из кровотока в ткань-мишень. Системный рекрутинг МСК можно разделить на пять этапов: 1) связывание с поверхностью эндотелия; 2) активация; 3) остановка; 4) диапедез и 5) миграция до мишени. Первоначальному связыванию МСК с эндотелиоцитами способствует экспрессия селектинов. МСК экспрессируют CD44, впервые идентифицированный как рецептор лимфоцитов, отвечающий за хоуминг. CD44 взаимодействует с селектинами и способствует процессу «роллинга» МСК вдоль сосудистой стенки [43]. Для демонстрации связывания МСК с эндотелиоцитами была создана проточная камера с параллельными пластинами, засеянная эндотелиальными клетками [42]. Было показано, что антитела к Р-селектину подавляют связывание МСК с эндотелиальными клетками, тогда как иммобилизация Р-селектина приводила к быстрому связыванию МСК с эндотелиоцитами. В связи с тем, что МСК не экспрессируют PSGL-1, предполагается, что они должны использовать для этих целей другой лиганд. Галектин-1 идентифицирован как один из таких лигандов [49]. Другое исследование идентифицировало CD24 как потенциальный лиганд Р-селектина для МСК, выделенных из жировой ткани [7].

Второй этап (активация) обеспечивается хемокиновыми рецепторами, связанными с G-белками, обычно в ответ на провоспалительные сигналы. Экспрессия фактора стромальных клеток-1 (SDF-1), являющегося лигандом для хемокинового рецептора CXCR4, критична для данной стадии [30]. Экспрессия SDF-1 на МСК напрямую влияет на скорость их миграции к очагу повреждения на модели инфаркта миокарда крыс [61]. Было также показано, что МСК экспрессируют CXCR7, который аналогичным образом связывается с SDF-1, чтобы облегчить хоуминг к различным тканям [31]. Сверхэкспрессия CXCR4 на МСК способствует их возврату в костный мозг [10]. Наряду с CXCR4, экспрессия хемокина CCL2 на кардиомиоцитах трансгенных мышей с индуцированной ишемией миокарда способна усилить миграцию МСК, экспрессирующих соответствующий рецептор CCR2, благодаря прямому взаимодействию между лигандом и рецептором [8]. В ряде работ показано, что МСК, как свежевыделенные, так и на этапе культивации, способны экспрессировать CCR1, CCR4, CCR7, CCR10, CCR9, CXCR5 и CXCR6 [22, 53], однако их роль еще предстоит выяснить.

Третий этап (остановка) обеспечивается интегринами. МСК могут экспрессировать интегриновый рецептор VLA-4, состоящий из цепей $\alpha 4$ (CD49d) и $\beta 1$ (CD29), который активи-

руется в ответ на хемокины, такие как SDF-1. После активации VLA-4 связывается с VCAM-1 на эндотелиальных клетках [47]. Показано, что нейтрализующие антитела к $\beta 1$ -цепи VLA-4 ингибируют хоуминг МСК к ишемизированному миокарду, что нельзя сказать об антителах, блокирующих $\alpha 4$ -цепь [24]. Считается, что сверхэкспрессия $\alpha 4$ -цепи VLA-4 способствует возвращению МСК в костный мозг [29]. Интересен факт, что МСК наряду с эндотелиоцитами способны экспрессировать молекулы клеточной адгезии VCAM-1 (лиганд для VLA-4), а также ICAM-1 (лиганд для интегринового рецептора LFA-1) [28].

На следующем (четвертом) этапе МСК должны пройти сквозь слой эндотелиоцитов и базальную мембрану (трансмиграция) во внесосудистое пространство. Для этого МСК секретируют матриксные металлопротеиназы (MMPs) [47]. Подобный механизм используется лейкоцитами и опухолевыми клетками для аналогичной цели. Экспрессия MMPs обуславливается секрецией провоспалительных цитокинов, которые служат сигналом для миграции клеток в поврежденную ткань. Созревание и активность MMPs регулируются различными белками, в первую очередь тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMPs). Предполагается, что баланс MMPs/TIMPs влияет на скорость миграции МСК через эндотелий. Добавление в культуральную среду нейтрализующих антител к MMP-2 (фермент, обладающий способностью расщеплять основной компонент базальной мембраны (коллаген IV)) приводит к значительному снижению миграции МСК *in vitro*. Аналогичный результат наблюдается при добавлении в культуральную среду TIMP3 [14]. Нейтрализация TIMP1 усиливает миграцию МСК через эндотелий, тогда как нейтрализация MMP2, MT1-MMP или TIMP2 ее уменьшает [40]. Вопрос участия различных MMPs и TIMPs в миграции МСК требует дальнейшего изучения.

На пятом этапе МСК должны мигрировать к месту повреждения, как правило, в ответ на сигналы, высвобождаемые из поврежденной ткани, такие как основной фактор роста фибробластов (bFGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$).

Тромбоцитарный фактор роста-AB (PDGF-AB) и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) влияют на миграцию МСК в большей степени, чем хемокины RANTES, хемокины макрофагов (MDC) и стромальный фактор-1 (SDF-1), имеющие ограниченный эффект [38]. Предварительная инкубация МСК с фактором некроза опухоли TNF α увеличивает их миграцию в сторону хемокинов, вероятно, за счет активации рецепторов CCR2, CCR3 и CCR4. Провоспалительный интерлейкин-8 (IL-8) может способствовать миграции МСК в очаг повреждения, а также секреции ими фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что было показано на модели инсульта у крыс [9]. Введение МСК, обработанных IL-8, приводит к уменьшению объема повреждения головного мозга и к усилению ангиогенеза в пограничной зоне ишемии по сравнению с терапией МСК без участия IL-8.

Фактор bFGF, являясь мощным митогеном, может стимулировать миграцию различных типов клеток, в частности МСК [33]. Низкая концентрация bFGF способствует миграции МСК, в то время как высокая концентрация bFGF ингибирует миграцию МСК, и этот противоречивый эффект bFGF обеспечивает возможность их направленной маршрутизации [45]. Одним из возможных механизмов усиления миграции МСК считается усиленная экспрессия ими интегрина $\alpha V\beta 3$ и активация сигнального пути MEK/ERK. Помимо рекрутинга, bFGF способствует увеличению секреции МСК VEGF, что имеет важное значение в восстановлении целостности сосудов после повреждения эндотелия [50].

IGF-1, активно участвующий в регуляции процессов роста и дифференцировки различных клеток организма, может влиять и на миграцию МСК. Сверхэкспрессия IGF-1 на МСК улучшает выживаемость и приживание трансплантата на модели инфаркта у крыс и способствует рекрутингу МСК, вероятно, за счет паракринного высвобождения SDF-1 [23]. Предварительная инкубация МСК с добавлением в культуральную среду IGF-1 улучшает миграционную способность МСК на модели острого повреждения почек. При этом присутствие МСК способствует быстрой нормализации функций почек [57]. ИФР-1 повышает миграционный потенциал МСК за счет увеличения уровня экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 и его лиганда SDF-1. При этом ответ на SDF-1 может ослабляться ингибитором киназы PI3, но не ингибитором митоген-активируемого белка/киназы ERK, что показывает важность пути PI3/Akt в ответе МСК на различные сигнальные молекулы [32].

TGF- $\beta 1$ обладает широкой биологической активностью, играя важную роль в процессах клеточного роста, дифференцировки и иммунной регуляции клеток. Сохраняясь в неактивной форме в клеточном матриксе, TGF- $\beta 1$ в ответ на механический стресс или воспаление высвобождается в активной форме и участвует в процессах репарации и регенерации поврежденных тканей. Экспрессия TGF- $\beta 1$ увеличивается при ишемическом/реперфузионном повреждении миокарда мышей, что усиливает рекрутинг МСК за счет регуляции экспрессии CXCR4 [60]. На модели астмы у мышей было показано, что высокие уровни активного TGF- $\beta 1$ в их легочной ткани были связаны со стимуляцией аллергеном, при этом наблюдалась повышенная миграция МСК в легкие. Показано также, что внутрибрюшинное введение подопытным животным как TGF- $\beta 1$ -нейтрализующих антител, так и ингибитора T β R приводит к снижению миграционной способности МСК [19].

Из описанного выше следует, что химические факторы, влияющие на миграцию МСК, действуют комплексно, активируя разные сигнальные пути. Понимание молекулярных событий, способствующих миграции МСК, значительно влияет на стратегии оптимизации их доставки с терапевтической целью.

СТРАТЕГИИ УЛУЧШЕНИЯ ДОСТАВКИ МСК ДО ТКАНЕЙ-МИШЕНИЙ

Несмотря на большие дозы МСК при системном введении (≈ 1 млн МСК на 1 кг массы тела пациента), лишь небольшая их

часть действительно достигает ткани-мишени [15]. Предполагается, что это обусловлено несколькими факторами. Значительная часть МСК после системного введения задерживаются в капиллярах легких [44]. Терапия, получаемая пациентом, может оказывать влияние на миграционную способность МСК. Показано, что сосудорасширяющие средства и антикоагулянты, такие как гепарин, уменьшают захват МСК легкими и увеличивают количество МСК в других органах, в частности печени и красном костном мозге [18]. Однако процесс миграции МСК обусловлен, как было описано выше, профилем экспрессии специфических поверхностных молекул и их рецепторов, а не просто пассивным распространением по сосудистой сети. Другая проблема заключается в том, что на МСК после экспансии *in vitro*, по-видимому, снижается экспрессия молекул, необходимых для миграции в ткань-мишень [22]. Существует также гетерогенная экспрессия хоуминг-молекул в культурах МСК из разных источников, например, выделенных из жировой ткани по сравнению с выделенными из костного мозга [48].

Все перечисленные факторы обуславливают необходимость разработки стратегий, улучшающих доставку МСК до ткани-мишени. Наиболее обсуждаемы следующие подходы: *введение МСК в ткань-мишень, магнитное наведение, предварительная обработка МСК в культуре или изменение условий культивирования, слияние культуры МСК с другими клеточными культурами.*

Введение МСК в ткань-мишень или близлежащие локализации является наиболее простой и интуитивно понятной стратегией увеличения присутствия МСК в очаге поражения. К сожалению, работ, сравнивающих влияние разных способов доставки МСК на результаты терапии, достаточно мало, тем не менее существуют убедительные доказательства о некоторых преимуществах несистемного введения по сравнению с системным. Показано, что транскатетерное введение МСК у пациентов с ишемической кардиомиопатией после перенесенного инфаркта миокарда увеличивает сократимость миокарда в зоне хронического рубца, что влияет на последующее обратное ремоделирование ткани. При этом системного введения дизайн исследования не предусматривал [56]. Согласно данным метаанализа Vu, при ишемическом инсульте интрацеребральное введение МСК, по-видимому, приводит к значительному улучшению неврологического статуса при сравнении с внутриартериальным и внутривенным введением МСК [54]. На модели инфаркта миокарда у свиней было показано, что транс-эндокардиальное введение МСК сокращает площадь инфаркта, в то время как внутримыокардиальное, интракоронарное и внутривенное введение не дает значительных улучшений [26]. Однако в другом метаанализе сообщается, что введение МСК улучшает фракцию выброса левого желудочка у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда при внутрикоронарном, внутривенном и интрамиокардиальном введении МСК в порядке убывания величины эффекта [25].

При синдроме острого повреждения легких внутривенное введение является наиболее эффективным по сравнению с внутрибрюшинным [35]. При этом способ введения МСК не

влияет на результаты терапии черепно-мозговых травм [37]. Очевидно, что не следует полагать, что прямое введение МСК в ткань-мишень даст наилучшие результаты.

Другой подход к нацеливанию МСК в ткань-мишень заключается в магнитном наведении, при котором клетки, помеченные магнитными частицами, направляются к целевому органу с помощью внешнего магнитного поля. МСК, меченные оксидом железа, вводили внутривенно крысам с прикрепленным к телу магнитом в проекции печени и крысам без магнита. У крыс, которые носили внешний магнит, через 15 дней после введения МСК в печень было примерно в 2 раза больше меченых МСК по сравнению с группой контроля. У крыс, не носивших магниты, МСК преимущественно локализовались вокруг порталных триад, а у крыс, носивших магниты, МСК регистрировали глубоко в паренхиме печени [6]. Yanaï и соавт. смогли сконцентрировать МСК, меченные магнитными частицами, в проекции сетчатки глаза у крыс, как при введении внутрь сетчатки, так и при внутривенном введении с помощью магнита, помещенного в области глазницы. При этом у крыс, носивших внешний магнит, отмечены более высокие уровни противовоспалительных факторов (IL-10; фактор роста гепатоцитов (HGF)), что свидетельствует о терапевтическом эффекте МСК [58]. В другом исследовании использовался магнит для концентрации меченных магнитными частицами МСК в поврежденные обонятельные луковицы. Данные клетки обнаруживались через неделю после инъекции и присутствовали в больших количествах по сравнению с МСК, не обработанными магнитными частицами. Отмечено, что магнитные частицы оксида железа повышали экспрессию CXCR4 и SDF-1 на МСК [59].

В связи с тем, что культивирование МСК *in vitro* снижает экспрессию на них поверхностных молекул, участвующих в рекрутинге, *предварительная обработка МСК в культуре или изменение условий культивирования* рассматривается как наиболее простая и доступная стратегия усиления миграции МСК в ткань-мишени. Одним из способов достижения этой цели является добавление в культуральную среду коктейлей с цитокинами и другими ростовыми факторами на стадии экспансии МСК. Комбинация цитокинового рецептора flt3, фактора стволовых клеток (SCF), IL-3, IL-6 и фактора роста гепатоцитов (HGF) увеличивает как внутриклеточную, так и мембранную экспрессию CXCR4 на культивируемых МСК, что усиливает их миграционную способность в направлении SDF-1 [46]. Экспрессия CXCR4 также может быть усилена путем добавления в культуру МСК ингибиторов гликогенсинтазы-3 β (GSK-3 β), что приводит к улучшению миграционной способности *in vitro*, не влияя на жизнеспособность клеток [27]. Кратковременная предварительная обработка культуры МСК вальпроевой кислотой приводит к увеличению экспрессии CXCR4 и MMP-2 на МСК и увеличивает их миграцию в сторону SDF-1, при этом не влияет на способность МСК к дифференцировке [34].

Условия культивирования также оказывают влияние на экспрессию на МСК CXCR4. Считается, что это зависит от

присутствия гипоксия-индуцируемого фактора 1 α (HIF-1 α). Культивирование в условиях гипоксии приводит к усилению экспрессии CXCR4 и улучшению миграции МСК как *in vitro*, так и *in vivo*, причем этот эффект наблюдается как при кратковременном ограничении кислорода, так и в ответ на продолжительную культивацию в условиях гипоксии [5]. Стоит отметить, что гипоксия может влиять на усиление адипогенной и остеогенной дифференцировки МСК в культуре, что может быть нежелательно для дальнейшего терапевтического применения [51].

Как было отмечено ранее, МСК экспрессируют низкие уровни CXCR4, поэтому рядом исследователей были сделаны попытки по трансфекции или трансдукции, в которых экспрессионные плазмиды CXCR4 доставляются в ядро МСК при помощи вирусов. Приблизительно в 90% случаев после обработки МСК ретровирусом (*ex vivo*) наблюдается сверхэкспрессия на них CXCR4, которая приводит к фосфорилированию митоген-активируемых протеинов АКТ, а также увеличению экспрессии матриксных металлопротеиназ (MMPs) после стимуляции SDF-1. МСК демонстрируют усиленную миграционную способность в направлении SDF-1 и хоуминг в костный мозг мышей NOD/SCID [10]. Вирусная трансдукция является наиболее эффективным методом для получения высоких и стабильных уровней экспрессии в клетках-мишенях, однако сопряжена с риском онкогенной трансформации и является достаточно дорогим методом.

Слияние клеточных культур может рассматриваться в рамках подхода усиления миграции МСК, при этом встречаются единичные сообщения на данную тему. Совместное культивирование МСК, полученных из амниотической жидкости с амниотическими эпителиальными клетками, усиливает пролиферацию и экспрессию CXCR4 [39]. Совместное культивирование МСК, выделенных из жировой ткани крыс, с клетками Сертоли усиливает пролиферацию и миграцию МСК, по-видимому, за счет активации сигнальных путей MAPK/ERK1/2, MAPK/p-38 и PI3K/Akt. Обработка МСК кондиционированными средами, полученными от эндотелиальных клеточных культур, увеличивает миграцию МСК *in vitro*, возможно, за счет присутствия цитокинов IL-6 и IL-8 [2].

Таким образом, мезенхимальные стволовые клетки обладают способностью при системном введении попадать в пораженную ткань и оказывать влияние на воспаление, процессы ремоделирования и регенерацию, поэтому дальнейшее уточнение механизмов дифференцировки и миграции МСК, выявление факторов, влияющих на эти процессы, будет способствовать расширению их применения во многих областях медицины.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорян А.С., Кругляков П.В., Таминкина Ю.А., Польшинцев Д.Г. Зависимость пролиферации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток от характеристик доноров. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2009; 6(2): 70–5.
2. Жидкова О.В., Андреева Е.Р., Буравкова Л.Б. Эндотелиальные клетки модулируют дифференцировочный потенциал и подвижность мезенхимных стромальных клеток. Клеточные технологии в биологии и медицине. 2018; 1: 15–9.
3. Шаманская Т.В., Осипова Е.Ю., Пурбуева Б.Б. и др. Культивирование мезенхимальных стволовых клеток *Ex vivo* в различных питательных средах (обзор литературы и собственный опыт). Онкогематология. 2010; (3): 65–71.
4. Шахпазян Н.К., Астрелина Т.А., Яковлева М.В. Мезенхимальные стволовые клетки из различных тканей человека: биологические свойства, оценка качества и безопасности для клинического применения. Гены и клетки. 2012; 1: 28–33.
5. Annabi B., Lee Y.T., Turcotte S. et al. Hypoxia promotes murine bone-marrow-derived stromal cell migration and tube formation. Stem Cells. 2003; 21(3): 337–47.
6. Arbab A.S., Jordan E.K., Wilson L.B. et al. In vivo trafficking and targeted delivery of magnetically labeled stem cells. Hum Gene Ther. 2004; 15(4): 351–60.
7. Bailey A.M., Lawrence M.B., Shang H. et al. Agent-based model of therapeutic adipose-derived stromal cell trafficking during ischemia predicts ability to roll on P-selectin. PLoS Comput. Biol. 2009; 5: e1000294.
8. Belema-Bedada F., Uchida S., Martire A. et al. Efficient homing of multipotent adult mesenchymal stem cells depends on FROUNT-mediated clustering of CCR2. Cell Stem Cell. 2008; 2(6): 566–75.
9. Bi L.K., Zhou N., Liu C. et al. Kidney cancer cells secrete IL-8 to activate Akt and promote migration of mesenchymal stem cells. Urol Oncol. 2014; 32(5): 607–12.
10. Bobis-Wozowicz S., Miekus K., Wybieralska E. et al. Genetically modified adipose tissue-derived mesenchymal stem cells overexpressing CXCR4 display increased motility, invasiveness, and homing to bone marrow of NOD/SCID mice. Exp. Hematol. 2011; 39: 686–96.
11. Caplan A.I. Cell-Based Therapies: The Nonresponder. Stem Cells Transl Med. 2018; 7(11): 762–6.
12. Caplan A.I., Haynesworth S.E. Human Mesenchymal Stem Cells. US Patent 5,486,359, Issue date January 23, 1996.
13. Cohnheim J. Ueber entzündung und eiterung Arch. Für Pathol. Anat. Und Physiol. Und Für Klin. Med. 1867; 40: 1–79.
14. De Becker A., van Hummelen P., Bakkus M. et al. Migration of culture-expanded human mesenchymal stem cells through bone marrow endothelium is regulated by matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-3. Haematologica. 2007; 92: 440–9.
15. Devine S.M., Cobbs C., Jennings M. et al. Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into nonhuman primates. Blood. 2003; 101: 2999–3001.
16. Friedenstein A.J., Chailakhyan R.K., Lalykina K.S. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. Cell Tissue Kinet. 1970; 3: 393–403.
17. Friedenstein A.J., Chailakhyan R.K., Latsinik N.V. et al. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning in vitro and retransplantation in vivo. Transplantation. 1974; 17: 331–40.
18. Gao J., Dennis J.E., Muzic R.F. et al. The dynamic in vivo distribution of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after infusion. Cells Tissues Organs. 2001; 169(1): 12–20.
19. Gao P., Zhou Y., Xian L. et al. Functional effects of TGF- β 1 on mesenchymal stem cell mobilization in cockroach allergen-induced asthma. J Immunol. 2014; 192(10): 4560–70.
20. Götherström C., Walther-Jallow L. Stem Cell Therapy as a Treatment for Osteogenesis Imperfecta. Curr Osteoporos Rep. 2020; 18: 337–43.
21. Haynesworth S.E., Barer M.A., Caplan A.I. Cell surface antigens on human marrow-derived mesenchymal cells are detected by monoclonal antibodies Bone. 1992.
22. Honczarenko M., Le Y., Swierkowski M. et al. Human bone marrow stromal cells express a distinct set of biologically functional chemokine receptors. Stem Cells. 2006; 24: 1030–41.
23. Huang B., Qian J., Ma J. et al. Myocardial transfection of hypoxia-inducible factor-1 α and co-transplantation of mesenchymal stem cells enhance cardiac repair in rats with experimental myocardial infarction. Stem Cell Res Ther. 2014; 5(1): 22.
24. Ip J.E., Wu Y.J., Huang J. et al. Mesenchymal stem cells use integrin β 1 not CXC chemokine receptor 4 for myocardial migration and engraftment. Mol. Biol. Cell. 2007; 18: 2873–82.
25. Jeong H., Yim H.W., Park H.J. et al. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Ischemic Heart Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Int J Stem Cells. 2018; 11(1): 1–12.
26. Kanelidis A.J., Premer C., Lopez J. et al. Route of Delivery Modulates the Efficacy of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Preclinical Studies and Clinical Trials. Circ Res. 2017; 120(7): 1139–50.
27. Kim Y.S., Noh M.Y., Kim J.Y. et al. Direct GSK-3 β inhibition enhances mesenchymal stromal cell migration by increasing expression of β -PIX and CXCR4. Mol Neurobiol. 2013; 47(2): 811–20.



28. Krampera M., Pasini A., Rigo A. et al. HB-EGF/HER-1 signaling in bone marrow mesenchymal stem cells: inducing cell expansion and reversibly preventing multilineage differentiation. *Blood*. 2005; 106: 59–66.
29. Kumar S., Ponnazhagan S. Bone homing of mesenchymal stem cells by ectopic alpha 4 integrin expression. *FASEB J*. 2007; 21: 3917–27.
30. Lau T.T., Wang D.A. Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1): homing factor for engineered regenerative medicine. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2011; 11: 189–97.
31. Li Q., Zhang A., Tao C. et al. The role of SDF-1-CXCR4/CXCR7 axis in biological behaviors of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013; 441: 675–80.
32. Li Y., Yu X., Lin S. et al. Insulin-like growth factor 1 enhances the migratory capacity of mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 356(3): 780–4.
33. Ling L., Gu S., Cheng Y., Ding L. bFGF promotes Sca-1+ cardiac stem cell migration through activation of the PI3K/Akt pathway. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17: 2349–56.
34. Marquez-Curtis L.A., Janowska-Wieczorek A. Enhancing the migration ability of mesenchymal stromal cells by targeting the SDF-1/CXCR4 axis. *Biomed Res Int.* 2013; 561098.
35. McIntyre L.A., Moher D., Fergusson D.A. et al. Canadian Critical Care Translational Biology Group. Efficacy of Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Acute Lung Injury in Preclinical Animal Models: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016; 11(1): e0147170.
36. Peng Q., Alipour H., Porsborg S. et al. Evolution of ASC immunophenotypical subsets during expansion in vitro. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(4): 1408.
37. Peng W., Sun J., Sheng C. et al. Systematic review and meta-analysis of efficacy of mesenchymal stem cells on locomotor recovery in animal models of traumatic brain injury. *Stem Cell Res Ther.* 2015; 6(1): 47.
38. Ponte A.L., Marais E., Gallay N. et al. The in vitro migration capacity of human bone marrow mesenchymal stem cells: comparison of chemokine and growth factor chemotactic activities. *Stem Cells*. 2007; 25(7): 1737–45.
39. Ran L.J., Zeng Y., Wang S.C. et al. Effect of co-culture with amniotic epithelial cells on the biological characteristics of amniotic mesenchymal stem cells. *Mol Med Rep.* 2018; 18(1): 723–32.
40. Ries C., Egea V., Karow M. et al. MMP-2, MT1-MMP, and TIMP-2 are essential for the invasive capacity of human mesenchymal stem cells: differential regulation by inflammatory cytokines. *Blood*. 2007; 109: 4055–63.
41. Rojewski M.T., Weber B.M., Schrezenmeier H. Phenotypic Characterization of Mesenchymal Stem Cells from Various Tissues. *Transfus Med Hemother.* 2008; 35(3): 168–84.
42. Ruster B., Gottig S., Ludwig R.J. et al. Mesenchymal stem cells display coordinated rolling and adhesion behavior on endothelial cells. *Blood*. 2006; 108: 3938–44.
43. Sackstein R., Merzaban J.S., Cain D.W. et al. Ex vivo glycan engineering of CD44 programs human multipotent mesenchymal stromal cell trafficking to bone. *Nat. Med.* 2008; 14: 181–7.
44. Scarfe L., Taylor A., Sharkey J. et al. Non-invasive imaging reveals conditions that impact distribution and persistence of cells after in vivo administration. *Stem Cell Res Ther.* 2018; 9(1): 332.
45. Schmidt A., Ladage D., Schinköthe T. et al. Basic fibroblast growth factor controls migration in human mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2010; 24: 1750–8.
46. Shi M., Li J., Liao L. et al. Regulation of CXCR4 expression in human mesenchymal stem cells by cytokine treatment: role in homing efficiency in NOD/SCID mice. *Haematologica*. 2007; 92(7): 897–904.
47. Steingen C., Brenig F., Baumgartner L. et al. Characterization of key mechanisms in transmigration and invasion of mesenchymal stem cells. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2008; 44: 1072–84.
48. Strioga M., Viswanathan S., Darinskas A. et al. Same or not the same? Comparison of adipose tissue-derived versus bone marrow-derived mesenchymal stem and stromal cells. *Stem Cells Dev.* 2012; 21(14): 2724–52.
49. Suila H., Hirvonen T., Kotovuori A. et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cells display a novel interaction between P-selectin and galectin-1. *Scand. J. Immunol.* 2014; 80: 12–21.
50. Tang J.M., Wang J.N., Zhang L. et al. VEGF/SDF-1 promotes cardiac stem cell mobilization and myocardial repair in the infarcted heart. *Cardiovasc Res.* 2011; 91(3): 402–11.
51. Valorani M.G., Montelatici E., Germani A. et al. Pre-culturing human adipose tissue mesenchymal stem cells under hypoxia increases their adipogenic and osteogenic differentiation potentials. *Cell Prolif.* 2012; 45(3): 225–38.
52. Viswanathan S., Shi Y., Galipeau J. et al. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT®) mesenchymal stromal cell committee position statement on nomenclature. *Cytotherapy*. 2019; 21: 1019–24.
53. Von Lüttichau I., Notohamiprodjo M., Wechselberger A. et al. Human adult CD34⁺ progenitor cells functionally express the chemokine receptors CCR1, CCR4, CCR7, CXCR5, and CCR10 but not CXCR4. *Stem Cells and Development*. 2005; 14(3): 329–36.
54. Vu Q., Xie K., Eckert M. et al. Meta-analysis of preclinical studies of mesenchymal stromal cells for ischemic stroke. *Neurology*. 2014; 82(14): 1277–86.
55. Wagner W., Horn P., Castoldi M. Replicative senescence of mesenchymal stem cells: a continuous and organized process. *PLoS One*. 2008; 3(5): 2213.
56. Williams A.R., Trachtenberg B., Velazquez D.L. et al. Intramyocardial stem cell injection in patients with ischemic cardiomyopathy: functional recovery and reverse remodeling. *Circ Res.* 2011; 108(7): 792–6.
57. Xinari C., Morigi M., Benedetti V. et al. A novel strategy to enhance mesenchymal stem cell migration capacity and promote tissue repair in an injury specific fashion. *Cell Transplant.* 2013; 22(3): 423–36.
58. Yanai A., Häfeli U.O., Metcalfe A.L. et al. Focused magnetic stem cell targeting to the retina using superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Cell Transplant.* 2012; 21(6): 1137–48.
59. Yun W.S., Choi J.S., Ju H.M. et al. Enhanced Homing Technique of Mesenchymal Stem Cells Using Iron Oxide Nanoparticles by Magnetic Attraction in Olfactory-Injured Mouse Models. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(5): 1376.
60. Zhang S.J., Song X.Y., He M., Yu S.B. Effect of TGF- β 1/SDF-1/CXCR4 signal on BM-MSCs homing in rat heart of ischemia/perfusion injury. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20: 899–905.

61. Zhuang Y., Chen X., Xu M. et al. Chemokine stromal cell-derived factor 1/CXCL12 increases homing of mesenchymal stem cells to injured myocardium and neovascularization following myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)*. 2009; 122(2): 183–7.

REFERENCES

- Grigoryan A.S., Kruglyakov P.V., Taminkina Y.A., Polyncey D.G. Zavisimost' proliferatsii mul'tipotentnykh mezenhimalnykh stromal'nykh kletok ot harakteristik donorov. [Dependence of proliferation of multipotent mesenchymal stromal cells on donor characteristics]. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2009; 6(2): 70–5. (in Russian).
- Zhidkova O.V., Andreeva E.R., Buravkova L.B. Endotelial'nye kletki moduliruyut differencirovochnyj potentsial i podvizhnost' mezenhimalnykh stromal'nykh kletok. [Endothelial cells modulate the differentiation potential and motility of mesenchymal stromal cells]. *Kletochnye tekhnologii v biologii i medicine*. 2018; 1: 15–9. (in Russian).
- Shamanskaya T.V., Osipova E.Yu., Purbueva B.B. i dr. Kul'tivirovanie mezenhimal'nykh stvolovykh kletok Ex vivo v razlichnykh pitatel'nykh sredah (obzor literatury i sobstvennyy opyt). [Cultivation of mesenchymal stem cells Ex vivo in various nutrient media (review and personal experience)]. *Onkogematologiya*. 2010; 3: 65–71. (in Russian).
- Shahpazyan N.K., Astrelina T.A., Yakovleva M.V. Mezenhimal'nye stvolovye kletki iz razlichnykh tkanej cheloveka: biologicheskie svoystva, ocenka kachestva i bezopasnosti dlya klinicheskogo primeneniya. [Mesenchymal stem cells from various human tissues: biological properties, quality and safety assessment for clinical use]. *Geny i kletki*. 2012; 1: 28–33. (in Russian).
- Annabi B., Lee Y.T., Turcotte S. et al. Hypoxia promotes murine bone-marrow-derived stromal cell migration and tube formation. *Stem Cells*. 2003; 21(3): 337–47.
- Arbab A.S., Jordan E.K., Wilson L.B. et al. In vivo trafficking and targeted delivery of magnetically labeled stem cells. *Hum Gene Ther*. 2004; 15(4): 351–60.
- Bailey A.M., Lawrence M.B., Shang H. et al. Agent-based model of therapeutic adipose-derived stromal cell trafficking during ischemia predicts ability to roll on P-selectin. *PLoS Comput. Biol*. 2009; 5: e1000294.
- Belema-Bedada F., Uchida S., Martire A. et al. Efficient homing of multipotent adult mesenchymal stem cells depends on FROUNT-mediated clustering of CCR2. *Cell Stem Cell*. 2008; 2(6): 566–75.
- Bi L.K., Zhou N., Liu C. et al. Kidney cancer cells secrete IL-8 to activate Akt and promote migration of mesenchymal stem cells. *Urol Oncol*. 2014; 32(5): 607–12.
- Bobis-Wozowicz S., Miekus K., Wybieralska E. et al. Genetically modified adipose tissue-derived mesenchymal stem cells overexpressing CXCR4 display increased motility, invasiveness, and homing to bone marrow of NOD/SCID mice. *Exp. Hematol*. 2011; 39: 686–96.
- Caplan A.I. Cell-Based Therapies: The Nonresponder. *Stem Cells Transl Med*. 2018; 7(11): 762–6.
- Caplan A.I., Haynesworth S.E. Human Mesenchymal Stem Cells. US Patent 5,486,359, Issue date January 23, 1996.
- Cohnheim J. Ueber entzündung und eiterung Arch. Für Pathol. Anat. Und Physiol. Und Für Klin. Med. 1867; 40: 1–79.
- De Becker A., van Hummelen P., Bakkus M. et al. Migration of culture-expanded human mesenchymal stem cells through bone marrow endothelium is regulated by matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-3. *Haematologica*. 2007; 92: 440–9.
- Devine S.M., Cobbs C., Jennings M. et al. Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into nonhuman primates. *Blood*. 2003; 101: 2999–3001.
- Friedenstein A.J., Chailakhyan R.K., Lalykina K.S. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Tissue Kinet*. 1970; 3: 393–403.
- Friedenstein A.J., Chailakhyan R.K., Latsinik N.V. et al. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues. Cloning in vitro and retransplantation in vivo. *Transplantation*. 1974; 17: 331–40.
- Gao J., Dennis J.E., Muzic R.F. et al. The dynamic in vivo distribution of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after infusion. *Cells Tissues Organs*. 2001; 169(1): 12–20.
- Gao P., Zhou Y., Xian L. et al. Functional effects of TGF- β 1 on mesenchymal stem cell mobilization in cockroach allergen-induced asthma. *J Immunol*. 2014; 192(10): 4560–70.
- Götherström C., Walther-Jallow L. Stem Cell Therapy as a Treatment for Osteogenesis Imperfecta. *Curr Osteoporos Rep*. 2020; 18: 337–43.
- Haynesworth S.E., Barer M.A., Caplan A.I. Cell surface antigens on human marrow-derived mesenchymal cells are detected by monoclonal antibodies Bone. 1992.
- Honczarenko M., Le Y., Swierkowski M. et al. Human bone marrow stromal cells express a distinct set of biologically functional chemokine receptors. *Stem Cells*. 2006; 24: 1030–41.
- Huang B., Qian J., Ma J. et al. Myocardial transfection of hypoxia-inducible factor-1 α and co-transplantation of mesenchymal stem cells enhance cardiac repair in rats with experimental myocardial infarction. *Stem Cell Res Ther*. 2014; 5(1): 22.
- Ip J.E., Wu Y.J., Huang J. et al. Mesenchymal stem cells use integrin beta 1 not CXC chemokine receptor 4 for myocardial migration and engraftment. *Mol. Biol. Cell*. 2007; 18: 2873–82.
- Jeong H., Yim H.W., Park H.J. et al. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Ischemic Heart Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Stem Cells*. 2018; 11(1): 1–12.
- Kanelidis A.J., Premer C., Lopez J. et al. Route of Delivery Modulates the Efficacy of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Preclinical Studies and Clinical Trials. *Circ Res*. 2017; 120(7): 1139–50.
- Kim Y.S., Noh M.Y., Kim J.Y. et al. Direct GSK-3 β inhibition enhances mesenchymal stromal cell migration by increasing expression of β -PIX and CXCR4. *Mol Neurobiol*. 2013; 47(2): 811–20.
- Krampera M., Pasini A., Rigo A. et al. HB-EGF/HER-1 signaling in bone marrow mesenchymal stem cells: inducing cell expansion and reversibly preventing multilineage differentiation. *Blood*. 2005; 106: 59–66.
- Kumar S., Ponnazhagan S. Bone homing of mesenchymal stem cells by ectopic alpha 4 integrin expression. *FASEB J*. 2007; 21: 3917–27.



30. Lau T.T., Wang D.A. Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1): homing factor for engineered regenerative medicine. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2011; 11: 189–97.
31. Li Q., Zhang A., Tao C. et al. The role of SDF-1-CXCR4/CXCR7 axis in biological behaviors of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013; 441: 675–80.
32. Li Y., Yu X., Lin S. et al. Insulin-like growth factor 1 enhances the migratory capacity of mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 356(3): 780–4.
33. Ling L., Gu S., Cheng Y., Ding L. bFGF promotes Sca-1+ cardiac stem cell migration through activation of the PI3K/Akt pathway. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17: 2349–56.
34. Marquez-Curtis L.A., Janowska-Wieczorek A. Enhancing the migration ability of mesenchymal stromal cells by targeting the SDF-1/CXCR4 axis. *Biomed Res Int.* 2013; 561098.
35. McIntyre L.A., Moher D., Fergusson D.A. et al. Canadian Critical Care Translational Biology Group. Efficacy of Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Acute Lung Injury in Preclinical Animal Models: A Systematic Review. *PLoS One.* 2016; 11(1): e0147170.
36. Peng Q., Alipour H., Porsborg S. et al. Evolution of ASC immunophenotypical subsets during expansion in vitro. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(4): 1408.
37. Peng W., Sun J., Sheng C. et al. Systematic review and meta-analysis of efficacy of mesenchymal stem cells on locomotor recovery in animal models of traumatic brain injury. *Stem Cell Res Ther.* 2015; 6(1): 47.
38. Ponte A.L., Marais E., Gallay N. et al. The in vitro migration capacity of human bone marrow mesenchymal stem cells: comparison of chemokine and growth factor chemotactic activities. *Stem Cells.* 2007; 25(7): 1737–45.
39. Ran L.J., Zeng Y., Wang S.C. et al. Effect of co-culture with amniotic epithelial cells on the biological characteristics of amniotic mesenchymal stem cells. *Mol Med Rep.* 2018; 18(1): 723–32.
40. Ries C., Egea V., Karow M. et al. MMP-2, MT1-MMP, and TIMP-2 are essential for the invasive capacity of human mesenchymal stem cells: differential regulation by inflammatory cytokines. *Blood.* 2007; 109: 4055–63.
41. Rojewski M.T., Weber B.M., Schrezenmeier H. Phenotypic Characterization of Mesenchymal Stem Cells from Various Tissues. *Transfus Med Hemother.* 2008; 35(3): 168–84.
42. Ruster B., Gottig S., Ludwig R.J. et al. Mesenchymal stem cells display coordinated rolling and adhesion behavior on endothelial cells. *Blood.* 2006; 108: 3938–44.
43. Sackstein R., Merzaban J.S., Cain D.W. et al. Ex vivo glycan engineering of CD44 programs human multipotent mesenchymal stromal cell trafficking to bone. *Nat. Med.* 2008; 14: 181–7.
44. Scarfe L., Taylor A., Sharkey J. et al. Non-invasive imaging reveals conditions that impact distribution and persistence of cells after in vivo administration. *Stem Cell Res Ther.* 2018; 9(1): 332.
45. Schmidt A., Ladage D., Schinköthe T. et al. Basic fibroblast growth factor controls migration in human mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* 2010; 24: 1750–8.
46. Shi M., Li J., Liao L. et al. Regulation of CXCR4 expression in human mesenchymal stem cells by cytokine treatment: role in homing efficiency in NOD/SCID mice. *Haematologica.* 2007; 92(7): 897–904.
47. Steingen C., Brenig F., Baumgartner L. et al. Characterization of key mechanisms in transmigration and invasion of mesenchymal stem cells. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2008; 44: 1072–84.
48. Strioga M., Viswanathan S., Darinskas A. et al. Same or not the same? Comparison of adipose tissue-derived versus bone marrow-derived mesenchymal stem and stromal cells. *Stem Cells Dev.* 2012; 21(14): 2724–52.
49. Suila H., Hirvonen T., Kotovuori A. et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stromal cells display a novel interaction between P-selectin and galectin-1. *Scand. J. Immunol.* 2014; 80: 12–21.
50. Tang J.M., Wang J.N., Zhang L. et al. VEGF/SDF-1 promotes cardiac stem cell mobilization and myocardial repair in the infarcted heart. *Cardiovasc Res.* 2011; 91(3): 402–11.
51. Valorani M.G., Montelatici E., Germani A. et al. Pre-culturing human adipose tissue mesenchymal stem cells under hypoxia increases their adipogenic and osteogenic differentiation potentials. *Cell Prolif.* 2012; 45(3): 225–38.
52. Viswanathan S., Shi Y., Galipeau J. et al. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT®) mesenchymal stromal cell committee position statement on nomenclature. *Cytotherapy.* 2019; 21: 1019–24.
53. Von Lüttichau I., Notohamprodo M., Wechselberger A. et al. Human adult CD34+ progenitor cells functionally express the chemokine receptors CCR1, CCR4, CCR7, CXCR5, and CCR10 but not CXCR4. *Stem Cells and Development.* 2005; 14(3): 329–36.
54. Vu Q., Xie K., Eckert M. et al. Meta-analysis of preclinical studies of mesenchymal stromal cells for ischemic stroke. *Neurology.* 2014; 82(14): 1277–86.
55. Wagner W., Horn P., Castoldi M. Replicative senescence of mesenchymal stem cells: a continuous and organized process. *PLoS One.* 2008; 3(5): 2213.
56. Williams A.R., Trachtenberg B., Velazquez D.L. et al. Intramyocardial stem cell injection in patients with ischemic cardiomyopathy: functional recovery and reverse remodeling. *Circ Res.* 2011; 108(7): 792–6.
57. Xinaris C., Morigi M., Benedetti V. et al. A novel strategy to enhance mesenchymal stem cell migration capacity and promote tissue repair in an injury specific fashion. *Cell Transplant.* 2013; 22(3): 423–36.
58. Yanai A., Häfeli U.O., Metcalfe A.L. et al. Focused magnetic stem cell targeting to the retina using superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Cell Transplant.* 2012; 21(6): 1137–48.
59. Yun W.S., Choi J.S., Ju H.M. et al. Enhanced Homing Technique of Mesenchymal Stem Cells Using Iron Oxide Nanoparticles by Magnetic Attraction in Olfactory-Injured Mouse Models. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(5): 1376.
60. Zhang S.J., Song X.Y., He M., Yu S.B. Effect of TGF- β 1/SDF-1/CXCR4 signal on BM-MSCs homing in rat heart of ischemia/perfusion injury. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016; 20: 899–905.
61. Zhuang Y., Chen X., Xu M. et al. Chemokine stromal cell-derived factor 1/CXCL12 increases homing of mesenchymal stem cells to injured myocardium and neovascularization following myocardial infarction. *Chin Med J (Engl).* 2009; 122(2): 183–7.