

## Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Семаков А.А.<sup>1</sup>, Сапего Е.Г.<sup>2</sup>, Кириенкова Е.Д.<sup>3</sup>, Солдатова В.Д.<sup>4</sup>, Сфиева К.И.<sup>5</sup>

### ВОЗМОЖНОСТИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ВОССТАНОВЛЕНИИ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

*Регенеративная медицина, основанная на применении стволовых клеток (СК), представляет собой одно из наиболее перспективных направлений современной медицины. Цель работы. Рассмотреть возможности использования СК в восстановлении тканей и органов, а также проанализировать текущие клинические испытания в этой области. Материал и методы. В статье рассматриваются такие виды СК, как эмбриональные, плюрипотентные и мезенхимальные, а также анализируются текущие клинические испытания по их применению. Результаты. Основное внимание уделено механизмам действия СК после трансплантации, вопросам их долгосрочной безопасности, механизмам дифференцировки и интеграции в ткани организма. Заключение. Несмотря на достигнутые успехи, применение СК сопряжено с рядом нерешенных проблем, таких как риск злокачественной трансформации клеток и возможность передачи вирусов при аллогенной трансплантации.*

**Ключевые слова:** регенеративная медицина; стволовые клетки; эмбриональные стволовые клетки; плюрипотентные стволовые клетки; мезенхимальные стволовые клетки; тканевая регенерация; клинические испытания; дифференцировка клеток; иммуномодуляция.

**Для цитирования:** Семаков А.А., Сапего Е.Г., Кириенкова Е.Д., Солдатова В.Д., Сфиева К.И. Возможности стволовых клеток в восстановлении тканей и органов. *Клиническая медицина*. 2025;103(2):85–91.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-85-91>

**Для корреспонденции:** Семаков Александр Анатольевич — e-mail: [liliya.alikbaeva@rambler.ru](mailto:liliya.alikbaeva@rambler.ru)

**Alexander A. Semakov<sup>1</sup>, Elizaveta G. Sapego<sup>2</sup>, Ekaterina D. Kirienkova<sup>3</sup>, Valeriya D. Soldatova<sup>4</sup>, Kamila I. Sfieva<sup>5</sup>**  
**POTENTIAL OF STEM CELLS IN TISSUE AND ORGAN REGENERATION. CURRENT CLINICAL TRIALS**

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Altai State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Barnaul, Russia

<sup>3</sup>Russian University of Medicine of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>5</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

*Regenerative medicine, based on the use of stem cells (SC), represents one of the most promising areas of modern medicine. Objective: to explore the possibilities of using SC in the restoration of tissues and organs, as well as to analyze current clinical trials in this field. Material and methods. The article examines types of SC such as embryonic, pluripotent, and mesenchymal stem cells, and analyzes current clinical trials regarding their application. Results. The main focus is on the mechanisms of action of SC after transplantation, issues of their long-term safety, mechanisms of differentiation, and integration into the tissues of the body. Conclusion. Despite the progress made, the application of SC is associated with a number of unresolved issues, such as the risk of malignant transformation of cells and the possibility of virus transmission during allogeneic transplantation.*

**Key words:** regenerative medicine; stem cells; embryonic stem cells; pluripotent stem cells; mesenchymal stem cells; tissue regeneration; clinical trials; cell differentiation; immunomodulation.

**For citation:** Semakov A.A., Sapego E.G., Kirienkova E.D., Soldatova V.D., Sfieva K.I. Potential of stem cells in tissue and organ regeneration, current clinical trials. *Klinicheskaya meditsina*. 2025;103(2):85–91.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2-85-91>

**For correspondence:** Alexander A. Semakov — e-mail: [liliya.alikbaeva@rambler.ru](mailto:liliya.alikbaeva@rambler.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Регенеративная медицина (РМ) представляет собой быстро развивающуюся область современной биомедицинской науки, направленную на восстановление поврежденных или утраченных тканей и органов путем активации эндогенных стволовых клеток (СК) и трансплантации клеточных культур [1]. Одним из ключевых разделов РМ является терапия СК. Она предполагает использование живых СК различного происхождения, которые при введении в организм пациента могут полноценно функционировать, что способствует улучшению или модификации существующей функции любого органа или ткани, а также их восстановлению [2]. Актуальность данной темы обусловлена растущими потребностями в эффективных методах лечения широкого спектра заболеваний, включая нейродегенеративные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания и травмы опорно-двигательной системы.

В данной работе будут рассмотрены основные типы СК: плюрипотентные (ПСК), включающие в себя эмбриональные и индуцированные плюрипотентные СК, и зрелые (ЗСК), которые включают в себя мезенхимальные СК. Каждый тип клеток имеет свои уникальные характеристики и потенциал использования в клинической практике. Особое внимание будет уделено изучению механизмов, посредством которых СК способствуют регенерации тканей, включая дифференциацию в специализированные клетки, секрецию факторов роста и цитокинов, а также участие в ангиогенезе.

Настоящая статья направлена на выявление ключевых аспектов и перспектив использования СК, а также на анализ текущих достижений и проблем, с которыми сталкиваются исследователи в области РМ.

## Классификация СК

Являясь недифференцированными клетками, способными к делению и самообновлению, СК могут быть получены как из эмбриональных, так и из зрелых тканей [3]. Способность СК к самообновлению заключается в поддержании недифференцированного состояния благодаря микроокружению и влиянию специфических ростовых факторов. В определенных условиях такие клетки могут дифференцироваться в специализированные клетки, например, клетки сердечной мышцы или поджелудочной железы, продуцирующие инсулин.

Ниши СК (места их скопления) существуют практически во всех органах и тканях, но с возрастом количество клеток в нишах уменьшается, а их качество снижается. Согласно современной теории старения, подобные процессы лежат в основе возрастных изменений всех структур организма [4].

Вне организма также можно искусственно культивировать СК. Для этого их изолируют из костного мозга, мышечной или жировой ткани, кожи или волосяных фолликулов. В процессе культивирования клетки сохраняют стабильный хромосомный набор и генную экспрессию на протяжении длительного времени (до 300 дней). Кроме того, СК демонстрируют устойчивость к инфекционным и мутагенным факторам, что делает их перспективным инструментом в РМ.

Особенностью СК является их высокая способность к делению [5]. Основная функция таких клеток в организме заключается в регенерации и репарации тканей, возникающих в результате различных повреждений. Они способны активизироваться при любом нарушении функционирования органов и систем, а также при воспалении, возникающем в какой-либо части организма. Кроме того, СК обладают плюрипотентностью, которая означает способность СК дифференцироваться в несколько типов клеток, принадлежащих к различным органам и тканям.

Различают два основных типа СК: ПСК и ЗСК [6]. К ПСК относятся эмбриональные стволовые клетки (ЭСК), которые извлекаются на самой ранней стадии развития эмбриона из области, впоследствии дающей начало трем зародышевым листкам, из которых формируются все органы и ткани организма.

Каждая отдельная ПСК обладает возможностью преобразовываться в три основных типа клеток, соответствующих мезодерме, энтодерме и эктодерме [7]. На данный момент единственными источниками подобных клеток являются внутренняя клеточная масса бластоцисты — эмбриона, который находится на стадии развития от 3 до 5 дней, и клетки, изолированные и специально культивированные из тканей эмбриона возрастом от 5 до 10 дней, предназначенные для формирования гонад (зародышевые СК). Чтобы создать линию ЭСК, внутреннюю клеточную массу извлекают из бластоцисты и помещают в чашку Петри с питательной средой. Через несколько дней в чашке формируется клеточная колония. Клетки можно считать эмбриональными, если они проходят специальные стандартные тесты и способны к самоподдерживанию. В одной бластоцисте содержится около 30 ЭСК. Данные клетки составляют внутреннюю массу бластоцисты и могут стать основой для образования миллиардов высокоспециализированных клеток, из которых формируются различные органы, такие как легкие, сердце и кожа.

Важно отметить, что ЭСК обладают уникальной способностью к самообновлению и дифференциации в любые клеточные типы организма. Подобный потенциал делает их незаменимыми для исследований в области РМ, направленных на лечение различных заболеваний и повреждений тканей.

Соматические или ЗСК — это недифференцированные клетки, присутствующие в зрелых тканях, которые способны делиться и затем дифференцироваться в специализированные клетки [8]. Основная функция данных клеток заключается в восстановлении поврежденных клеток в органах, где они находятся.

К группе ЗСК относят: гемопоэтические (кроветворные), мультипотентные мезенхимальные (стромальные) и тканеспецифичные прогениторные клетки.

Гемопоэтические СК (ГСК) и их предшественники — наиболее детально изученные СК взрослого организма [10]. Данные клетки локализованы в костном мозге и играют важную роль в постоянном обновлении клеток крови и иммунной системы. Характерные признаки ранних ГСК

человека включают фенотипы CD34+ CD90+ или CD34+ CD38-. Важнейшей особенностью ГСК является их способность восстанавливать все линии клеток крови.

Мезенхимальные СК (МСК), первоначально выявленные в строме костного мозга, были также обнаружены в других органах, таких как плацента, пуповина, печень и жировая ткань. Современные исследования показали [11], что МСК присутствуют во многих тканях организма, так как они выступают в роли периваскулярных клеток (перичитов), являясь важной частью эндотелиальной структуры.

Отличительной особенностью МСК является отсутствие типичных поверхностных маркеров, таких как CD14, CD34 и CD45, и наличие положительных маркеров CD44, CD73, CD90, CD105, CD166 и Stro-1. Одной из ключевых особенностей МСК, способствующей их широкому использованию в клеточной терапии, является их низкая иммуногенность [12], что позволяет осуществлять трансплантацию клеток от практически любого донора неродственного происхождения к любому реципиенту без необходимости применения иммуносупрессивной терапии. Кроме того, МСК обладают выраженными иммуносупрессивными свойствами по отношению к Т-клеткам, что делает их эффективными для лечения пациентов с острой реакцией отторжения трансплантатов из-за несовместимости тканей.

### Механизмы регенерации тканей

Основные механизмы СК при регенерации тканей и органов: дифференциация в различные типы клеток, секреция факторов роста и цитокинов, участие в ангиогенезе и в восстановлении микроциркуляции [13].

Дифференциация стволовых клеток — процесс, при котором недифференцированные клетки превращаются в специализированные клетки, способные выполнять специфические функции в организме. Данный процесс регулируется комплексом генетических и эпигенетических факторов, а также сигналами из микроокружения СК. Специфические сигнальные пути, такие как Wingless/Integrated (Wnt), Notch и Hedgehog, участвуют

в активации генов, ответственных за дифференциацию [14–16] (табл.1).

Изучение взаимодействий сигнальных путей Wnt, Notch и Hedgehog позволяет глубже понять механизмы дифференциации СК. Данные пути могут как усиливать, так и конкурировать друг с другом, формируя сложные регуляторные сети, которые решают, когда и как клетка будет дифференцироваться. Например, активация  $\beta$ -катенина через путь Wnt может способствовать дифференциации или поддержанию стволового состояния клеток в зависимости от взаимодействия с Notch и Hedgehog. Такие динамические взаимосвязи предоставляют возможности для разработки новых методов в регенеративной медицине и для лечения заболеваний, связанных с дисфункцией этих путей.

**Факторы роста и цитокины.** Подобные биологически активные молекулы, которые выделяются в СК, участвуют в регуляции клеточного роста, пролиферации, миграции и дифференциации. Факторы роста, такие как TGF- $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$  — трансформирующий ростовой фактор бета), VEGF (Vascular endothelial growth factor — сосудистый эндотелиальный фактор роста) и FGF (Fibroblast Growth Factor — фактор роста фибробластов), способствуют заживлению ран и восстановлению поврежденных тканей, стимулируя пролиферацию клеток и образование внеклеточного матрикса. Цитокины, такие как интерлейкины (IL-6, IL-10) и факторы некроза опухоли (Tumor necrosis factor — TNF- $\alpha$ ), модулируют воспалительные реакции и поддерживают регенеративные процессы. СК могут производить и секретировать данные молекулы в ответ на сигналы повреждения, что способствует восстановлению тканей и органов.

Выделяя ангиогенные факторы [18], такие как VEGF и FGF, СК способствуют ангиогенезу. Данные факторы стимулируют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, что приводит к формированию новых капилляров и восстановлению кровоснабжения в поврежденных тканях. Кроме того, СК могут дифференцироваться в эндотелиальные клетки, непосредственно участвующие в строительстве новых сосудов.

Таблица 1. Характеристика сигнальных путей

Table 1. Characteristics of Signaling Pathways

Сигнальный путь Signaling Pathway	Основные функции Main Functions	Ключевые молекулы Key Molecules	Последствия активации Consequences of Activation
Wnt	Контроль клеточной пролиферации, полярности и миграции Control of cell proliferation, polarity, and migration	$\beta$ -катенин $\beta$ -catenin	Стабилизация $\beta$ -катенина, активация транскрипции генов, дифференциация, самообновление СК Stabilization of $\beta$ -catenin, activation of gene transcription, differentiation, self-renewal of SC
Notch	Межклеточное взаимодействие, определение дифференцировки клеток Intercellular interaction, determination of cell differentiation	Notch-рецептор Notch receptor	Протеолитическое расщепление рецептора, регуляция экспрессии генов, поддержание стволового состояния Proteolytic cleavage of the receptor, regulation of gene expression, maintenance of stem cell state
Hedgehog	Эмбриональное развитие, регенерация тканей Embryonic development, tissue regeneration	Sonic Hedgehog (Shh), Patched, Smoothened	Активация GLI-транскрипционных факторов, регуляция генов, влияющих на пролиферацию, дифференциацию и выживание Activation of GLI transcription factors, regulation of genes affecting proliferation, differentiation, and survival

В условиях гипоксии, часто наблюдаемой в поврежденных тканях, выделение ангиогенных факторов усиливается, что ускоряет процессы ангиогенеза и улучшает снабжение тканей кислородом и питательными веществами.

### Обзор текущих исследований СК

Одной из первых областей клинического применения СК стала *гематология* [19], в частности, лечение гемобластозов, таких как острые лейкозы, хронический миелолейкоз и миеломная болезнь. При данных заболеваниях злокачественные гемопоэтические клетки уничтожаются с помощью высоких доз химиотерапии и/или тотального облучения, после чего нормальный гемопоэз восстанавливается путем трансплантации СК костного мозга. Существует три основных типа трансплантации СК.

**1. Аутологичная трансплантация.** Пациенту пересаживаются его собственные СК, предварительно извлеченные и сохраненные до проведения химиотерапии или облучения. Подобный метод снижает риск отторжения трансплантата и инфекций, но может быть ограничен возможностью рецидива из-за возвращения злокачественных клеток.

**2. Сингенная трансплантация.** СК берутся у генетически идентичного донора — однойцевого близнеца. Такой вид трансплантации также минимизирует риск иммунного отторжения и обеспечивает хорошую совместимость, однако такие доноры встречаются крайне редко.

**3. Аллогенная трансплантация.** Используются СК, взятые у генетически совместимого донора, которым может быть родственник пациента. Аллогенная трансплантация обладает преимуществом «эффекта трансплантат против лейкоза», когда иммунные клетки донора атакуют остаточные злокачественные клетки реципиента, снижая риск рецидива. Однако она также сопряжена с риском развития реакции «трансплантат против хозяина», при которой иммунные клетки донора атакуют ткани реципиента.

Кроме того, возможно использование СК от неродственного донора. Однако подобная трансплантация для минимизации риска отторжения и осложнений требует тщательного подбора СК по системе HLA (Human leukocyte antigen — антигены человеческих лейкоцитов).

Клеточная терапия представляет собой перспективную стратегию для лечения *различных неврологических расстройств* [20]: болезни Альцгеймера, Паркинсона, острого нарушения мозгового кровообращения, бокового амиотрофического склероза и болезни Хантингтона. В настоящее время накоплен значительный опыт экспериментального применения СК костного мозга для лечения неврологических заболеваний на модельных животных.

В одном из исследований [21] авторами было продемонстрировано, что внутривенное введение СК, полученных из жировой ткани, трансгенным мышам с болезнью Альцгеймера приводит к улучшению когнитивных способностей (обучение и память), ускорению эндоген-

ного нейрогенеза и увеличению синаптической стабильности в головном мозге.

Также в некоторых работах [22] на трансгенных мышях с боковым амиотрофическим склерозом было исследовано действие СК жирового происхождения. Результаты показали замедление прогрессирования двигательных расстройств и увеличение числа поясничных мотонейронов и факторов роста нейронов.

Исследования на грызунах и крупных животных [23], таких как обезьяны, показали, что введение СК в модели болезни Паркинсона увеличивает уровень трансформирующего фактора роста  $\beta$ , белка-хемоаттрактанта моноцитов и уровня дофамина в мозге. Подобные данные подтверждают иммуномодулирующий, противовоспалительный и нейротрофический эффекты СК. Их введение в комбинации с ферментом Ad-NTN-TH макакам-резус с моделированной болезнью Паркинсона приводило к значительному улучшению паркинсонических симптомов, включая снижение тремора и повышение подвижности.

Исследование применения СК активно проводилось в *кардиологии*. А именно, многочисленные исследования на животных (грызунах и свиньях) продемонстрировали, что МСК способны колонизировать сердечную ткань и дифференцироваться в нее. По результатам некоторых исследований [24] было выяснено, что человеческие МСК костного мозга, введенные в ткань сердца иммунодефицитных крыс, сохраняются там через 4 дня после введения и спустя некоторое время приобретают морфологию, сходную с кардиомиоцитами. Однако количество обнаруженных в сердце МСК составило всего 0,44% от введенной дозы.

В моделях хронической ишемической кардиомиопатии у свиней авторы работы [25] продемонстрировали, что аллогенные МСК могут заселять и дифференцироваться в кардиомиоциты, гладкомышечные клетки и эндотелиоциты.

Существуют исследования, проводимые на свиньях, овцах и собаках, которые были направлены на оценку эффекта введения МСК при острой (после инфаркта миокарда) и хронической левожелудочковой недостаточности [26]. СК вводились различными способами: внутривенно, через хирургический доступ, интракоронарно, ретроградно венозно и трансэндокардиально. Результаты показали, что терапия МСК улучшает функцию левого желудочка, уменьшает размеры постинфарктного рубца и увеличивает перфузию миокарда, при этом интрамиокардиальное введение МСК продемонстрировало наилучшие результаты.

Успехи подобных исследований привели к началу клинических испытаний МСК в лечении пациентов как с острым инфарктом миокарда, так и хронической ишемической кардиомиопатией. В одной из работ [27] впервые были введены СК интракоронарно 46-летнему пациенту с острым инфарктом миокарда. В дальнейшем продолжили применять СК костного мозга при лечении пациентов с острым инфарктом миокарда и ишемической болезнью сердца, что привело к улучшению функции сердца (фракция выброса увеличилась на 3–36%, в сред-

нем на 11,4%) и уменьшению зоны инфаркта на 1–60% (в среднем на 34%). Положительный эффект сохранялся в течение 3 лет и более.

В другом исследовании [28] коллектив авторов изучал эффект интракоронарного введения аутологичных МСК костного мозга у пациентов с подострым инфарктом миокарда. Через 3 мес. после введения МСК у пациентов наблюдалось улучшение функции левого желудочка по сравнению с контрольной группой, что было подтверждено инструментальными методами (вентрикулографией). Также было показано, что введение МСК является безопасным способом терапии.

Основываясь на экспериментальных данных, которые показали, что введение МСК может стимулировать обратное ремоделирование в модели ишемической кардиомиопатии у свиней, А. Williams и соавт. [29] провели клиническое исследование у пациентов с хронической ишемической кардиомиопатией. Результаты показали, что интрамиокардиальное введение МСК способствовало обратному ремоделированию миокарда и улучшению локальной сократимости в зоне постинфарктного рубца. Улучшения наблюдались через 3 мес. после введения и сохранялись через 12 мес.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали, что трансплантированные СК не всегда действуют непосредственно, попадая в пораженный орган и дифференцируясь в специфические тканевые клетки. Зачастую терапевтический эффект СК обусловлен их иммуномодулирующим, иммунодепрессивным и противовоспалительным действием на поврежденный орган.

Подобный эффект особенно важен при лечении *аутоиммунных заболеваний*, таких как системная красная волчанка, рассеянный склероз, ревматоидный артрит и сахарный диабет 1-го типа, а также при синдроме «трансплантат против хозяина». СК способствуют регуляции иммунного ответа, уменьшая воспаление и предотвращая атаки иммунной системы на собственные ткани организма, что делает их перспективными агентами для терапии различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний, а также для уменьшения риска отторжения трансплантатов [30].

Основным объектом исследований СК в *эндокринологии* является лечение сахарного диабета 1-го типа [31]. Современные достижения в биологии СК открывают возможности для применения трансплантационной терапии у пациентов с этим заболеванием путем генерации функциональных панкреатических  $\beta$ -клеток. Определенные ткани содержат предшественников или СК, которые при успешном выделении и размножении *in vitro*, а затем дифференцировке в  $\beta$ -клетки, могут стать источником для трансплантации.

СК можно получить из биоптатов поджелудочной железы, печени или костного мозга пациента. Независимо от происхождения СК способны дифференцироваться в инсулин-продуцирующие клетки (ИПК), формирующие инсулиноподобные структуры для пересадки больным сахарным диабетом 1-го типа.

Одним из основных источников зрелых СК, способных к дифференцировке в  $\beta$ -клетки, является поджелудочная железа. Экспериментальные исследования показали, что эпителий протоков поджелудочной железы может служить источником клеток, способных к неогенезу островков у взрослых животных при их повреждении, а также участвовать в нормальном обновлении островков на протяжении всей жизни.

Эксперименты с тканями показали, что клетки протоков человека и мышей способны дифференцироваться в ИПК. Также имеются данные, что СК костного мозга могут служить обновляемым источником инсулин-положительных клеток у мышей с экспериментальным стрептозотоциновым диабетом. Возможно, что у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа обновление  $\beta$ -клеток происходит за счет клеток собственного костного мозга, хотя вновь образованные  $\beta$ -клетки быстро разрушаются антителами [31].

По результатам других исследований [32], было показано, что МСК способны дифференцироваться не только в мезодермальные клеточные линии (остеобласты, хондробласты, адипоциты, миоциты и кардиомиоциты), но и в клетки немезодермального происхождения, включая гепатоциты. Такое уникальное свойство МСК было использовано в экспериментах на лабораторных животных с *острыми и хроническими поражениями печени*.

Первые клинические испытания [32] по введению МСК пациентам с циррозом печени показали обнадеживающие результаты. В течение 3, 6 и 12 мес. после трансплантации наблюдалось улучшение биохимических показателей крови: уровня альбумина, билирубина, аланиновой аминотрансферазы, аспаргатовой аминотрансферазы и протромбинового индекса.

Несмотря на положительные результаты, необходимы дальнейшие исследования для более полного понимания механизмов действия МСК, оптимальных дозировок и методов введения. Важным также является изучение долгосрочных последствий клеточной терапии для обеспечения ее безопасности и эффективности.

Выделенные из костного мозга МСК были впервые дифференцированы в остеобласты в лабораторных условиях еще в 70–80-х годах XX в. Последующие исследования показали, что МСК могут также дифференцироваться в хондробласты, миобласты и адипобласты.

В настоящее время известно несколько направлений применения СК для лечения *травматологических заболеваний* [33], таких как артроз суставов, некроз головки бедра и переломы костей, способствующих ускорению консолидации переломов.

В *комбустиологии* СК могут стать альтернативой аутодермопластике для закрытия обширных ожоговых дефектов [34]. Суспензия культивируемых клеток пациента или донора, а также пласты кожи, выращенные *ex vivo* и состоящие из кератиноцитов и/или фибробластов, могут использоваться для лечения ожоговых больных. Помимо восстановления кожных дефектов, подобная методика находит применение при лечении трофических язв, в косметологии, а также для тестирования

воздействия медицинских и косметических препаратов на кожу.

### Обсуждение

Несмотря на значительные достижения в клеточной терапии различных заболеваний, существует множество нерешенных вопросов и проблем. Применение зрелых СК имеет ряд преимуществ перед использованием ЭСК, однако и у этой группы клеток есть свои недостатки и нерешенные вопросы.

Одним из неизученных аспектов остаются факторы, регулирующие дифференцировку постнатальных СК *in vitro*. Трудности также связаны с получением достаточного количества этих клеток для достижения клинического эффекта после трансплантации. С возрастом количество постнатальных СК и их терапевтический потенциал снижаются, что представляет дополнительную проблему.

Кроме того, точный механизм действия трансплантированных СК до конца не изучен. Хотя многие исследования продемонстрировали способность СК дифференцироваться *in vitro* в тканеспецифичном направлении, реальное клиническое применение сталкивается с проблемой низкого процента клеток, которые попадают в пораженный орган и дифференцируются в нужные клеточные типы. В некоторых исследованиях указывается, что этого количества недостаточно для достижения значимого терапевтического эффекта. В то же время отмечаются иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты трансплантированных СК, что также требует дальнейшего изучения для раскрытия истинного механизма их действия.

Не менее важным аспектом являются побочные эффекты введения СК, в частности, риск возникновения онкологических заболеваний. Исследования показывают, что СК могут подвергаться злокачественной трансформации в процессе деления из-за хромосомных аберраций и делеций. Подобная ситуация подчеркивает необходимость долгосрочного наблюдения за пациентами (на протяжении нескольких лет), получившими клеточную терапию, для оценки безопасности данного метода.

В дополнение существует риск передачи различных вирусов (цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барра, герпеса и другие) от донора к реципиенту при аллогенной трансплантации. В связи с этим необходимо проводить тщательный скрининг как доноров, так и реципиентов на наличие данных вирусов для профилактики инфекционных осложнений.

Таким образом, хотя клеточная терапия обладает значительным потенциалом для лечения различных заболеваний, ее широкое клиническое применение требует решения указанных выше проблем и дальнейших исследований, направленных на обеспечение эффективности и безопасности этой инновационной методики.

Для преодоления указанных проблем необходимы дальнейшие исследования, направленные на оптимизацию методов дифференцировки и пролиферации СК *in vitro*, изучение механизмов их действия в организме и разработку методов повышения эффективности их

трансплантации и интеграции в поврежденные ткани. Важно также усилить скрининг на инфекционные агенты для минимизации риска передачи вирусов при аллогенной трансплантации.

### Заключение

Применение СК в РМ охватывает широкий спектр заболеваний, включая нейродегенеративные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, травмы опорно-двигательной системы, аутоиммунные заболевания и метаболические расстройства (сахарный диабет). ЭСК и ПСК обладают уникальной способностью дифференцироваться в различные типы клеток, что делает их идеальными кандидатами для использования в терапевтических целях. Кроме того, применение генетически модифицированных СК, устойчивых к иммунным атакам или способных к более эффективной регенерации, является перспективным направлением.

Но, несмотря на значительные успехи, использование СК в клинической практике сталкивается с рядом серьезных проблем и вызовов, что требует дальнейшего изучения и исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Cossu G., Birchall M., Brown T., De Coppi P., Culme-Seymour E., Gibbon S. et al. Lancet Commission: Stem cells and regenerative medicine. *Lancet*. 2018;391(10123):883–910. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31366-1
- Bacakova L., Zarubova J., Travnickova M., Musilkova J., Pajorova J., Slepicka P. et al. Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells – a review. *Biotechnol Adv*. 2018;36(4):1111–1126. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.03.011
- Si Z., Wang X., Sun C., Kang Y., Xu J., Wang X., Hui Y. Adipose-derived stem cells: Sources, potency, and implications for regenerative therapies. *Biomed Pharmacother*. 2019;114:108765. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108765
- Suman S., Domingues A., Ratajczak J., Ratajczak M.Z. Potential Clinical Applications of Stem Cells in Regenerative Medicine. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2019;1201:1–22. DOI: 10.1007/978-3-030-31206-0\_1
- Sarkar A., Saha S., Paul A., Maji A., Roy P., Maity T.K. Understanding stem cells and its pivotal role in regenerative medicine. *Life Sci*. 2021;273:119270. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119270
- Huang Y.Z., He T., Cui J., Jiang Y.L., Zeng J.F., Zhang W.Q., Xie H.Q. Urine-derived stem cells for regenerative medicine: basic biology, applications, and challenges. *Tissue Eng. Part B Rev*. 2022;28(5):978–994. DOI: 10.1089/ten.teb.2021.0142
- Bento G., Shafiqullina A.K., Rizvanov A.A., Sardão V.A., Macedo M.P., Oliveira P.J. Urine-derived stem cells: applications in regenerative and predictive medicine. *Cells*. 2020;9(3):573. DOI: 10.3390/cells9030573
- Qin Y., Ge G., Yang P., Wang L., Qiao Y., Pan G. et al. An Update on adipose-derived stem cells for regenerative medicine: where challenge meets opportunity. *Adv. Sci. (Weinh)*. 2023;10(20):e2207334. DOI: 10.1002/advs.202207334
- Doğan A. Embryonic stem cells in development and regenerative medicine. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2018;1079:1–15. DOI: 10.1007/5584\_2018\_175
- Иргашева Д.З., Абдуллозода С.М., Шукуров Ф.А., Халимова Ф.Т. Применение стволовых клеток в медицине (исторический аспект). *Биология и интегративная медицина*. 2023;6(65):43–67. [Irgasheva D.Z., Abdullozoda S.M., Shukurov F.A., Khalimova F.T. The use of stem cells in medicine (historical aspect)]. *Biology*

- and Integrative Medicine*. 2023;6(65):43–67. (In Russian). DOI: 10.24412/ci-34438-2023-665-43-68
11. Карпенко Д.В., Бигильдеев А.Е. Взаиморегуляция стволовых и иммунных клеток в тканеспецифичных стволовых нишах. *Гены и клетки*. 2022;7(3). [Karpenko D.V., Bigildeev A.E. Mutual regulation of stem and immune cells in tissue-specific stem niches. *Genes and cells*. 2022;7(3)]. (In Russian).
  12. Мадина З.И. Дифференцировки клетки, стимуляция пролиферации и гемопоэтические стволовые клетки претимотицы, тимоциты. *Science and Education*. 2024;5(3):69–76. [Madina Z.I. Cell differentiation, stimulation of proliferation and hematopoietic stem cells prethymocytes, thymocytes. *Science and Education*. 2024;5(3):69–76. (In Russian)].
  13. Халимова Ф.Т., Шумилина О.В., Сафарзода А.М. Модуляция активности иммунной системы стволовыми клетками (обзор литературы). *Биология и интегративная медицина*. 2023;4(63):108–124. [Khalimova F.T., Shumilina O.V., Safarzoda A.M. Modulation of immune system activity by stem cells (literature review)]. *Biology and Integrative Medicine*. 2023;4(63):108–124. (In Russian)].
  14. Михалевиц С.И., Бурьяк Д.В., Креер С.А., Полешко А.Г., Владимирская Т.Э., Устемчук А.М., Волотовский И.Д. Морфологические изменения в тканях матки лабораторных животных под влиянием мезенхимальных стволовых клеток. *Медицинские новости*. 2021;6(321):77–80. [Mikhalevich S.I., Buryak D.V., Kreer S.A., Poleshko A.G., Vladimirskaia T.E., Ustemchuk A.M., Volotovskiy I.D. Morphological changes in the tissues of the uterus of laboratory animals under the influence of mesenchymal stem cells. *Medical news*. 2021;6(321):77–80. (In Russian)].
  15. Кондрашов В.А., Щапкова М.М., Пугачева М.Г. Особенности старения стволовых клеток. *Вестник науки*. 2020;9(30):50–52. [Kondrashov V.A., Shchapkova M.M., Pugacheva M.G. Features of stem cell aging. *Bulletin of Science*. 2020;9(30):50–52. (In Russian)].
  16. Keshkar S., Azarpira N., Ghahremani M.H. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: novel frontiers in regenerative medicine. *Stem. Cell Res. Ther*. 2018;9(1):63. DOI: 10.1186/s13287-018-0791-7
  17. Tatullo M., Piattelli A., Zavan B. Regenerative Medicine: Role of Stem Cells and Innovative Biomaterials 2.0. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(8):4199. DOI: 10.3390/ijms23084199
  18. Wang J., Chen Z., Sun M., Xu H., Gao Y., Liu J., Li M. Characterization and therapeutic applications of mesenchymal stem cells for regenerative medicine. *Tissue Cell*. 2020;64:101330. DOI: 10.1016/j.tice.2020.101330
  19. Papa S., Pizzetti F., Perale G., Veglianesi P., Rossi F. Regenerative medicine for spinal cord injury: focus on stem cells and biomaterials. *Expert Opin. Biol. Ther*. 2020;20(10):1203–1213. DOI: 10.1080/14712598.2020.1770725
  20. Dupont G., Yilmaz E., Loukas M., Macchi V., De Caro R., Tubbs R.S. Human embryonic stem cells: Distinct molecular personalities and applications in regenerative medicine. *Clin. Anat*. 2019;32(3):354–360. DOI: 10.1002/ca.23318
  21. Kim S., Chang K.A., Kim Ja., Park H.G., Ra J.C., Kim H.S., Suh Y.H. The preventive and therapeutic effects of intravenous human adipose-derived stem cells in Alzheimer’s disease mice. *PLoS One*. 2012;7(9):e45757. DOI: 10.1371/journal.pone.0045757
  22. Marconi S., Bonaconsa M., Scambi I., Squintani G.M., Rui W., Turano E. et al. Systemic treatment with adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorates clinical and pathological features in the amyotrophic lateral sclerosis murine model. *Neuroscience*. 2013;248:333–43. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.05.034
  23. Zhou Y., Sun M., Li H., Yan M., He Z., Wang W., Wang W., Lu S. Recovery of behavioral symptoms in hemi-parkinsonian rhesus monkeys through combined gene and stem cell therapy. *Cytotherapy*. 2013;15(4):467–80. DOI: 10.1016/j.jcyt.2013.01.007.
  24. Toma C., Pittenger M.F., Cahill K.S., Byrne B.J., Kessler P.D. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation*. 2002;105(1):93–8. DOI: 10.1161/hc0102.101442
  25. Quevedo H.C., Hatzistergos K.E., Oskouei B.N., Feigenbaum G.S., Rodriguez J.E., Valdes D. et al. Allogeneic mesenchymal stem cells restore cardiac function in chronic ischemic cardiomyopathy via trilineage differentiating capacity. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2009;106(33):14022–7. DOI: 10.1073/pnas.0903201106
  26. Докшин П.М., Малашичева А.Б. Стволовые клетки сердца: надежда или миф? *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(10):4749. [Dokshin P.M., Malashicheva A.B. Heart stem cells: hope or myth? *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(10):4749. (In Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4749
  27. Strauer B.E., Steinhoff G. 10 years of intracoronary and intramyocardial bone marrow stem cell therapy of the heart: from the methodological origin to clinical practice. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011;58(11):1095–104. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.016
  28. Chen S.L., Fang W.W., Ye F., Liu Y.H., Qian J., Shan S.J. et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004;94(1):92–5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.03.034
  29. Williams A.R., Trachtenberg B., Velazquez D.L., McNiece I., Altman P., Rouy D. et al. Intramyocardial stem cell injection in patients with ischemic cardiomyopathy: functional recovery and reverse remodeling. *Circ. Res*. 2011;108(7):792–6. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.242610
  30. Лыков А.П. Мезенхимные стволовые клетки: свойства и клиническое применение. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(2):40–53. [Lykov A.P. Mesenchymal stem cells: properties and clinical applications. *Siberian scientific medical journal*. 2023;43(2):40–53. (In Russian)].
  31. Можейко Л.А. Получение инсулин-продуцирующих клеток из эмбриональных и индуцированных плюрипотентных стволовых клеток. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2021;19(4):376–381. [Mozheiko L.A. Obtaining insulin-producing cells from embryonic and induced pluripotent stem cells. *Journal of Grodno State Medical University*. 2021;19(4):376–381. (In Russian)]. DOI: 10.25298/2221-8785-2021-19-4-376-382
  32. Mi L., Hu J., Li N., Gao J., Huo R., Peng X. et al. The mechanism of stem cell aging. *Stem. Cell. Rev. Rep*. 2022;18(4):1281–1293. DOI: 10.1007/s12015-021-10317-5
  33. Ганиев О.А., Валиев Э.Ю., Каримов Б.Р., Азизов Ш.Х. Современные возможности использования мезенхимальных стволовых клеток в травматологии и ортопедии. *Вестник экстренной медицины*. 2022;15(6):73–80. [Ganiev O.A., Valiev E.Yu., Karimov B.R., Azizov S.H. Modern possibilities of using mesenchymal stem cells in traumatology and orthopedics. *Bulletin of emergency medicine*. 2022;15(6):73–80. (In Russian)]. DOI: 10.54185/TBEM/vol15\_iss6/a14
  34. Алексеев А.А., Филимонов К.А., Пантелеев А.А., Бобровников А.А. Современные биотехнологические методы в комплексном лечении термических поражений. *Гены и клетки*. 2022;7(3). [Alekseev A.A., Filimonov K.A., Panteleev A.A., Bobrovnikov A.A. Modern biotechnological methods in the complex treatment of thermal injuries. *Genes and cells*. 2022;7(3)]. (In Russian)].

Поступила 19.06.2024

Принята в печать 17.09.2024

#### Информация об авторах

*Семаков Александр Анатольевич* — студент, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0000-5956-3420>

*Сапего Елизавета Георгиевна* — студент, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», <https://orcid.org/0009-0009-4933-2982>

*Кириенкова Екатерина Дмитриевна* — студент, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0009-5373-1345>

*Солдатова Валерия Дмитриевна* — студент, ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0003-2764-7237>

*Сфиева Камила Ильясовна* — студент, ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, <https://orcid.org/0009-0009-3012-1034>

#### Information about authors

*Alexander A. Semakov* — student, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russia, <https://orcid.org/0009-0000-5956-3420>

*Elizaveta G. Sapego* — student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Altai State Medical University» of the Ministry of Health of the Russia, <https://orcid.org/0009-0009-4933-2982>

*Ekaterina D. Kirienkova* — student, Russian University of Medicine of the Ministry of Health of the Russia, <https://orcid.org/0009-0009-5373-1345>

*Valeriya D. Soldatova* — student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2764-7237>

*Kamila I. Sfieva* — student, Pirogov Russian National Research Medical University, <https://orcid.org/0009-0009-3012-1034>