

УДК 611.018

## ПОТЕНЦИИ К ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ МЕЗЕНХИМНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И СТИМУЛЯЦИЯ НЕЙРОРЕГЕНЕРАЦИИ

© 2018 г. Е. С. Петрова\*

Институт экспериментальной медицины  
197376 Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, Россия

\*E-mail: iemmorphol@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.10.2017 г.  
Окончательный вариант получен 02.03.2018 г.

Мезенхимные стволовые клетки (МСК) широко используются в экспериментальных разработках клеточной терапии, предназначенной для стимуляции репаративных процессов в поврежденных тканях и органах. В настоящем обзоре обобщены результаты исследований, касающихся возможных направлений дифференцировки МСК после их пересадки в поврежденные нервы или в специальные инженерные конструкции из биологических или из искусственных биодegradуемых материалов, соединяющие концы поврежденного нерва (кондуиты). Приведены данные о дифференцировке экзогенных МСК в шванновские клетки, перициты, гладкомышечные клетки, эндотелиоциты и др. Описаны способы предварительной дифференцировки МСК в условиях *in vitro* и примеры благоприятного влияния трансплантации таких клеток на восстановление поврежденных нервных проводников. Подчеркивается, что вопрос о судьбе экзогенных МСК, помещенных в условия несвойственной для них биологической ниши, остается малоизученным и требует дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** мезенхимные стволовые клетки, дифференцировка, регенерация нерва, шванновские клетки, эндотелиоциты

**DOI:** 10.1134/S0475145018010032

### ВВЕДЕНИЕ

Дифференцировочный потенциал мезенхимных стволовых клеток (МСК) в течение последних двух десятилетий исследовался многими авторами. Это связано с тем, что именно МСК нашли широкое применение в экспериментальных и клинических исследованиях в области регенеративной медицины. Фундаментальные достижения регенеративной медицины последних лет показали, что клеточные технологии могут способствовать репаративным процессам в поврежденных тканях и органах. Одним из направлений, разрабатываемых с помощью клеточной терапии, является стимуляция регенерации поврежденных нервных проводников. Результаты экспериментальных исследований по трансплантации различных стволовых клеток (СК) (эмбриональных СК, нейральных стволовых/прогениторных клеток, СК волосяных фолликулов, индуцированных плюрипотентных СК и др.) в травмированный нервный ствол или в кондуит, соединяющий дистальный и проксимальный сегменты поврежденного нерва обобщены в нескольких обзорах (Walsh S., Midha R., 2009; Челышев, 2011; Chimutengwende-Gordon et al., Kham, 2012; Петрова, 2012; Szykaruk et al., 2013; Widge-row et al., 2014; Martinez et al., 2014; Zack-Williams

et al., 2015; Карагяур и др., 2017; Щаницын и др., 2017). Убедительно доказано, что такая терапия может способствовать росту и регенерации нервных волокон после повреждения. При этом судьба пересаженных клеток, закономерности их развития и дифференцировки после пересадки остаются малоизученными. Однако вопрос этот в настоящее время приобретает особую актуальность. Во-первых, положительные результаты лабораторных исследований привели к первым попыткам клинического применения клеточной терапии для восстановления нервов (Braga-Silva et al., 2008; Салафутдинов и др., 2012; Галлямов и др., 2015; Петрова и др., 2015). Во-вторых, механизмы влияния клеточной терапии на регенерацию нервов по-прежнему неясны и, возможно, их выяснению будут способствовать дальнейшие исследования именно в области изучения дифференцировки пересаженных клеток. В связи с этим целью настоящей работы явилось обобщение литературных и собственных данных о дифференцировочном потенциале мезенхимных стволовых клеток после их пересадки реципиенту. Представленный материал касается, главным образом, изучения МСК, развивающихся в условиях трансплантации в нерв или кондуит, соединяющий проксимальный и дистальный сегменты повре-

жденного нервного ствола. Кондуиты – специальные инженерные конструкции (футляры, трубки) из биологических или из искусственных биодegradуемых материалов, соединяющие концы поврежденного нерва. Другие варианты экспериментальных работ, например, исследования *in vitro* или трансплантация МСК в другие органы, рассматриваются для того, чтобы продемонстрировать гистогенетические потенциалы МСК.

### МЕЗЕНХИМНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ И ИСТОЧНИКИ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

Мезенхимные стволовые клетки были открыты А.Я. Фриденштейном с сотрудниками в стро-ме костного мозга взрослых млекопитающих в 1960-ые годы прошлого века (Friedenstein et al., 1966). В дальнейшем МСК и их свойства были изучены многими исследователями. Результаты этих работ обобщены в обзорах отечественных (Калинина и др., 2011; Паюшина, 2015) и зарубежных (Caplan, 1991; Herzog et al., 2003; Barry, Murphy, 2004; Wakao et al., 2014) авторов. Свойства и поведение МСК всесторонне изучаются в модельных экспериментах *in vitro*. На сегодняшний день показано, что МСК могут давать начало не только клеткам мезодермального происхождения (остеобластам, хондроцитам, адипоцитам, миоцитам) (Pittenger et al., 1999; Barry, Murphy, 2004) но и клеткам, которые имеют энтодермальное происхождение (гепатоцитам и эпителиальным клеткам дыхательных путей) (Herzog et al., 2003; Паюшина, 2015) или являются эктодермальными (нейроны, кератиноциты) (Sasaki et al., 2008; Wakao et al., 2014; Паюшина, 2015). Мультипотентность МСК, выделенных из костного мозга человека, впервые была описана Pittenger et al. (1999).

Для МСК характерна экспрессия таких маркеров, как CD73, CD90, CD105, и отсутствие экспрессии CD45, CD34, маркеров, свойственных гемопоэтическим СК (Калинина и др., 2011). Одним из важнейших свойств МСК является их способность модулировать иммунный ответ реципиента (Stagg, Galipeau, 2013). Эта особенность является одной из причин широкого использования МСК в регенеративной медицине. Другой причиной является то, что их получение не вызывает этических проблем, связанных с использованием эмбриональных стволовых клеток бластоцисты или клеток эмбрионов. Высокий регенераторный потенциал МСК связан с их способностью вырабатывать факторы роста и цитокины, играющие важную роль в регуляции репаративных процессов (Калинина и др., 2011; Сагарадзе и др., 2015; Карагяур и др., 2017). Состав кондиционированной среды, содержащей вырабатываемые МСК биологически активные вещества, в настоящее время тщательно исследуется (Сагарадзе и др., 2015). В последние годы высказывается мнение,

что будущее регенеративной медицины связано с использованием не столько самих стволовых и прогениторных клеток, сколько с продуктами их секреции (Lou et al., 2017). Такой подход снижает риски, связанные с трансплантацией самих клеток (Herberts et al., 2011). В связи с этим одним из перспективных подходов к улучшению регенерации поврежденных периферических проводников наряду с клеточной, является генная терапия (Николаев и др., 2013; Карагяур и др., 2017).

МСК, предназначенные для применения в области клеточных технологий, могут быть получены из таких источников, как жировая ткань (Adipose-Derived Stem Cells – ADSCs), амниотическая жидкость, плацента, эмбриональная соединительная ткань пупочного канатика (Вартонов студень) (Umbilical cord-MSC (UC-MSCs) или Wharton's jelly MSC (MSCWJ)), пуповинная кровь, эндометрий и др. (Baal et al., 2009; Земелько и др., 2011; Калинина и др., 2011; Горкун, 2012; Сабуркина и др., 2013; Wakao et al., 2015; Паюшина, 2015; Крылова и др., 2017). Выделение МСК из этих тканей является неинвазивной процедурой, что также говорит в пользу их применения. В литературе имеется ряд работ, посвященных сравнению МСК, полученных из разных источников (Ryu et al., 2012). Считается, что по своим регенераторным способностям и стимулирующему влиянию на репаративные процессы в тканях реципиента, МСК, полученные из разных источников, сходны (Ryu et al., 2012). Это показано на исследовании регенерации поврежденного спинного мозга у собак после воздействия МСК. Авторы рассматривают клетки, полученные из трех источников: костного мозга, жировой ткани и пупочного канатика. Установлено увеличение количества выживших нейронов и нервных волокон в участке поражения и уменьшение активированной микроглии и реактивных астроцитов у всех групп экспериментальных животных, которые подвергались воздействию МСК. Не имело значения из костного мозга, жировой ткани или пупочного канатика были получены эти клетки (Ryu et al., 2012). При этом фенотип МСК, полученных из разных источников, неодинаков. Основной набор поверхностных маркерных антигенов является для всех МСК общим, некоторые маркеры характерны только для UC-MSCs или только для ADSCs (Kuroda, Dezawa, 2014). Кроме того, для МСК, полученных из одного источника, описаны разные линии и субпопуляции.

Одним из общих признаков МСК является их мультипотентность. Как МСК костного мозга и жировой ткани, так и UC-MSCs обладают потенциалом для дифференцировки в различные типы клеток (Li Z. et al., 2013; Chen et al., 2015). Например, при использовании специальных индукционных систем UC-MSCs могут дифференцироваться в нейроны, олигодендроциты, астроциты

(Mitchell et al., 2003), гепатоциты и  $\beta$ -клетки поджелудочной железы (Anzalone et al., 2011). Как отмечалось ранее, UC-MSCs удобны для использования в клеточной терапии из-за их легкой доступности. Кроме того, UC-MSCs имеют высокий пролиферативный потенциал и могут быть получены в достаточном количестве *in vitro*.

Недавно обнаружено, что МСК, полученные из небных миндалин человека, экспрессируют типичные для МСК костного мозга поверхностные маркеры, обладают мультипотентностью и в определенных условиях *in vitro* дифференцируются в адипоциты, остеобласты, хондроциты, а также могут быть индуцированы к дифференцировке в шванновские клетки (Jung et al., 2016).

### ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВНЫХ ПРОВОДНИКОВ

Периферические нервы имеют сложное строение, в их состав входят разные структурные элементы (Ноздрачев, Чумасов, 1999; Zochodne, 2008). Многообразие клеточных типов и белков экстрацеллюлярного матрикса определяют микроокружение, в которое попадают трансплантируемые СК. Эндоневрий интактного нервного ствола состоит, главным образом, из нервных волокон и шванновских клеток (нейролеммоцитов). И те, и другие структуры неоднородны. Нерв может содержать миелиновые и немиелиновые сенсорные, миелиновые моторные и немиелиновые вегетативные волокна (Zochodne, 2008). Эти волокна являются отростками разных нейронов, выполняющих различные функции и вырабатывающих разные медиаторы и нейропептиды. Шванновские клетки (ШК) или нейролеммоциты представляют собой основные глиальные элементы периферической нервной системы. Вырабатывая ростовые и трофические факторы и белки внеклеточного матрикса, они обеспечивают благоприятное микроокружение для функционирования и регенерации нервных проводников (Fu S.Y., Gordon, 1997; Madduri, Gander, 2010). Помимо миелинообразующей функции ШК, наряду с резидентными макрофагами эндоневрия и нерезидентными (пришедшими с током крови) макрофагами, участвуют в уборке продуктов распада миелина в период валлеровской дегенерации при травмировании нервов (Bruck, 1997; Stoll et al. 2002; Chen et al. 2007; Monk et al., 2015, Zochodne, 2008). В интактном нерве содержатся две популяции шванновских клеток: миелинизирующие и немиелинизирующие, они отличаются функционально и фенотипически (Monk et al., 2015). После повреждения нерва миелинизирующие ШК перестают миелинизировать аксоны и дедифференцируются (Mirsky, Jessen, 1999; Armati, 2007; Wakao et al., 2014). Некоторые исследователи относят ШК к мультипо-

тентным элементам, которые и сами обладают способностью давать начало разным типам клеток (Kaucká, Adameyko, 2014).

Помимо ШК, в эндоневрии интактного нерва содержатся также резидентные макрофаги, фибробласты и кровеносные сосуды. Чтобы нервный ствол был достаточно эластичным и защищенным от физических воздействий, возникающих при движении, в нем (а также в его внешних оболочках) содержится большое количество коллагена (Zochodne, 2008). В экстрацеллюлярном матриксе эндоневрия содержатся коллагены I и III типов. Кровеносные сосуды эндоневрия – главным образом, капилляры. Их эндотелиальные клетки имеют плотные контакты, образуя гемато-невральный барьер (Rechthand, Rapoport, 1887; Choi, Kim, 2008). В создании гемато-неврального барьера участвуют и клетки периневральной оболочки. Клетки периневрия имеют плотные контакты и образуют слои, между которыми располагаются прослойки коллагена IV типа. Клетки периневрия окружены базальной мембраной. Помимо коллагена в периневральной оболочке присутствуют фибронектин, ламинин и гликозаминогликаны. К настоящему времени установлено, что клетки периневрия имеют мезенхимное происхождение (Bunge et al., 1989).

Наружная соединительнотканная оболочка периферического нерва – эпиневрий – содержит кровеносные и лимфатические сосуды, тучные клетки, резидентные макрофаги, фибробласты, жировую клетчатку. Экстрацеллюлярный матрикс представлен коллагеном I типа и эластином. Кровеносные сосуды эпиневрия образуют более густую сеть, чем в толще нерва, в эндоневрии. Их стенки более проницаемы.

### ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МСК ПРИ ИХ ПРИМЕНЕНИИ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ НЕРВА

Учитывая сложное строение нервного ствола и его оболочек, а также повышение концентрации различных регуляторных белков в экстрацеллюлярном пространстве при травмировании нерва, можно предположить, что при пересадке мультипотентных СК, они могут дифференцироваться в разные типы клеток. В случае использования в качестве клеточной терапии пересадки МСК, можно ожидать дифференцировку последних в клетки мезодермального происхождения: фибробласты, клетки периневрия, гладкомышечные клетки, перициты. Многими исследователями делаются попытки индуцировать дифференцировку МСК в другие типы клеток: нейроны, ШК, астроциты и др.

### *Дифференцировка МСК в нейроны*

Попытки выявить нейрогенный потенциал МСК и доказать их способность дифференцироваться в нервные клетки ведутся, начиная с 2000 года (Woodbury et al., 2000). Показано, что в условиях культивирования *in vitro* из МСК могут формироваться нейроноподобные клетки (Woodbury et al., 2000; Wislet-Gendebien et al., 2005a, 2005b; Cho et al., 2005; Fu et al., 2006; Deng et al., 2006; Zhang et al., 2012; Земелько и др., 2014). При этом некоторые авторы ставят под сомнение возможность такой дифференцировки (Shalaby et al., 2017). По их мнению, для утверждения, что получены именно нервные клетки, необходимо доказать, что они способны выполнять функции нейронов, например, синтезировать нейротрансмиттеры. Тем не менее, Guo et al. (2015) полагают, что МСК, индуцированные к дифференцировке именно в нейрональном направлении, могут служить благоприятной клеточной терапией для поврежденного нерва. Предполагается, что, дифференцируясь в нейрональном направлении, пересаженные клетки начинают вырабатывать биологически активные вещества, создавая необходимое для регенерации нерва микроокружение. Было показано, что МСК, полученные из костного мозга кролика после индукции нейротрофическими факторами в условиях *in vitro* начинают экспрессировать ряд нейральных маркеров (Guo et al., 2015). Пересаженные в дистальный сегмент перерезанного нерва МСК экспрессировали маркер нейральных стволовых клеток – нестин, маркер молодых нейронов – бета-III-тубулин, ядерный антиген зрелых нейронов NeuN, а также синаптофизин. Синаптофизин выступает нейрональным маркером, так как является интегральным белком мембран синаптических визикул (Колос и др., 2015). Авторы рассматривают такую трансплантацию, как один из способов восстановления нервных проводников и полагают, что проведенный эксперимент демонстрирует возможный механизм стимуляции регенерации нервного ствола с помощью СК.

Другая группа исследователей также попыталась провести предифференцировку МСК в направлении нервных клеток перед их трансплантацией в нерв (Shalaby et al., 2017). Они использовали МСК человека, полученные из пупочного канатика. Применяв иммуногистохимические реакции на нейрофиламенты (NFM или NFH) – маркеры нейронов, авторы пришли к выводу, что МСК не дифференцируются в нейрональном направлении после пересадки в конduit периферического нерва. Однако такая клеточная терапия приводит к увеличению экспрессии нейротрофических и ангиогенных факторов эндогенными клетками нерва реципиента. Показано, что в нерве повышается содержание нейротрофического фактора мозга

(BDNF), глиального нейротрофического фактора (GDNF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ангиопоэтина-1.

Zhang et al. (2012) изучали нейрогенный потенциал МСК человека, полученных из костного мозга и жировой ткани. Индукцию осуществляли по протоколу, разработанному ранее Hermann et al. (2006). Оказалось, что ADSCs обладают большим пролиферативным потенциалом и большим дифференцировочным потенциалом в нейрогенном направлении, чем клетки, полученные из костного мозга. Они в большем количестве секретировали такие факторы, как BDNF, фактор роста нервов (NGF), нейротрофин-3 (NT-3). Больше количество таких клеток в культуре экспрессировали маркеры нейронов: MAP2 и бета-III-тубулин, а также маркер астроцитов глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP).

Имеются данные о том, что МСК в определенных условиях *in vivo* и *in vitro* могут синтезировать белок промежуточных филаментов – нестин, являющийся маркером нейральных стволовых клеток (НСК) (Wislet-Gendebien et al., 2005a; Cao et al., 2016; Quintiliano et al., 2016). НСК – мультипотентные клетки, дающие начало нейронам и глиоцитам. Эксперименты по дифференцировке МСК в НСК открывают возможность исследовать нейрональные потенциалы мезенхимных стволовых клеток. Что касается способности МСК дифференцироваться в астроциты, в литературе нет единого мнения. Есть данные, что после аллотрансплантации МСК мышей в головной мозг новорожденных животных пересаженные клетки начинают экспрессировать селективный астроцитарный маркер – GFAP и имеют морфологическое сходство с астроцитами (Kopen et al., 1999; Deng et al., 2006). Противоположные результаты были получены Wehner et al. (2003), которые установили, что после пересадки МСК костного мозга в ишемизированный мозг, они не подвергаются дифференцировке в астроциты. То же было показано авторами в культуре (Wehner et al., 2003).

### *Дифференцировка МСК в шванновские клетки*

Трансплантация ШК в поврежденный нерв или конduit, соединяющий проксимальный и дистальный сегменты нерва, способствует регенерации аксонов (Radtke et al., 2005; Hood et al., 2009), однако получение достаточного количества ШК затруднено из-за низкой пролиферативной активности этих клеток *in vitro* и малой доступности донорского материала. В связи с этим в качестве предшественника ШК многие исследователи рассматривают МСК, поскольку в определенных условиях культивирования МСК способны дифференцироваться в этом направлении (Yang et al., 2008; Brohlin et al., 2009).

Вопрос о возможности дифференцировки экзогенных МСК в ШК после их трансплантации в нерв, кондуит или спинной мозг, остается дискуссионным. В ряде работ показано, что экзогенные МСК могут дифференцироваться в ШК в условиях *in vivo* (Akiyama et al., 2002; Cuevas et al., 2002; Chen et al., 2006; Yang et al., 2011; Frattini et al., 2012). Chen et al. (2006) пересаживали МСК, полученные из костного мозга крыс, в силиконовый кондуит, соединяющий сегменты перерезанного седалищного нерва крысы. Перед трансплантацией МСК маркировали с помощью Hoechst 33342, флуоресцентного ядерного красителя, который широко используется для мечения живых клеток. Установлено, что при применении небольших концентраций этого красителя, он не нарушает пролиферацию и дифференцировку меченых клеток и не вызывает повреждения их ДНК (Schendzielorz et al., 2016). Было показано, что уже через четыре недели после операции некоторые из пересаженных клеток превращались в клетки, подобные ШК. Эти клетки были иммунопозитивны к белку S100, который считается селективным маркером нейролеммоцитов. Авторы попытались на продольных срезах через регенерирующий нерв продемонстрировать ремиелинизацию аксонов пересаженными клетками. Однако приведенные ими микрофотографии с невысоким увеличением позволяют усомниться в факте ремиелинизации. А отмеченное наличие в цитоплазме пересаженных клеток только одного маркера ШК – белка S100, недостаточно для утверждения, что клетки дифференцируются в ШК. По-видимому, в связи с этим авторы называют их не ШК, а “подобными” ШК (“schwann cell-like cells”). Более убедительные доказательства такой дифференцировки МСК были получены в работах, где использовался не один, а несколько маркеров ШК (Orbay et al., 2012).

Первое исследование, в котором установлено, что МСК, которые перед трансплантацией подвергались предифференцировке в ШК, стимулируют регенерацию поврежденного нерва, было проведено Dezawa et al. (2001). Для индукции дифференцировки МСК в ШК авторы использовали ряд биологически активных веществ:  $\beta$ -меркаптоэтанол, ретиноевую кислоту, форсколин, основной фактор роста фибробластов (bFGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и глиальный ростовой фактор-2 (GGF-2) или нейрорегулин-1 $\beta$ . Такие клетки выживали в течение 3 недель в условиях пересадки в искусственный кондуит, соединяющий проксимальный и дистальный концы перерезанного седалищного нерва крысы и экспрессировали маркеры нейролеммоцитов. Позднее было показано, что полученные таким способом клетки способны улучшать регенерацию в ПНС, непосредственно интегрируясь с тканями реципиента и участвуя в ремиелинизации аксонов

в течение 6 мес наблюдений (Mimura et al., 2004). Другие авторы похожий “коктейль” из трофических факторов применяли для индукции дифференцировки в ШК МСК, полученные из пупочного канатика крыс (Mahay et al., 2008; Brohlin et al., 2009).

Формирование у МСК фенотипа нейролеммоцитов происходит при сокультивировании мезенхимных стволовых клеток с нейронами чувствительного ганглия заднего корешка (Ravasi et al., 2013). Ravasi et al. культивировали клетки чувствительных ганглиев заднего корешка эмбрионов крысы E15 совместно с МСК, полученными из костного мозга половозрелых крыс той же линии. С помощью иммуногистохимической реакции на GFAP и белок S100 было доказано, что МСК дифференцировались в глиальном направлении. Выбор этих двух маркеров неслучаен. Считается, что разные популяции нейролеммоцитов периферических нервных проводников экспрессируют разные маркеры. Для популяции миелинизирующих ШК характерен белок S100, а немиелинизирующие клетки экспрессируют GFAP.

В 2011 году эксперимент Dezawa et al. (2001) был повторен канадскими исследователями Ladak et al. (2011). МСК костного мозга крыс Спрег-Доули помещали в биodeградируемый коллагеновый кондуит перерезанного седалищного нерва животных той же линии. Предварительно в условиях *in vitro*, добавляя в питательную среду трофические факторы и проведя сокультивирование мезенхимных стволовых клеток с клетками ганглия, авторам удалось индуцировать дифференцировку МСК в шванновские клетки. Это было доказано с помощью применения нескольких маркеров: GFAP, S100, NGF-R (рецептор нейротрофинов). Трансплантация таких клеток в кондуит, действительно, способствовала восстановлению нерва. Однако сравнительное исследование восстановления нервного ствола в условиях имплантации кондуита и в условиях трансплантации сегмента аутологичного нерва показало, что репаративные процессы при использовании пересадки сегмента аутологичного нерва проходят лучше и быстрее. Подробный анализ работы Ladak et al. дают Keilhoff и Fansa (2011), подчеркивая достоинства и недостатки предложенного подхода восстановления поврежденных нервных проводников. Особое внимание они уделяют вопросу о судьбе пересаженных клеток. Авторы отмечают, что нет ясности, как поведут себя СК после трансплантации в несвойственное для них микроокружение. Как и Ladak et al., они предостерегают от негативных последствий, которые может вызвать трансплантация МСК, если их применять без предварительной дифференцировки.

В ряде работ проанализированы молекулярные процессы, происходящее в МСК во время

процедуры их индукции в ШК (Matsuse et al., 2010). Исследуя экспрессию генов, авторы показали, что UC-MSCs изначально слабо экспрессируют Sox10 и Krox20 (транскрипционные факторы, свойственные нейрогенным предшественникам). Стимуляция UC-MSCs с  $\beta$ -меркаптоэтанолом в течение 24 ч существенно активизирует экспрессию Krox20, однако маркеры ШК: P0 и S100, при этом еще отсутствуют. Дальнейшее стимулирование клеток с применением ретиноевой кислоты приводило к увеличению Sox10. После воздействия смеси факторов bFGF, форсколина, PDGF и нейрегулина, UC-MSCs начинали экспрессировать S-100B и P0. Выбор биологически активных веществ, которые выступали в качестве индукторов дифференцировки ШК из МСК, неслучаен. Выбраны те факторы, которые контролируют нейрональное направление дифференцировки предшественников в онтогенезе и регулируют дифференциацию ШК из клеток-предшественников нервного гребня. Например, ретиноевая кислота является морфогеном в период развития клеток-предшественников в нейрональном направлении в эмбриогенезе. А нейрорегулин (глиальный фактор роста-2), избирательно индуцирует шванновские клетки из клеток нервного гребня и способствует выживанию и пролиферации их предшественников (Mirsky, Jessen, 1999).

Протокол индукции дифференцировки МСК в направлении ШК, предложенный Dezawa et al. (2001), был успешно применен другими авторами для ADSCs (Kingham et al., 2007). Они получали шванновские клетки, обрабатывая ADSCs  $\beta$ -меркаптоэтанолом и ретиноевой кислотой, затем смесью из bFGF, PDGF, форсколина и GGF-2. Было показано, что такие клетки оказывают стимулирующее влияние на рост аксонов нерва реципиента при их введении в фибриновый кондукт, соединяющий проксимальный и дистальный сегменты поврежденного нерва крысы.

Этот же метод индукции дифференцировки МСК человека в направлении ШК применили Matsuse et al. (2010). Показано, что помеченные зеленым флуоресцентным белком UC-MSCs человека после пересадки в поврежденный нерв дифференцируются в нейролеммоциты и участвуют в процессе ремиелинизации регенерирующих аксонов (Matsuse et al., 2010). Дифференцируясь в ШК, UC-MSCs приобретали характерный для нейролеммоцитов фенотип: содержали белки S100, P0, P75, O4 и GFAP. Кроме того, было установлено, что такие UC-MSCs вырабатывают NGF и BDNF.

Показано, что МСК из периферической крови крыс Спрег-Доули могут быть индуцированы в направлении дифференцировки в ШК путем последовательной обработки  $\beta$ -меркаптоэтанолом, ретиноевой кислотой, форсколином, bFGF и PDGF (Pan et al., 2017). Применив специфиче-

ские для нейролеммоцитов маркеры (S100, P75NTR, CNPase), а также маркеры к вырабатываемым им белкам (NGF, NT-3, c-Fos, Krox20), авторы доказали, что МСК дифференцировались в ШК и стимулировали регенерацию поврежденного нерва.

В одном из последних исследований показано, что при определенных условиях культивирования (с добавлением в среду таких ростовых факторов, как FGF, эпидермальный фактор роста (EGF) и др.) МСК человека, полученные из небных миндалин, способны дифференцироваться в шванновские клетки (Jung et al., 2016). Такие клетки участвовали в миелинизации отростков чувствительных нейронов при со-культивировании этих клеток. Кроме того, после трансплантации их в поврежденный периферический нерв у мышей, наблюдалась стимуляция восстановительных процессов.

Таким образом, показано, что клеточная терапия поврежденных нервных стволов с применением ШК может быть перспективным направлением в разработке способов стимуляции регенерации нерва. Однако получение ШК путем направленной дифференцировки МСК требует дальнейших фундаментальных исследований. Учитывая, что МСК в настоящее время выделяются из разных источников и представляют собой гетерогенную популяцию (Паюшина, Домарацкая, 2015; Крылова и др., 2017), для их дифференцировки необходимы различные условия и индукторы. Кроме того, для исключения негативных последствий такой терапии необходимо получить суспензию клеток, обладающих свойствами ШК и не поддающихся дедифференцировке.

### СПОСОБНОСТЬ МСК ДИФФЕРЕНЦИРОВАТЬСЯ В КЛЕТКИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

Вопрос о влиянии МСК на развитие кровеносных сосудов в настоящее время наиболее изучаемый и обсуждаемый. Ангиогенная активность экзогенных МСК продемонстрирована разными авторами с использованием различных экспериментальных моделей. В экспериментах по трансплантации МСК в ишемизированные ткани сердца, головного мозга, печени, скелетной мышцы и др. показано, что присутствие МСК вызывает в тканях реципиента стимуляцию ангиогенеза (Yoon et al., 2005; Горкун, 2012; Соколова и др., 2012, 2014; Макаревич и др., 2015; Ефименко и др., 2015; Соколова, Польшцев, 2017). Ангиогенная активность отмечена для кондиционированной МСК среды (Ефименко и др., 2012; Сагарадзе и др., 2015). Это связано с тем, что культивируемые МСК вырабатывают такие факторы роста, как FGF2, фактор роста эндотелия сосудов, плацентарный фактор роста, фактор роста гепатоцитов, ангиопоэтин-1, ангиогенин и др. На секрецию этих ан-

гиогенных факторов влияет микроокружение. Так, в зависимости от состава культуральной среды меняется концентрация вырабатываемых биологически активных веществ (Сагарадзе и др., 2015). Установлено, что с возрастом ангиогенная активность МСК снижается (Ефименко и др., 2012).

Вопрос о возможности дифференцировки МСК в клетки, формирующие сосудистую стенку (эндотелиоциты, перициты, гладкомышечные клетки (ГМК)), дискуссионен. Учитывая большую значимость кровоснабжения для регенераторных процессов в нерве, следует подробнее охарактеризовать морфофункциональные особенности этих клеток. Эндотелий – важнейший структурный компонент сосудистой стенки. В мозге и нерве эндотелий является основным компонентом гемато-энцефалического и гемато-неврального барьеров. Наряду с регуляцией транспорта веществ и клеток через сосудистую стенку, гемостатической и вазодилаторной функциями, важной функцией эндотелиальных клеток считается их участие в процессах развития кровеносных сосудов (Ribatti et al., 2015; Иванов и др., 2016; Васильев и др., 2017; Черток и др., 2017). Они принимают участие как в васкулогенезе (формировании нового сосуда из отдельных эндотелиальных предшественников (ЭП)), так и в ангиогенезе (образовании новых сосудов из уже существующих также с участием клеток-предшественников). Различают эмбриональный и постнатальный ангиогенез, при котором происходят дифференцировка и миграция эндотелиоцитов, их пролиферация и тубулогенез (Иванов и др., 2016). Выделяют физиологический и патологический ангиогенез (Simon-Assman et al., 2011; Васильев и др., 2017). Эндотелий в настоящее время активно изучается как гистологами и молекулярными биологами, так и патологами, занимающимися механизмами развития таких заболеваний как атеросклероз, ишемия сердца, гипоксия головного мозга и др. (Хавинсон и др., 2014; Макаревич и др., 2015; Соколова, Полынцев, 2017). Разные субпопуляции ЭП исследуются *in vitro* при 2D и 3D культивировании (Горкун, 2012; Повещенко и др., 2012; Сабурова и др., 2013). Показано, что выделенные из костного мозга или из периферической крови ЭП после их трансплантации в поврежденные органы (например, ишемизированную сердечную мышцу или печень) способствуют восстановлению кровоснабжения тканей реципиента и улучшению репаративных процессов в них (Taniguchi et al., 2006; Jujo K. et al., 2008; Kim H. et al., 2010; Chong J.J., 2012). Так как получение ЭП для применения в клинике ограничено (их количество в крови невелико), ведется активный поиск получения ЭП из мезенхимных стволовых клеток (Сабурова и др., 2013).

Потенциальная возможность дифференцировки МСК человека, полученных из костного мозга

или пупочного канатика, в эндотелиоподобные клетки доказана в экспериментах, выполненных на 2D- и 3D-культурах (Yoon et al., 2005; Сабурова и др. 2013). Индуктором такой дифференцировки является VEGF (Oswald et al., 2004; Sasaki et al., 2008; Сабурова и др., 2013). Показано, что в культуре UC-MSCs обладают большим дифференцировочным потенциалом в направлении эндотелиоцитов, чем МСК костного мозга (Chen et al., 2009). Установлено, что способность МСК дифференцироваться в эндотелиальные клетки *in vitro* сохраняется и в условиях гипоксии (Li P. et al., 2013).

Что касается экспериментальных исследований на моделях *in vivo*, большинство из них выполнены с использованием МСК, полученных из костного мозга или жировой ткани. Установлено, что сингенная трансплантация в неокортекс половозрелых и старых крыс МСК костного мозга приводит к увеличению плотности кровеносных сосудов в мягкой мозговой оболочке и в самом мозге (Дворецкий и др., 2012; Соколова и др., 2012, 2014; Соколова, Полынцев, 2017). Однако судьба пересаженных МСК в этих работах не прослеживается. Имеются работы, в которых продемонстрировано, что часть экзогенных МСК после пересадки в такие органы, как сердце (Yoon et al., 2005), кожу (Sasaki et al., 2008), печень (Ельчанинов и др., 2017) или периферический нерв (Lasso et al., 2015) дифференцируются в эндотелиальные клетки. При введении МСК в ишемизированную скелетную мышцу такой дифференцировки не наблюдается (Арутюнян, 2017).

Yoon et al. (2005) изучали влияние ксенотрансплантации МСК костного мозга человека на репаративные процессы в миокарде у крыс. Для этого была использована экспериментальная модель острого инфаркта миокарда. Трансплантированные МСК были предварительно помечены карбоцианиновым красителем DiI. Установлено, что клетки выживают в течение четырех недель после пересадки. Применение иммуногистохимического маркирования показало, что часть DiI-меченых клеток содержала альфа-актин, маркер ГМК. Последние располагались в стенках артерий и артериол. Колокализация двух маркеров: DiI и саркомерного актина – свидетельствовала о том, что часть пересаженных клеток дифференцируется в кардиомиоциты. Третья часть МСК подверглась дифференцировке в эндотелиальные клетки, содержащие селективные маркеры эндотелиоцитов – фактор Виллебранда и CD31. Аналогичные результаты были получены с применением UC-MSCs (Zhang et al., 2013).

Sasaki et al. (2008) установили благоприятное влияние экзогенных МСК на заживление кожной раны у мышей. МСК для инъекции получали из костного мозга трансгенных мышей, экспрессирующих зеленый флуоресцентный белок GFP.

Такие МСК дифференцировались в разные типы клеток: кератиноциты, эндотелиальные клетки и перициты. Дифференцировка GFP-содержащих МСК в эндотелиоциты была доказана с помощью иммуногистохимического выявления в них иммуногистохимического маркера эндотелия CD31.

В более поздних работах показано, что для формирования эндотелиоцитов из экзогенных МСК необходимо проводить их предварительную предифференцировку *in vitro*. Установлено, что такую дифференцировку МСК можно индуцировать, регулируя физиологическое напряжение сдвига (shear stress) (Dan et al., 2015). Показано, что гемодинамическое напряжение сдвига важно для поддержания фенотипа, ориентации, метаболической активности и гомеостаза сосудистого эндотелия (Davies, 2009; Dan et al., 2015). Был разработан протокол, основанный как на физическом, так и на химическом (влияние VEGF) стимулировании ADSCs человека к дифференцировке в направлении эндотелиоцитов (Colazzo et al., 2014).

Следует отметить, что в последние годы большинство работ, в которых для стимуляции ангиогенеза используются МСК, выполнено с использованием клеток, полученных из жировой клетчатки. Для клинических разработок выделяется так называемая стромально-васкулярная фракция клеток, содержащая не только МСК, но и другие клетки, включая, ЭП (Салафутдинов и др., 2012; Галлямов и др., 2015).

Помимо эндотелиоцитов в стенках кровеносных сосудов имеются еще два типа клеток, в которые предположительно могут дифференцироваться МСК после их введения в ткани реципиента. Это перициты и ГМК. Считается, что их функция в ангиогенезе – стабилизация вновь образованных сосудов (Carmiliet, Jain, 2011).

Гладкомышечные клетки располагаются в средней оболочке сосуда. Маркерами ГМК являются специфические белки: гладкомышечный актин (SMA), цитоскелетный белок гладкомышечных клеток с молекулярным весом 22 кДа (SM22 $\alpha$ ), белки семейства кальпонина, тяжелый кальдесмон (H-caldesmon) и др. (Dan et al., 2015). Поиск источника ГМК, который может быть использован для клеточной терапии, обусловлен необходимостью создания инженерных конструкций для замены сосудистых трансплантатов, которые применяются, например, при операциях по шунтированию ишемизированного сердца. Способность МСК дифференцироваться в мышечные клетки отмечена ранее многими авторами (Wakitani et al., 1995; Prockop et al., 1997; Liechty et al., 2000).

Считается, что механические воздействия могут служить индукторами такой дифференцировки. Показано, что соотношение двух гемодинамических сил: напряжения сдвига и циклической деформации, определяет дифференциров-

ку МСК в направлении либо эндотелия, либо ГМК (Dan et al., 2015).

Показано также, что для дифференцировки МСК в направлении эндотелиоцитов необходим ростовой фактор VEGF, а для дифференцировки в ГМК – трансформирующий фактор роста  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) или PDGF (Oswald et al., 2004; Dan et al., 2015). Китайскими исследователям Zhao et al. (2010) удалось с помощью ростовых факторов получить индуцированные из МСК овцы эндотелиоциты и ГМК. Затем авторы метили их флуоресцентным красителем PKH26 и трансплантировали в биологический скаффолд, изготовленный из артериального сосуда, лишенного клеток. Последний трансплантировали в артерии тех же овец, у которых брали костный мозг при получении МСК. Через 2 месяца после операции анализ трансплантатов показал, что они состоят из эндотелия, ГМК, коллагена и эластина и имеют три характерные оболочки. Часть эндотелиоцитов и ГМК содержали метку, то есть являлись экзогенными клетками. Правда, в последующие сроки наблюдений число таких клеток снижалось, а через 5 мес. меченые клетки уже не встречались в трансплантате. По-видимому, они дегенерировали.

Перициты – отросчатые клетки сосудистой стенки, располагающиеся между листками базальной мембраны непосредственно под эндотелием микрососудов. Их функция заключается в стабилизации сосудов и регуляции кровотока. Они находятся в тесных взаимоотношениях с эндотелиальными клетками. Последние регулируют дифференцировку перицитов из предшественников и секретируют активирующие перициты факторы, например, VEGF, ангиопоэтин и другие. Перициты в свою очередь способствуют созреванию эндотелиоцитов и вместе с ними принимают участие в ангиогенезе (Ribatti et al., 2011). В настоящее время считается, что перициты представляют собой особую популяцию стволовых клеток мезенхимального происхождения и обладают мультипотентностью (Montiel-Eulefi et al., 2012; Paul et al., 2012; Банин, Костяева, 2015; Арутюнян, Костяева, 2016). В литературе имеются данные о том, что после введения МСК костного мозга мышей в хвостовую вену мышей-реципиентов с кожной раной, пересаженные клетки мигрируют в область повреждения и дифференцируются в эндотелиоциты и перициты (Sasaki et al., 2008). Для идентификации перицитов авторы использовали маркер альфа-актин. Как известно, альфа-актин является также маркером ГМК. Авторы отнесли выявленные клетки к перицитам, главным образом, на основании их локализации в стенке капилляра. Для большей убедительности, на наш взгляд, необходимо использовать комплекс маркеров, обладающих большей специфичностью. К маркерам перицитов относятся немышечный миозин, тропомиозин, десмин, NG2 протеогликан и др. (Ribatti

et al., 2011). При трансплантации МСК костного мозга в поврежденный периферический нерв крысы было показано, что большая часть предварительно помеченных бромдезоксифлуоридом (BrdU) МСК локализуется в оболочках нервного ствола (Петрова и др., 2017б). В эпинеуральной оболочке большинство пересаженных BrdU<sup>+</sup> клеток располагается вблизи кровеносных сосудов, некоторые — непосредственно под эндотелием. Это свидетельствует о возможной дифференцировке МСК в перициты. Однако для доказательства этого необходимы дальнейшие исследования с использованием двойного иммуногистохимического маркирования клеток.

Таким образом, показано, что экзогенные МСК могут участвовать в формировании новообразованных кровеносных сосудов в тканях реципиента. Можно ожидать их дифференцировку в гладкомышечные клетки, перициты и фибробласты. Что же касается их участия в формировании эндотелиальной выстилки сосуда, то этот вопрос до конца не ясен. Решение этого вопроса важно не только для практического применения МСК, но и для теоретического понимания их гистогенетических потенциалов.

#### ИЗМЕНЕНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ЭКЗОГЕННЫХ МСК ПОСЛЕ ПЕРЕСАДКИ В ПОВРЕЖДЕННЫЙ НЕРВ

Одним из характерных свойств МСК является их способность к миграции. Это подтверждено на разных моделях, в том числе в экспериментах по использованию МСК для стимуляции регенерирующих нервных проводников. МСК, полученные из жировой ткани человека, вводили в хвостовую вену мышам, которым предварительно передавливали седалищные нервы (Marconi et al., 2012). Через 14–35 сут МСК обнаруживались в области поврежденного нерва. Имеются данные, что после введения в поврежденный нерв крысы некоторая часть пересаженных МСК может локализоваться не только в толще нервного ствола, но и в эпинеуральной оболочке (Zhang et al., 2004; Петрова и др., 2014, 2017). В состав эпинеурии входят кровеносные сосуды, жировая клетчатка, коллагеновые волокна и другие элементы соединительной ткани. Показано, что при субэпинеуральной аллотрансплантации помеченных бромдезоксифлуоридом МСК костного мозга крыс Вистар-Киото в седалищный нерв, через одни сутки после операции они, действительно, определяются в толще нервного ствола между нервными волокнами, а через несколько дней — в наружных оболочках, окружающих нерв (Петрова и др., 2014, 2017б). Предположительно они мигрируют из толщи нервного ствола в наружные соединительнотканые оболочки по кровеносным сосудам поврежденного нерва.

Установлено, что часть МСК из костного мозга после аллотрансплантации в поврежденный нерв крысы обнаруживается в перинеуральной оболочке нервного ствола (Петрова и др., 2017а). Для этой соединительнотканной оболочки характерно содержание большого количества белков экстрацеллюлярного матрикса (ламинаина, фибронектина, коллагена), которые могут способствовать выживанию экзогенных клеток, стимулировать их деление и дифференцировку. Дифференцируются ли при этом пересаженные МСК в клетки перинеурии неясно. Есть данные, что после пересадки в поврежденный нерв часть МСК, мигрируя в свойственную для них нишу (соединительную ткань эпинеуральной оболочки нерва реципиента), реализует свои потенциалы и дифференцируются в жировые клетки (Петрова и др., 2017б).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем обзоре обобщены результаты исследований, касающихся дифференцировочного потенциала МСК после их пересадки в поврежденные нервные проводники или кондуиты, соединяющие проксимальный и дистальный отделы перерезанного нерва. Анализ литературных данных показал, что вопрос о судьбе стволовых клеток, помещенных в условия несвойственного для них микроокружения, малоизучен. По-видимому, это связано с тем, что применение МСК в качестве клеточной терапии для стимуляции репаративных процессов в поврежденных тканях связывают, главным образом, с их паракриной функцией. Вырабатываемый ими широкий спектр биологически активных веществ оказывает влияние на эндогенные клетки, и большинство исследователей уделяют основное внимание тому эффекту, который производят МСК на ткани реципиента, а не характеристике клеток после пересадки. Однако вопрос о судьбе МСК после введения в поврежденные ткани требует тщательного исследования: во-первых, для того чтобы исключить негативные последствия применения клеточной терапии; во-вторых, для получения новых знаний о потенциалах МСК, представляющих интерес для фундаментальной биологии. Несмотря на то, что исследования по разработке клеточных технологий для восстановления периферического нерва ведутся много лет, по-прежнему остается неясным, как долго могут сохранять жизнеспособность и функционировать пересаженные клетки, в том числе подвергнутые предварительной дифференцировке *in vitro*. Неясно, каковы возможности дифференцировки экзогенных МСК, полученных из разных источников, как меняется паракриная функция МСК в случае их дифференцировки в неканонических направлениях и др. Все эти вопросы представляют интерес как для фундаментальной, так и для практической медицины, и требуют

дальнейшего исследования с использованием современных морфологических и молекулярно-генетических подходов. Их решение будет способствовать выяснению механизмов влияния МСК на репаративные процессы в нерве.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Арутюнян И.В.* Ангиогенные свойства мультипотентных стромальных клеток пупочного канатика: автореферат дис.... кандидата биол. наук. Москва: ФГБНУ НИИ морфологии человека, 2017. 25 с.
- Арутюнян Г.А., Костяева М.Г.* Мобилизация перицитов при воспалении и регенерации соединительной ткани // Морфология. 2016. Т. № 3. С. 20.
- Банин В.В., Костяева М.Г.* Ангиогенез как механизм реализации функций мезенхимальных стволовых клеток // Журнал анатомии и гистопатологии. 2015. Т. 4. № 3. С. 25.
- Васильев И.С., Васильев С.А., Абушкин И.А. и др.* Ангиогенез (литературный обзор) // Человек. Спорт. Медицина. 2017. Т. 17. №1. С. 36–45.
- Галлямов А.Р., Масгутов Р.Ф., Ханнанова И.Г. и др.* Хирургическое лечение периферических нервов верхней конечности с использованием аутоклеток стромальной васкулярной фракции // Практическая медицина. 2015. № 4–1. С. 46–48.
- Горкун А.Л.* Изучение индуцированного васкулогенеза в 3D культуре мультипотентных мезенхимных стромальных клеток пупочного канатика: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Москва: НИИ общей патологии и патофизиологии, 2012. 25 с.
- Дворецкий Д.П., Соколова И.Б., Сергеев И.В., Билибина А.А.* Влияние интрацеребральной трансплантации мезенхимальных стволовых клеток на плотность микрососудистой сети пиальной оболочки коры головного мозга крыс // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2012. Т. 98. № 4. С. 525–534.
- Ельчанинов А.В., Фатхудинов Т.Х., Арутюнян И.В., Макаров А.В., Лохонина А.В., Еремина И.З., Бичерова И.А., Большакова Г.Б.* Направления дифференцировки аллогенных мультипотентных стромальных клеток в регенерирующей печени // Журнал анатомии и гистопатологии. 2017. Т. 6. № 4. С. 15–20.
- Ефименко А.Ю., Ткачук В.А., Парфёнова Е.В.* Трансплантация клеточных пластов из мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани эффективно индуцирует ангиогенез в ишемизированных скелетных мышцах // Гены и клетки. 2015. Т. 10. № 3. С. 68–77.
- Ефименко А.Ю., Джояшвили Н.А., Калинина Н.И. и др.* Изменения ангиогенных свойств ММСК жировой ткани с возрастом у больных ишемической болезнью сердца // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2012. Т. 7. № 4. С. 73–82.
- Земелько В.И., Гринчук Т.М., Домнина А.П. и др.* Мультипотентные мезенхимные стволовые клетки десквамированного эндометрия. выделение, характеристика и использование в качестве фидерного слоя для культивирования эмбриональных стволовых линий человека // Цитология. 2011. Т. 53. № 12. С. 919–929.
- Земелько В.И., Кожухарова И.В., Ковалева З.В. и др.* Анализ секреции нейротрофического фактора мозга в мезенхимных стволовых клетках человека, выделенных из костного мозга, эндометрия и жировой ткани // Цитология. 2014. Т. 56. № 3. С. 204–211.
- Иванов А.Н., Пучиньян Д.М., Норкин И.А.* Роль эндотелиальных клеток в ангиогенезе // Успехи современной биологии. 2016. Т. 136. № 5. С. 491–506.
- Калинина Н.И., Сысоева В.Ю., Рубина К.А. и др.* Мезенхимальные стволовые клетки в процессах роста и репарации тканей // Acta naturae. 2011. Т. 3. № 4. С. 32–39.
- Карагулур М.Н., Макаревич П.И., Шевченко Е.К. и др.* Современные подходы к регенерации периферических нервов: перспективы генной и клеточной терапии // Гены и клетки, 2017. Т. 12. № 1. С. 6–14.
- Колос Е.А., Григорьев И.П., Коржевский Д.Э.* Маркер синаптических контактов - синаптофизин // Морфология. 2015. Т. 147. № 1. С. 78–82.
- Крылова Т.А., Кольцова А.М., Мусорина А.С. и др.* Характеристика двух линий мезенхимных стволовых клеток, полученных из Вартонова студня пупочного канатика человека // Цитология. 2017. Т. 59. № 5. С. 315–327.
- Макаревич П.И., Болдырева М.А., Дергилёв К.В. и др.* Трансплантация клеточных пластов из мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани эффективно индуцирует ангиогенез в ишемизированных скелетных мышцах // Гены и клетки. 2015. Т. 10. № 3. С. 68–77.
- Николаев С.И., Галлямов А.Р., Челышев Ю.А.* Локальная доставка генов VEGF и FGF2, стимулирующая регенерацию нерва // Астраханский медицинский журнал. 2013. Т. 8. № 1. С. 170–174.
- Ноздрачев А.Д., Чумасов Е.И.* Периферическая нервная система. СПб.: Наука, 1990. 281 с.
- Паюшина О.В.* Локализация и функции мезенхимных стромальных клеток *in vivo* // Журнал общей биологии. 2015. № 2. С. 161–172.
- Паюшина О.В., Домарацкая Е.И.* 2015. Гетерогенность и возможная структура популяции мезенхимных стромальных клеток. Цитология. 57 (1) : 31–38
- Петрова Д.Ю., Подгайский В.Н., Черевко Т.В. и др.* Метод хирургического лечения пациентов с повреждением периферических нервов на основе комбинированного графта с инсталляцией аутологичных мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани – пилотный эксперимент // Хирургия. Восточная Европа. 2015. Т. 4. № 16. С. 39–51.
- Петрова Е.С.* Применение стволовых клеток для стимуляции регенерации поврежденного нерва // Цитология. 2012. Т. 54. № 7. С. 525–540.
- Петрова Е.С., Исаева Е.Н., Коржевский Д.Э.* Трансплантация мультипотентных стромальных клеток костного мозга крысы в поврежденный седалищный нерв // В сборнике: Актуальные проблемы морфологии: эмбриональный и репаративный гистогенез, филогистогенез. Под ред. Э.И. Вальковича и А.В. Дробленкова. СПб: Изд-во СПбГПМУ, 2014. С. 110–113.
- Петрова Е.С., Исаева Е.Н., Колос Е.А.* Экзогенные МСК в периневррии нерва реципиента (экспери-

- ментальное исследование) // *Материалы XXIII съезда Физиологического общества имени И.П. Павлова*. – Воронеж: Издательство “ИСТОКИ”, 2017а. С. 2375–2377.
- Петрова Е.С., Исаева Е.Н., Коржевский Д.Э.* Возможные пути дифференцировки мезенхимных стволовых клеток костного мозга крысы после их пересадки в регенерирующий нерв // *Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии: Сборник тезисов VII Всероссийского симпозиума с международным участием*. Астрахань: Издательство Астраханского гос. мед. университета. 2017б. С. 97–99.
- Повещенко О.В., Повещенко А.Ф., Коненков В.И.* Физиологические и цитологические основы клеточной регуляции ангиогенеза // *Успехи физиологических наук*. 2012. Т. 43. № 3. С. 8–61.
- Сабурина И.Н., Горкун А.А., Зурина И.М. и др.* Изучение ангиогенного потенциала мультипотентных мезенхимных стромальных клеток человека // *Патогенез*. 2013. Т. 11. № 1. С. 59–62.
- Сагарадзе Г.Д., Григорьева О.А., Ефименко А.Ю. и др.* Терапевтический потенциал секреторных компонентов мезенхимных стромальных клеток человека: проблема стандартизации // *Биомедицинская химия*. 2015. Т. 61. № 6. С. 750–759.
- Салафутдинов И.И., Масгутов Р.Ф., Богов А.А. и др.* Терапевтический потенциал клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани при регенерации дефектов периферических нервов // *Стволовые клетки и регенеративная медицина* / Под ред В.А. Ткачука. М.: МАКС-Пресс, 2012. С. 70–71.
- Соколова И.Б., Анисимов С.В., Пузанов М.В. и др.* Влияние возраста доноров мезенхимных стволовых клеток на плотность микрососудистой сети коры головного мозга старых крыс-реципиентов трансплантации // *Успехи геронтологии*. 2014. Т. 27. № 3. С. 447–451.
- Соколова И.Б., Польшцев Д.Г.* Эффективность применения мезенхимных стволовых клеток для улучшения микроциркуляции в коре головного мозга спонтанно гипертензивных крыс // *Цитология*. 2017. Т. 59. № 4. С. 279–284.
- Соколова И.Б., Сергеев И.В., Анисимов С.В. и др.* Влияние трансплантации мезенхимальных стволовых клеток на плотность микрососудистой сети пиальной оболочки коры головного мозга крыс разного возраста // *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2012. № 4. С. 205–209.
- Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Елашкина Е.В. и др.* Молекулярные аспекты антиатеросклеротического действия коротких пептидов // *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2014. № 3. С. 185–189.
- Чельшев Ю.А.* Регенерация в нервной системе. Руководство по гистологии / Под ред. Данилова Р.К. СПб.: СпецЛит, 2011. Т. 1. С. 656–665.
- Черток В.М., Черток А.Г., Зенкина В.Г.* Эндотелиозависимая регуляция ангиогенеза // *Цитология*. 2017. Т. 59. № 4. С. 243–258.
- Щаницын И.Н., Иванов А.Н., Бажанов С.П. и др.* Стимуляция регенерации периферического нерва: современное состояние, проблемы и перспективы // *Успехи физиологических наук*. 2017. Т. 48. № 3. С. 92–112.
- Akiyama Y., Radtke C., Kocsis J.D.* Remyelination of the rat spinal cord by transplantation of identified bone marrow stromal cells // *J. Neurosci*. 2002. V. 22. № 15. P. 6623–6630.
- Anzalone R., Lo Iacono M., Loria T. et al.* Wharton’s jelly mesenchymal stem cells as candidates for beta cells regeneration: extending the differentiative and immunomodulatory benefits of adult mesenchymal stem cells for the treatment of type 1 diabetes // *Stem Cell Rev*. 2011. V. 7. № 2. P. 342–363.
- Armati P.J.* *The Biology of Schwann Cells*. Cambridge University Press. 2007. 249 p.
- Baal N., Widmer-Teske R., McKinnon T. et al.* *In vitro* spheroid model of placental vasculogenesis: does it work? // *Lab Invest*. 2009. V. 89. № 2. P. 152–163.
- Barry F.P., Murphy J.M.* Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization // *Int. J. Biochem. Cell. Biol*. 2004. V. 4. P. 568–584.
- Braga-Silva J., Gehlen D., Padoin A.V. et al.* Can local supply of bone marrow mononuclear cells improve the outcome from late tubular repair of human median and ulnar nerves? // *J. Hand Surg. Eur. Vol*. 2008. V. 33. № 4. P. 488–493.
- Brohlin M., Mahay D., Novikov L.N., et al.* Characterisation of human mesenchymal stem cells following differentiation into Schwann cell-like cells // *Neurosci. Res*. 2009. V. 64. P. 41–49.
- Brück W.* The role of macrophages in Wallerian degeneration // *Brain Pathol*. 1997. V. 7. № 2. P. 741–752.
- Bunge M.B., Wood P.M., Tynan L.B. et al.* Perineurium originates from fibroblasts: demonstration *in vitro* with a retroviral marker // *Science*. 1989. V. 243. № 4888. P. 229–231.
- Cao S., Wei X., Li H. et al.* Comparative Study on the Differentiation of Mesenchymal Stem Cells Between Fetal and Postnatal Rat Spinal Cord Niche // *Cell Transplant*. 2016. V. 25. № 6. P. 1115–1130.
- Caplan A.I.* Mesenchymal stem cells // *J. Orthop. Res*. 1991. V. 9. № 5. P. 641–650.
- Carmeliet P., Jain R.K.* Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis // *Nature*. 2011. V. 473. № 7347. P. 298–307.
- Chen X., Wang X.D., Chen G. et al.* Study of *in vivo* differentiation of rat bone marrow stromal cells into schwann cell-like cells // *Microsurgery*. 2006. V. 26. № 2. P. 111–115.
- Chen Z.L., Yu W.M., Strickland S.* Peripheral regeneration // *Annu Rev. Neurosci*. 2007. V. 30. P. 209–233.
- Chen D., Hao H., Tong C. et al.* Transdifferentiation of Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Into Epidermal-Like Cells by the Mimicking Skin Microenvironment // *Int. J. Low. Extrem. Wounds*. 2015. V. 14. № 2. P. 136–145.
- Chen M.Y., Lie P.C., Li Z.L., Wei X.* Endothelial differentiation of Wharton’s jelly-derived mesenchymal stem cells incomparably with bone marrow-derived mesenchymal stem cells // *Exp. Hematol*. 2009. V. 37. № 5. P. 629–640.

- Chimutengwende-Gordon M., Khan W.* Recent advances and developments in neural repair and regeneration for hand surgery. // *Open Orthop J.* 2012. V. 6. № 1. P. 103–107.
- Cho K.J., Trzaska K.A., Greco S.J. et al.* Neurons derived from human mesenchymal stem cells show synaptic transmission and can be induced to produce the neurotransmitter substance P by interleukin-1 $\alpha$  // *Stem cells.* 2005. V. 23. № 3. P. 383–391.
- Choi Y.K., Kim K.W.* Blood-neural barrier: its diversity and coordinated cell-to-cell communication // *BMB Rep.* 2008. V. 41. P. 345–352.
- Chong J.J.* Cell therapy for left ventricular dysfunction: an overview for cardiac clinicians // *Heart Lung Circ.* 2012. V. 21. № 9. P. 532–542.
- Colazzo F., Alrashed F., Saratchandra P. et al.* Shear stress and VEGF enhance endothelial differentiation of human adipose-derived stem cells // *Growth Factors.* 2014. V. 32. № 5. P. 139–149.
- Cuevas P., Carceller F., Dujovny M. et al.* Peripheral nerve regeneration by bone marrow stromal cells // *Neurol Res.* 2002. V. 24. № 7. P. 634–638.
- Dan P., Velot É., Decot V., Menu P.* The role of mechanical stimuli in the vascular differentiation of mesenchymal stem cells. // *J. Cell Sci.* 2015. V. 128. № 14. P. 2415–2422.
- Davies P. F.* Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2009. V. 6. P. 16–26.
- Deng J., Petersen B.E., Steindler D.A. et al.* Mesenchymal stem cells spontaneously express neural proteins in culture and are neurogenic after transplantation // *Stem Cells.* 2006. V. 24. № 4. P. 1054–1064.
- Dezawa M., Takahashi I., Esaki M. et al.* Sciatic nerve regeneration in rats induced by transplantation of *in vitro* differentiated bone-marrow stromal cells // *European Journal of Neuroscience.* 2001. V. 14. P. 1771–1776.
- Fratini F., Lopes F.R., Almeida F.M. et al.* Mesenchymal stem cells in a polycaprolactone conduit promote sciatic nerve regeneration and sensory neuron survival after nerve injury // *Tissue Eng. Part. A.* 2012. V. 18. № 19–20. P. 2030–2039.
- Friedenstein A.J., Piatetzky-Shapiro I.I., Petrakova K.V.* Osteogenesis in transplants of bone marrow cells // *J. Embryol. Exp. Morph.* 1966. V. 16. P. 581–390.
- Fu Y.S., Cheng Y.C., Lin M.Y. et al.* Conversion of human umbilical cord mesenchymal stem cells in Wharton's jelly to dopaminergic neurons *in vitro*: potential therapeutic application for Parkinsonism // *Stem cells.* 2006. V. 24. № 1. P. 115–124.
- Fu S.Y., Gordon T.* The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration // *Mol. Neurobiol.* 1997. V. 14. P. 67–116.
- Guo S.L., Zhang Z.Y., Xu Y. et al.* Bone marrow-derived, neural-like cells have the characteristics of neurons to protect the peripheral nerve in microenvironment // *Stem Cells Int.* 2015. V. 2015. P. 941625.
- Herberts C.A., Kwa M.S., Hermsen H.P.* Risk factors in the development of stem cell therapy // *J. Transl. Med.* 2011. № 9. P. 29.
- Hermann A., Liebau S., Gastl R. et al.* Comparative analysis of neuroectodermal differentiation capacity of human bone marrow stromal cells using various conversion protocols // *J. Neurosci. Res.* 2006. V. 83. P. 1502–1514.
- Herzog E.L., Chai L., Krause D.S.* Plasticity of marrow-derived stem cells // *Blood.* 2003. V. 102. № 1. P. 3483–3493.
- Hood B., Levene H.B., Levi A.D.* Transplantation of autologous Schwann cells for the repair of segmental peripheral nerve defects // *Neurosurg Focus.* 2009. V. 26. P. 1–5.
- Jujo K., Ii M., Losordo D.W.* Endothelial progenitor cells in neovascularization of infarcted myocardium // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2008. V. 45. № 4. P. 530–544.
- Jung N., Park S., Choi Y. et al.* Tonsil-Derived Mesenchymal Stem Cells Differentiate into a Schwann Cell Phenotype and Promote Peripheral Nerve Regeneration // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. V. 17. № 11. E1867.
- Kaučáková M., Adamejko I.* Non-canonical functions of the peripheral nerve // *Exp. Cell Res.* 2014. V. 321. P. 17–24.
- Keilhoff G., Fansa H.* Mesenchymal stem cells for peripheral nerve regeneration – A real hope or just an empty promise? // *Exp. Neurology.* 2011. V. 232. P. 110–113.
- Kingham P.J., Kalbermatten D.F., Mahay D. et al.* Adipose-derived stem cells differentiate into a Schwann cell phenotype and promote neurite outgrowth *in vitro* // *Exp Neurol.* 2007. V. 207. № 2. P. 267–274.
- Kopen G.C., Prockop D.J., Phinney D.G.* Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. V. 96. P. 10711–10716.
- Kim H., Cho H.J., Kim S.W. et al.* CD31+ cells represent highly angiogenic and vasculogenic cells in bone marrow: novel role of nonendothelial CD31+ cells in neovascularization and their therapeutic effects on ischemic vascular disease // *Circ Res.* 2010. V. 107. № 5. P. 602–614.
- Kuroda Y., Dezawa M.* Mesenchymal stem cells and their subpopulation, pluripotent muse cells, in basic research and regenerative medicine // *Anat Rec (Hoboken).* 2014. V. 297. № 1. P. 98–110.
- Ladak A., Olson J., Tredget E.E., Gordon T.* Differentiation of mesenchymal stem cells to support peripheral nerve regeneration in a rat model // *Experimental Neurology.* 2011. V. 228. P. 242–252.
- Lasso J.M., Pérez Cano R., Castro Y. et al.* Xenotransplantation of human adipose-derived stem cells in the regeneration of a rabbit peripheral nerve // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2015. V. 68. № 12: e189–97.
- Li P., Zhou C., Yin L., Meng X., Zhang L.* Role of hypoxia in viability and endothelial differentiation potential of UCMSC and VEGF interference // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2013. V. 38. № 4. P. 329–340.
- Li Z., Qin H., Feng Z. et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cell-loaded amniotic membrane for the repair of radial nerve injury // *Neural. Regen. Res.* 2013. V. 8. № 36. P. 3441–3448.
- Liechty K.W., MacKenzie T.C., Shaaban A.F. et al.* Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep // *Nat. Med.* 2000. V. 6. № 11. P. 1282–1286.
- Lou G., Chen Z., Zheng M., Liu Y.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes as a new therapeutic strategy for liver diseases // *Exp. Mol. Med.* 2017. V. 49. № 6: e346.

- Madduri S., Gander B.* Schwann cell delivery of neurotrophic factors for peripheral nerve regeneration // *J. Peripheral nervous system*. 2010. V. 15. P. 93–103.
- Mahay D., Terenghi G., Shawcross S.G.* Growth factors in mesenchymal stem cells following glial-cell differentiation // *Biotechnol. Appl. Biochem.* 2008. V. 51. № 4. P. 167–176.
- Matsuse D., Kitada M., Kohama M. et al.* Human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells differentiate into functional Schwann cells that sustain peripheral nerve regeneration // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2010. V. 69. № 9. P. 973–985.
- Marconi S., Castiglione G., Turano E. et al.* adipose-derived mesenchymal stem cells systemically injected promote peripheral nerve regeneration in the mouse model of sciatic crush // *Tissue Engineering*. 2012. V. 18. № 11–12. P. 1264–1272.
- Martinez A.M., Goulart C.O., Ramalho Bdos S. et al.* Neurotrauma and mesenchymal stem cells treatment: From experimental studies to clinical trials // *World J. Stem. Cells*. 2014. V. 6. № 2. P. 179–194.
- Mimura T., Dezawa M., Kanno H. et al.* Peripheral nerve regeneration by transplantation of bone marrow stromal cell-derived Schwann cells in adult rats // *J. Neurosurg.* 2004. V. 101. P. 806–812.
- Mirsky R., Jessen K.R.* The neurobiology of Schwann cells // *Brain Pathol.* 1999. V. 9. № 2. P. 293–311.
- Mitchell K.E., Weiss M.L., Mitchell B.M. et al.* Matrix cells from Wharton's jelly form neurons and glia // *Stem Cells*. 2003. V. 21. № 1. P. 50–60.
- Monk K.R.; Feltri M.L.; Taveggia C.* New insights on schwann cell development // *Glia*. 2015. V. 63. P. 1376–1393.
- Montiel-Eulefi E., Nery A.A., Rodrigues L.C. et al.* Neural differentiation of rat aorta pericyte cells // *Cytometry A*. 2012. V. 81. № 1. P. 65–71.
- Orbay H., Uysal A.C., Hyakusoku H., Mizuno H.* Differentiated and undifferentiated adipose-derived stem cells improve function in rats with peripheral nerve gaps // *J. Plast. Reconstr Aesthet Surg.* 2012. V. 65. № 5. P. 657–664.
- Oswald J., Boxberger S., Jørgensen B. et al. Feldmann S.* Mesenchymal stem cells can be differentiated into endothelial cells *in vitro* // *Stem Cells*. 2004. V. 22. № 3. P. 377–384.
- Quintiliano K., Crestani T., Silveira D. et al.* Neural Differentiation of Mesenchymal Stem Cells on Scaffolds for Nerve Tissue Engineering Applications // *Cell Reprogram.* 2016. V. 18. № 6. P. 369–381.
- Pan M., Wang X., Chen Y. et al.* Tissue engineering with peripheral blood-derived mesenchymal stem cells promotes theregeneration of injured peripheral nerves // *Exp. Neurol.* 2017. V. 292. P. 92–101.
- Paul G., Özen I., Christophersen N.S. et al.* The adult human brain harbors multipotent perivascular mesenchymal stem cells // *PLoS One*. 2012. V.7. № 4: e35577.
- Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C. et al.* Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells // *Science*. 1999. V. 284. № 5411. P. 143–147.
- Prockop D.J.* Marrow Stromal Cells as Stem Cells for Nonhematopoietic Tissues // *Science*. 1997. V. 276. P. 71–74.
- Radtke C., Akiyama Y., Lankford K.L. et al.* Integration of engrafted Schwann cells into injured peripheral nerve: axonal association and nodal formation on regenerated axons // *Neurosci. Lett.* 2005. V. 387. P. 85–89.
- Ravasi M., Scuteri A., Pasini S., et al.* Undifferentiated MSC are able to myelinate DRG neuron processes throughp75 // *Exp. Cell Res.* 2013. V. 319. № 19. P. 2989–2999.
- Rechthand E., Rapoport S.I.* Regulation of the microenvironment of peripheral nerve: role of the blood-nerve barrier // *Prog. Neurobiol.* 1987. V. 28. № 4. P. 303–343.
- Ribatti D., Nico B., Crivellato E.* The role of pericytes in angiogenesis // *Int. J. Dev. Biol.* 2011. V. 55. P. 261–268.
- Ribatti D., Nico B., Crivellato E.* The development of the vascular system: a historical overview // *Methods Mol. Biol.* 2015. V. 1214. P. 1–14.
- Ryu H.H., Kang B.J., Park S.S. et al.* Comparison of mesenchymal stem cells derived from fat, bone marrow, Wharton's jelly, and umbilical cord blood for treating spinal cord injuries in dogs // *J. Vet. Med. Sci.* 2012. V. 74. № 12. P. 1617–1630.
- Sasaki M., Abe R., Fujita Y. et al.* Mesenchymal stem cells are recruited into wounded skin and contribute to wound repair by transdifferentiation into multiple skin cell type // *J. Immunol.* 2008. V. 180. № 4. P. 2581–2587.
- Schendzielorz P., Froelich K., Rak K. et al.* Labeling Adipose-Derived Stem Cells with Hoechst 33342: Usability and Effectson Differentiation Potential and DNA Damage // *Stem Cells Int.* 2016. V. 2016. № 6549347.
- Shalaby S.M., El-Shal A.S., Ahmed F.E. et al.* Combined Wharton's jelly derived mesenchymal stem cells and nerve guidance conduit: A potentialpromising therapy for peripheral nerve injuries // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2017. V. 86. P. 67–76.
- Simon-Assmann P., Orend G., Mammadova-Bach E. et al.* Role of laminins in physiological and pathological angiogenesis // *Int. J. Dev. Biol.* 2011. V. 55. № 4–5. P. 455–465.
- Stagg J., Galipeau J.* Mechanisms of immune modulation by mesenchymal stromal cells and clinical translation // *Curr. Mol. Med.* 2013. V. 13. № 5. P. 856–867.
- Stoll G., Jander S., Myers R.R.* Degeneration and regeneration of the peripheral nervous system: from Augustus Waller's observations to neuroinflammation // *J. Peripher Nerv. Syst.* 2002. V. 7. P. 13–27.
- Szynkaruk M., Kemp S.W.P., Wood M.D., et al.* Experimental and clinical evidence for use of decellularized nerve allografts in peripheral nerve gap reconstruction // *Tissue Eng. Part B. Rev.* 2013. V. 19. № 1. P. 83–96.
- Taniguchi E., Kin M., Torimura T. et al.* Endothelial progenitor cell transplantation improves the survival following liver injury in mice // *Gastroenterology*. 2006. V. 130. № 2. P. 521–531.
- Wakao S., Matsuse D., Dezawa M.* Mesenchymal stem cells as a source of Schwann cells: their anticipated use in peripheral nerve regeneration // *Cells Tissues Organs*. 2014. V. 200. № 1. P. 31–41.
- Wakitani S., Saito T., Caplan A.I.* Myogenic cells derived from rat bone marrow mesenchymal stem cells exposed to 5-azacytidine // *Muscle Nerve*. 1995. V. 18. № 12. P. 1417–1426.

- Walsh S., Midha R. Use of stem cells to augment nerve injury repair // *Neurosurgery*. 2009. V. 65. № 4. P. 80–86.
- Wehner T., Bontert M., Eyupoglu I. et al. Bone marrow-derived cells expressing green fluorescent protein under the control of the glial fibrillary acidic protein promoter do not differentiate into astrocytes *in vitro* and *in vivo* // *J. Neurosci*. 2003. V. 23. P. 5004–5011.
- Widgerow A.D., Salibian A.A., Kohan E., et al. “Strategic sequences” in adipose-derived stem cell nerve regeneration // *Microsurgery*. 2014. V. 34. № 4. P. 324–330.
- Wislet-Gendebien S., Hans G., Leprince P. et al. Plasticity of cultured mesenchymal stem cells: switch from nestin-positive to excitable neuron-like phenotype // *Stem Cells*. 2005a. V. 23. № 3. P. 392–402.
- Wislet-Gendebien S., Wautier F., Leprince P., Rogister B. Astrocytic and neuronal fate of mesenchymal stem cells expressing nestin // *Brain Res Bull*. 2005b. V. 68. № 1–2. P. 95–102.
- Woodbury D., Schwarz E.J., Prockop D.J., Black I.B. Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons // *J. Neurosci. Res*. 2000.61: 364–370.
- Yang J., Lou Q., Huang R. et al. Dorsal root ganglion neurons induce transdifferentiation of mesenchymal stem cells along a Schwann cell lineage // *Neurosci. Lett*. 2008. V. 445. P. 246–251.
- Yang Y., Yuan X., Ding F. et al. Repair of rat sciatic nerve gap by a silk fibroin-based scaffold added with bone marrow mesenchymal stem cells // *Tissue Eng. Part. A*. 2011. V. 17. № 17–18. P. 2231–2244.
- Yoon Y.S., Wecker A., Heyd L. et al. Clonally expanded novel multipotent stem cells from human bone marrow regenerate myocardium after myocardial infarction // *J. Clin. Invest*. 2005. V. 115. № 2. P. 326–338.
- Zack-Williams S.D., Butler P.E., Kalaskar D.M. Current progress in use of adipose derived stem cells in peripheral nerve regeneration // *World J. Stem Cells*. 2015. V. 7. № 1. P. 51–64.
- Zhang H.T., Liu Z.L., Yao X.Q. et al. Neural differentiation ability of mesenchymal stromal cells from bone marrow and adipose tissue: a comparative study // *Cytotherapy*. 2012. V. 14. № 10. P. 1203–1214.
- Zhang P., He X., Liu K. et al. Bone marrow stromal cells differentiated into functional Schwann cells in injured rats sciatic nerve // *Artif. Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol*. 2004. V. 32. № 4. P. 509–518.
- Zhang W., Liu X.C., Yang L. et al. Wharton’s jelly-derived mesenchymal stem cells promote myocardial regeneration and cardiac repair after miniswine acute myocardial infarction // *Coron Artery Dis*. 2013. V. 24. № 7. P. 549–558.
- Zhao Y., Zhang S., Zhou J. et al. The development of a tissue-engineered artery using decellularized scaffold and autologous ovinemesenchymal stem cells // *Biomaterials*. 2010. V. 31. № 2. P. 296–307.
- Zochodne D. W. Neurobiology of peripheral nerve regeneration // Cambridge university press. Cambridge, New York, Melbourne, Madrid, Cape Town, Singapore, Sao Paulo, 2008, 276 p.

## Differentiation Potential of Mesenchymal Stem Cells and Stimulation of Nerve Regeneration

E. S. Petrova\*

*Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, 197376 Russia*

\*E-mail: [iemmorphol@yandex.ru](mailto:iemmorphol@yandex.ru)

Received October 4, 2017; in final form, March 2, 2018

Mesenchymal stem cells (MSCs) are widely used in experimental research on cell therapy intended for the stimulation of repair processes in damaged tissues and organs. The present review summarizes the results of studies devoted to the possible directions of MSC differentiation after the transplantation of these cells into damaged nerves or special engineered structures of biological and artificial biodegradable materials that join the ends of a damaged nerve (nerve conduits). Data on exogenous MSC differentiation into Schwann cells, pericytes, smooth muscle cells, endotheliocytes, and other cell types are presented. Methods for preliminary MSC differentiation *in vitro* and examples of beneficial effects of these cells transplanted into damaged conductive nerves on nerve regeneration are given. The fate of exogenous MSCs placed into an unnatural biological niche remains poorly characterized and requires further studies, as emphasized in the review.

**Keywords:** mesenchymal stem cells, differentiation, nerve regeneration, Schwann cells, endotheliocytes