

ISSN 1561-8323 (Print)

ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 611.018.21:602.9

<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-4-314-321>

Поступило в редакцию 17.07.2025

Received 17.07.2025

**Е. Г. Юркина, С. И. Кривенко, В. В. Смольникова, Е. А. Примакова,
Е. А. Назарова, А. А. Сыманович, Н. И. Дедюля, И. А. Романова, Д. Ю. Ефимов,
А. Е. Щерба, академик О. О. Руммо**

*Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,
Минск, Республика Беларусь*

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРОФИЛЯ ЭКСПРЕССИИ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ТКАНЕЙ ПЛАЦЕНТАРНО-ПУПОВИННОГО КОМПЛЕКСА, ЖИРОВОЙ ТКАНИ И КОСТНОГО МОЗГА

Аннотация. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) представляют собой популяцию мультипотентных клеток, которые обладают иммуномодулирующими, противовоспалительными и антифибротическими свойствами, а также способностью к секреции трофических факторов, которые способствуют регенерации поврежденных тканей, что обосновывает их широкое клиническое применение. Существует необходимость изучения молекулярного профиля гетерогенности МСК для их более эффективного применения в клеточной терапии различных патологий. Изучен молекулярный профиль МСК из плацентарно-пуповинного комплекса (децидуальная ткань, хориальная пластинка, ворсинки хориона, амниотическая мембрана и пупочный канатик), жировой ткани и костного мозга. Дана оценка уровня экспрессии маркеров клеточной поверхности, которые характеризуют гетерогенность МСК, полученных из различных источников. МСК из всех тканей экспрессировали на своей поверхности типичные маркеры МСК, включая CD13, CD73, CD105 и CD90, при отсутствии экспрессии гемопоэтических маркеров (CD14, CD34 и CD45), костимулирующей молекулы CD86, мембранного белка CD154, молекулы адгезии CD15, маркеры эмбриональных стволовых клеток (TRA-1-81 и TRA-1-60R). Однако они отличались экспрессией маркеров стволовости (Oct-4, Nanog), коингибиторных молекул (CD273, CD274 и CD200), молекулы клеточной адгезии CD146, поверхностного антигена SSEA-4, а также фактора транскрипции GATA4.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, плацентарно-пуповинный комплекс, жировая ткань, костный мозг, иммунофенотип, маркер, гетерогенность

Для цитирования. Сравнительный анализ профиля экспрессии молекулярных маркеров мезенхимальных стволовых клеток, полученных из тканей плацентарно-пуповинного комплекса, жировой ткани и костного мозга / Е. Г. Юркина, С. И. Кривенко, В. В. Смольникова [и др.] // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2025. – Т. 69, № 4. – С. 314–321. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-4-314-321>

**Ekaterina G. Yurkina, Svetlana I. Krivenko, Victoria V. Smolnikova, Evgenia A. Primakova,
Ekaterina A. Nazarova, Alla A. Symanovich, Natalya I. Dedyulya, Irina A. Romanova,
Denis Yu. Efimov, Aliaksei E. Shcherba, Academician Oleg O. Rummo**

Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Republic of Belarus

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE PROFILE OF EXPRESSION OF MOLECULAR MARKERS OF MESENCHYMAL STEM CELLS OBTAINED FROM PLACENTAL-UMBILICAL CORD COMPLEX TISSUES, ADIPOSE TISSUE AND BONE MARROW

Abstract. Mesenchymal stem cells (MSCs) are multifunctional adult stem cells that can be derived from various tissues, such as adult adipose tissue, peripheral blood, bone marrow, neonatal placenta, and umbilical cord tissue. MSCs have the capacity for self-renewal and multidirectional differentiation. Despite the absence of differences in the expression of the main surface markers, MSCs obtained from tissues of the placenta-umbilical cord complex, adipose tissue and bone marrow differ significantly in their molecular profile. Cellular heterogeneity is ubiquitous across MSC cultures from different species and tissues. During the course of the study, the expression level of cell surface markers that characterize the heterogeneity of MSCs obtained from various sources was assessed. MSCs from all tissues express typical MSC markers on their surface, including CD13, CD73, CD105 and CD90, in the absence of expression of hematopoietic markers (CD14, CD34 and CD45), costimulatory molecules CD86, membrane protein CD154, adhesion molecules CD15, and markers of embryonic stem cells (TRA-1-81 and TRA-1-60R). However, they differed in the expression of stemness markers (October 4, Nanog), coinhibitory molecules (CD273, CD274, and CD200), cell adhesion molecules CD146, surface antigen SSEA-4, and transcription factor GATA4. The results on the molecular profile of MSCs as a heterogeneous cell population allow for the scientific substantiation of the choice of tissue source for the creation of biomedical cell products with specified therapeutic properties.

Keywords: mesenchymal stem cells, placenta-umbilical cord complex, adipose tissue, bone marrow, immunophenotype, marker, heterogeneity

For citation. Yurkina E. G., Krivenko S. I., Smolnikova V. V., Primakova E. A., Nazarova E. A., Symanovich A. A., Dedyulya N. I., Romanova I. A., Efimov D. Yu., Shcherba A. E., Rummo O. O. Comparative analysis of the profile of expression of molecular markers of mesenchymal stem cells obtained from placental-umbilical cord complex tissues, adipose tissue and bone marrow. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2025, vol. 69, no. 4, pp. 314–321 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2025-69-4-314-321>

Введение. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) по сравнению с другими клетками наиболее часто используются в клеточной терапии за счет своей способности к самообновлению, иммуномодулирующим свойствам и потенциалу регенерации тканей. МСК могут быть изолированы из различных тканей, включая костный мозг, жировую ткань, плацентарно-пуповинный комплекс и многие другие васкуляризованные ткани [1]. В зависимости от источника получения, а также протоколов выделения и культивирования клетки отличаются друг от друга, поэтому изучение сравнительных характеристик МСК имеет важное значение для их применения в клинической практике.

Клеточная гетерогенность повсеместно распространена в культурах МСК, полученных из разных тканей. Клетки в гетерогенных культурах МСК различаются по своему регенеративному потенциалу, включая потенциал пролиферации и дифференцировки. Эта гетерогенность была названа возможным фактором, способствующим изменчивости результатов терапии с использованием МСК в клинических испытаниях [2].

Различия в потенциале пролиферации МСК от клетки к клетке приводят к динамике клеточной популяции во время размножения *ex vivo*, что изменяет состав клеточных субпопуляций в культуре и, в свою очередь, может влиять на эффективность клеточной терапии МСК [3].

Гетерогенность представляет собой серьезную проблему для дальнейших исследований, поскольку только небольшая часть клеток в популяциях МСК, по-видимому, соответствует функциональным критериям стволовых клеток. Наличие поверхностных антигенов, связанных с другими типами клеток, является одним из наблюдаемых аспектов гетерогенности МСК.

Был выдвинут ряд потенциальных поверхностных маркеров МСК или маркеров, возможно, связанных с их стволовостью, включая SSEA-4 и CD146, однако существует большая разница в их экспрессии в различных источниках МСК.

CD146 является не только молекулой адгезии клеток меланомы, но и клеточным поверхностным рецептором различных лигандов, участвующим в многочисленных физиологических и патологических процессах. МСК, экспрессирующие CD146, антиген, связанный с эндотелиальными клетками, демонстрировали большую способность мигрировать в поврежденную ткань [4].

Другим маркером, достаточно часто экспрессируемым МСК, является стадияспецифический эмбриональный антиген-4 (SSEA-4). Несмотря на обилие доказательств плюрипотентноподобных свойств, исследователи спорят о том, может ли SSEA-4 рассматриваться в качестве специфического маркера для популяций стволовых клеток [5].

Одним из основных факторов, способствующих возрастной дисфункции МСК, является клеточное старение. GATA4, фактор транскрипции, рассматривается в качестве важнейшего регулятора в биологии МСК. Первоначально идентифицированный как ключевой регулятор развития и функционирования сердца, GATA4 связан с несколькими аспектами клеточных процессов, включая пролиферацию и дифференциацию стволовых клеток. Кроме того, GATA4 участвует в передаче сигналов, связанных со старением МСК.

Цель исследования – дать сравнительную оценку молекулярного профиля МСК, выделенных из тканей плацентарно-пуповинного комплекса (децидуальной ткани, хориальной пластинки, ворсинок хориона, амниотической мембраны и пупочного канатика), жировой ткани и костного мозга.

Материалы и методы исследования. МСК плацентарно-пуповинного комплекса выделяли из образцов плацент ($n = 21$), полученных от здоровых обследованных рожениц, которым было проведено родоразрешение методом кесарева сечения, подписавших информированное согласие на участие в данном исследовании. Основаниями для забора плаценты являлись отрицательные результаты обследования рожениц на наличие инфекций (вирусные гепатиты, цитомегаловирусная инфекция, ВИЧ, сифилис, токсоплазмоз) и отсутствие онкологических заболеваний. Промежуток времени от момента забора до выделения клеток составлял не более 6 ч.

МСК были получены из разных областей плаценты как материнского (децидуальная ткань), так и плодного (хориальная пластинка, ворсинки хориона и амниотическая мембрана) происхождения, а также из пупочного канатика. МСК из децидуальной ткани, хориальной пластинки, ворсинок хориона и амниотической мембраны выделяли путем расщепления тканей раствором ферментов 0,1 %-ной коллагеназы I типа и диспазы 5 мг/мл. Из пупочного канатика клетки получали методом эксплантов. После механической гомогенизации, кусочки пупочного канатика помещали в культуральные флаконы в среду для культивирования клеток.

Жировую ткань ($n = 21$) для изоляции МСК получали в результате мультиорганный забор от умершего донора. Выделение клеток проводили по разработанному ранее протоколу. Иссеченную жировую ткань обрабатывали равным объемом 0,06 % раствора коллагеназы I типа.

Для выделения мононуклеаров из костного мозга ($n = 21$) после разведения равным объемом фосфатного буферного раствора, наслаивали на градиент плотности Histopaque-1077 в соотношении 3 : 1.

Подсчет мононуклеарных клеток проводили по стандартной методике с уксусной кислотой, подкрашенной метиленовым синим. Клетки засевали в культуральные флаконы для адгезивных культур с разной площадью поверхности дна в зависимости от количества выделенных мононуклеарных клеток.

Клеточные культуры исследовали на универсальном инвертированном микроскопе (Micros, Австрия и Nikon, Япония) с применением методов фазового контраста. Жизнеспособность клеток определяли общепринятым методом по исключению трипанового синего.

Для идентификации МСК методом проточной цитофлуориметрии использовали следующую панель моноклональных антител (МКАТ): CD45 PC7, CD34 APC, CD105 PE, CD90 FITC, CD13 PE, CD9 FITC, CD44 PE, CD31, TRA-1-81 Alexa Fluor 488, TRA-1-60R PerCP/Cyanine5.5, SSEA-4 APC, CD86 Brilliant Violet 421, GATA4 Alexa Fluor 488, NANOG Alexa Fluor 647, Oct4 Brilliant Violet 421.

Стерильность клеточных продуктов определяли на автоматизированном анализаторе BacT/ALERT 3D (Франция) с использованием факультативно-анаэробных сред на основе триптиказо-соевого бульона. В ходе исследования проводилось тестирование на анаэробную и аэробную флору, а также грибковые инфекции. Во всех случаях были получены отрицательные результаты.

Анализ результатов исследования проведен с использованием программ Statistica (Ver. 10, StatSoftInc.), Microsoft Office и Microsoft Excel. Параметры распределения количественных переменных, которые были отличными от нормального, представлены медианой с 25 % и 75 % квартилями. Для анализа сравнения были применены непараметрические методы: для сравнения двух независимых групп по одной количественной переменной использовали U-тест Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение. В соответствии с критериями, определенными Международным обществом клеточной и геномной терапии, человеческие МСК должны экспрессировать на своей поверхности CD73, CD90 и CD105, при отсутствии гемопоэтических маркеров CD34 и CD45 [6]. В нашем исследовании не наблюдалось каких-либо различий в экспрессии этих биомаркеров на поверхности МСК, полученных из различных тканевых источников. Следует отметить, что МСК, полученные из децидуальной ткани, хориальной пластинки, ворсинок хориона, амниотической мембраны, пупочного канатика и жировой ткани не экспрессировали на своей поверхности HLA-DR, в отличие от МСК костного мозга 24,7 [0; 90,5] %, что свидетельствует об их низкой иммуногенности.

Предыдущие исследования показали, что МСК с высокой экспрессией CD146 по остеогенной и иммунорегуляторной способностям существенно превосходят клетки с низкой экспрессией CD146 [7]. Примечательно, что уровень экспрессии CD146 демонстрировал гетерогенность между МСК, изолированными из тканей плацентарно-пуповинного комплекса, жировой ткани и костного мозга.

Наиболее высокий уровень экспрессии CD146 наблюдался на поверхности МСК, полученных из костного мозга 53,3 [12,5; 92,3] % ($p = 0,00005$), умеренно высокий на МСК из децидуальной ткани 32,6 [6,4; 90,5] % ($p = 0,00008$) и ворсинок хориона 31,5 [10,3; 98,3] % ($p = 0,00014$) по отношению к МСК из жировой ткани 0,9 [0; 40,2] %.

Кроме того, мы оценили экспрессию костимулирующей молекулы CD86, мембранного белка CD154, молекулы адгезии CD15, маркеров эмбриональных стволовых клеток TRA-1-81 и TRA-1-60R, а также коингибиторных молекул (CD273 и CD274). Все исследуемые МСК независимо от источника получения не экспрессировали CD86, CD154, CD15, TRA-1-81 и TRA-1-60R. В то же время уровень экспрессии коингибиторных молекул CD273 и CD274 существенно отличался у МСК из различных тканевых источников.

МСК, полученные из жировой ткани, 0,9 [0; 3,8] % характеризовались наиболее низким уровнем экспрессии CD273 по сравнению с МСК из децидуальной ткани 36,1 [1,6; 68,1] % ($p = 0,0017$), хориальной пластинки 20,9 [0,5; 93,0] % ($p = 0,011$), ворсинок хориона 30,15 [5,3; 92,9] % ($p = 0,00078$), амниотической мембраны 20,4 [1,8; 83,3] % ($p = 0,0033$) и МСК из костного мозга 5,7 [0,66; 35,3] % ($p = 0,012$).

При оценке экспрессии CD274 было установлено, что МСК из ворсинок хориона демонстрируют более высокие уровни данного показателя – 17,55 [0,6; 79,7] % по отношению к МСК, выделенным из жировой ткани 2,25 [0; 8,0] % ($p = 0,021$) и костного мозга 0,4 [0,1; 3,1] % ($p = 0,0046$).

CD200, молекула клеточной поверхности, опосредующая иммунодепрессивный сигнал, экспрессировалась на значительном уровне в МСК плацентарного происхождения, умеренно в МСК, выделенных из костного мозга, и практически не обнаруживалась в МСК, полученных из жировой ткани, 0,8 [0,1; 18,7] %. Данные по экспрессии CD200 представлены в таблице.

Уровень экспрессии CD200 в культурах МСК из плацентарно-пуповинного комплекса и костного мозга по отношению к МСК из жировой ткани

CD200 expression level in cultures of MSCs from the placenta-umbilical cord complex and bone marrow in relation to MSCs from adipose tissue

Тип ткани Fabric type	Экспрессия CD200, % CD200 expression, %	p
Децидуальная ткань	61,05 [20,1; 99,5]	0,0008
Хориальная пластинка	94,85 [28,6; 97,6]	0,0008
Ворсинки хориона	50,65 [2,9; 95,5]	0,001
Амниотическая мембрана	99,00 [6,8; 100,0]	0,001
Пупочный канатик	98,80 [90,2; 99,7]	0,0008
Костный мозг	18,20 [6,9; 54,3]	0,003

Известно, что ткани плацентарно-пуповинного комплекса содержат популяцию мультипотентных стволовых клеток, демонстрирующих некоторые из характеристик плюрипотентных клеток, включая экспрессию маркеров стволовых клеток SSEA-4, Nanog, Oct-4. В нашем исследовании экспрессия SSEA-4 была обнаружена в МСК, полученных из всех исследуемых источников.

SSEA-4 экспрессируется на более высоком уровне на поверхности МСК, изолированных из костного мозга 96,5 [90,6; 99,5] % ($p = 0,0033$) и из пупочного канатика 74,65 [52,1; 95,3] % ($p = 0,0008$), по сравнению с МСК из жировой ткани 20,5 [11,7; 41,4] % МСК из хориальной пластинки 56,9 [31,8; 62,8] % ($p = 0,0008$), ворсинок хориона 46,7 [28,5; 64,1] % ($p = 0,0011$) и амниотической мембраны 55,45 [13,6; 92,9] % ($p = 0,0011$).

Известно, что Nanog является основным фактором транскрипции в поддержании специфических особенностей стволовых клеток. Культуры МСК в целом демонстрируют невысокий уровень экспрессии Nanog. Более высокий уровень экспрессии наблюдался в культурах МСК, полученных из ворсинок хориона 4,0 [0,8; 33,6] %, по отношению к МСК, выделенным из пупочного канатика, 0,55 [0,4; 20,6] % ($p = 0,027$), жировой ткани 0,95 [0,3; 3,9] % ($p = 0,021$) и костного мозга 0,7 [0,1; 5,1] % ($p = 0,021$).

GATA4, фактор транскрипции, который играет роль в дифференциации и старении МСК. В МСК плацентарно-пуповинного происхождения GATA4 участвует в регуляции клеточного цикла и потенциально влияет на пути дифференциации. GATA4 экспрессируется на более высоком уровне в культурах МСК, изолированных из децидуальной ткани 94,6 [5,4; 99,4] % ($p = 0,024$), хориальной пластинки 92,25 [4,2; 97,6] % ($p = 0,041$) и костного мозга 89,8 [7,3; 96,1] % ($p = 0,046$), по сравнению с МСК из жировой ткани 25,3 [0,1; 90,6] %.

Ost4 также, как и Nanog является важным фактором транскрипции, необходимым для поддержания способности стволовых клеток к самообновлению и сверхэкспрессии экзогенного Ost4-индуцированного старения в МСК. Как предполагается, Ost4 играет роль в поддержании потенциала пролиферации и дифференцировки МСК. Наиболее высокий уровень экспрессии Ost4 наблюдался в МСК, изолированных из децидуальной ткани, который составил 83,2 [23,0; 96,1] % по отношению к МСК из амниотической мембраны 44,5 [0,6; 91,3] % при $p = 0,021$ и жировой ткани 44,9 [0,5; 77,5] % при $p = 0,012$. При сравнении с МСК, полученными из других источников, достоверно значимых различий не наблюдалось.

Наше исследование продемонстрировало, что МСК, полученные из тканей плацентарно-пуповинного комплекса, жировой ткани и костного мозга, существенно различаются по молекулярному профилю, несмотря на отсутствие различий в экспрессии основных поверхностных маркеров МСК [8].

В настоящее время в научных публикациях обсуждается роль экспрессии CD146 на МСК из костного мозга, жировой ткани и других источников в контексте регенерации костей, сосудистой активности, проангиогенной активности, функций в самом костном мозге, модуляции воспаления, клеточного старения и в различных других аспектах.

В нашем исследовании, подобно результатам других авторов, экспрессия CD146 наблюдалась на поверхности МСК, полученных из различных источников, однако уровень их экспрессии существенно отличался. МСК из костного мозга показали самую высокую экспрессию CD146, тогда как МСК из жировой ткани продемонстрировали самую низкую. Полученные нами данные представляют интерес с точки зрения выбора ткани для выделения МСК с целью их дальнейшего использования в клеточной терапии (например, стимуляции ангиогенеза) [9].

В [10] продемонстрировано, что остеопрогениторные клетки, которые регенерируют костную ткань и формируют гемопоэтическое микроокружение, являются высокопозитивными по CD146. Таким образом, можно сделать заключение, что МСК с низким уровнем экспрессии CD146 обладают более низким остеогенным потенциалом.

Экспрессии SSEA-4 в популяциях МСК может варьировать в широком диапазоне от 30 до 90 %. В [11] показаны различия между уровнем экспрессии SSEA-4 в культурах МСК, полученных из различных источников (60 % МСК из костного мозга и только в 10 % МСК из жировой ткани). Эти результаты не согласуются с данными, полученными в нашем исследовании, что может быть объяснено различиями в методах изоляции и условиях культивирования МСК.

Гетерогенность в потенциале пролиферации культур МСК впервые была описана в морфологически различных субпопуляциях мелких, быстро делящихся клеток и крупных, медленно делящихся клеток [8].

В ряде исследований высказывается гипотеза, что МСК могут проявлять свойства плюрипотентно-подобных клеток посредством экспрессии факторов транскрипции, связанных со стволовостью (таких как Nanog и Ost4), и дифференциации в направлении клеток из всех трех зародышевых слоев. Несмотря на то что данная гипотеза является дискуссионной, наблюдаемые расхождения между результатами, полученными разными исследовательскими группами, можно объяснить гетерогенностью МСК. В нашем исследовании экспрессия Ost4 наблюдалась в МСК, полученных как из костного мозга, жировой ткани, так и из плацентарно-пуповинного комплекса.

В [12] показано, что эктопическая экспрессия Nanog восстанавливает полимеризацию актина и сократительную функцию гладкомышечных клеток, полученных из стареющих МСК, что позволяет предположить, что Nanog можно использовать для улучшения сократительных свойств тканеинженерных конструкций, содержащих гладкомышечные клетки. В нашем исследовании наибольший уровень Nanog экспрессировался в МСК из хориальной пластинки и ворсинок хориона. Учитывая влияние Nanog на дифференциацию и сократительную функцию гладкомышечных клеток, можно предположить, что МСК, полученные из этих тканей, могут влиять на сократительную функцию других типов мышц, таких как сердечная или скелетная мышцы. Также можно предположить, что МСК, экспрессирующие Nanog, можно использовать для восстановления функции скелетных мышц.

В [13] показано, что после включенной экспрессии Nanog, МСК способны развиваться в клетки, демонстрирующие характеристики, подобные нейронным клеткам, на основе морфологии,

клеточных маркеров и экспрессии генов. Несмотря на то что терапия МСК была предложена в качестве кандидата для лечения неврологических заболеваний, лучший источник стволовых клеток и их терапевтическая эффективность остаются неопределенными. На основании полученных нами данных можно предположить, что лучшими источниками МСК для терапии неврологических заболеваний являются хориальная пластинка и ворсинки хориона.

Выявленная нами экспрессия Oct4 в МСК, полученных из всех тканевых источников, вероятно, играет роль в поддержании потенциала пролиферации и дифференцировки МСК, что совпадает с данными других исследований (Tsai and Hung, 2012) [14].

Исследования показали, что экспрессия GATA4 снижается с возрастом в МСК, что связано с повышенными уровнями экспрессии маркеров старения и нарушением регенеративного потенциала. На механистическом уровне GATA4 регулирует экспрессию генов, участвующих в регуляции клеточного цикла, репарации ДНК и реакции на окислительный стресс, тем самым влияя на фенотип старения в МСК [15]. GATA4 играет жизненно важную роль в процессе развития сердца. Было показано, что GATA4 инициирует последовательность реакций, которая приводит к дифференцировке МСК в кардио-направлении [16]. Этот фактор является главным регулятором, который запускает экспрессию генов, характерных для сердца. По данным нашего исследования, МСК, полученные из плацентарно-пуповинного комплекса и костного мозга, обладали повышенной экспрессией GATA4, что может быть использовано для обоснования новых терапевтических подходов для регенерации сердечной ткани.

Заключение. В данном исследовании дана сравнительная характеристика экспрессии поверхностных и внутриклеточных молекул МСК, полученных из плацентарно-пуповинного комплекса, жировой ткани и костного мозга, с точки зрения их влияния на процессы дифференцировки и регенерации в тканях организма, что позволяет расширить перспективы применения МСК в регенеративной медицине.

Данные о молекулярном профиле МСК как гетерогенной клеточной популяции позволяют научно обосновать выбор тканевого источника для создания биомедицинских клеточных продуктов с заданными терапевтическими свойствами.

Список использованных источников

1. Five decades later, are mesenchymal stem cells still relevant / M. Gomez-Salazar, Z. N. Gonzalez-Galofre, J. Casamitjana [et al.] // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. – 2020. – Vol. 8. – Art. 148. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00148>
2. Squillaro, T. Clinical trials with mesenchymal stem cells: an update / T. Squillaro, G. Peluso, U. Galderisi // *Cell Transplantation*. – 2016. – Vol. 25, N 5. – P. 829–848. <https://doi.org/10.3727/096368915X689622>
3. Massive clonal selection and transiently contributing clones during expansion of mesenchymal stem cell cultures revealed by lentiviral RGB-barcode technology / A. Selich, J. Daudert, R. Hass [et al.] // *Stem Cells Translational Medicine*. – 2016. – Vol. 5, N 5. – P. 591–601. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0176>
4. CD146/MCAM distinguishes stem cell subpopulations with distinct migration and regenerative potential in degenerative intervertebral discs / S. Wangler, U. Menzel, Z. Li [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage*. – 2019. – Vol. 27, N 7. – P. 1094–1105. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.04.002>
5. Stage-specific embryonic antigen-4 identifies human dental pulp stem cells / N. Kawanabe, S. Murata, H. Fukushima [et al.] // *Experimental Cell Research*. – 2012. – Vol. 318, N 5. – P. 453–463. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2012.01.008>
6. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement / M. Dominici, K. Le Blanc, I. Mueller [et al.] // *Cytotherapy*. – 2006. – Vol. 8, N 4. – P. 315–317. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
7. CD146⁺ mesenchymal stem cells display greater therapeutic potential than CD146[−] cells for treating collagen-induced arthritis in mice / C.-C. Wu, F.-L. Liu, H.-K. Sytwu [et al.] // *Stem Cell Research and Therapy*. – 2016. – Vol. 7. – Art. 23. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0285-4>
8. Similarities and differences between mesenchymal stem/progenitor cells derived from various human tissues / U. Kozłowska, A. Krawchenko, K. Futoma [et al.] // *World Journal of Stem Cells*. – 2019. – Vol. 11, N 6. – P. 347–374. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v11.i6.347>
9. Self-renewing osteoprogenitors in bone marrow sinusoids can organize a hematopoietic microenvironment / B. Sacchetti, A. Funari, S. Michienzi [et al.] // *Cell*. – 2007. – Vol. 131, N 2. – P. 324–336. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.08.025>
10. A comparative analysis of multipotent mesenchymal stromal cells derived from different sources, with a focus on neuroregenerative potential / Yu. Petrenko, I. Vackova, K. Kekulova [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10, N 1. – Art. 4290. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61167-z>
11. O'Connor, K. C. Molecular profiles of cell-to-cell variation in the regenerative potential of mesenchymal stromal cells / K. C. O'Connor // *Stem Cells International*. – 2019. – Vol. 2019, N 1. – Art. 5924878. <https://doi.org/10.1155/2019/5924878>

12. Ameliorating the hallmarks of cellular senescence in skeletal muscle myogenic progenitors *in vitro* and *in vivo* / A. Shahini, N. Rajabian, D. Choudhury [et al.] // *Science Advances*. – 2021. – Vol. 7, N 36. – Art. eabe5671. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abe5671>
13. Nanog overexpression allows human mesenchymal stem cells to differentiate into neural cells – Nanog transdifferentiates mesenchymal stem cells / A. Alvarez, M. Hossain, E. Dantuma [et al.] // *Neuroscience and Medicine*. – 2010. – Vol. 1, N 1. – P. 1–13. <https://doi.org/10.4236/nm.2010.11001>
14. Oct4 and Nanog directly regulate Dnmt1 to maintain self-renewal and undifferentiated state in mesenchymal stem cells / C.-C. Tsai, P.-F. Su, Y.-F. Huang [et al.] // *Molecular Cell*. – 2012. – Vol. 47, N 2. – P. 169–182. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.06.020>
15. The role of GATA4 in mesenchymal stem cell senescence: A new frontier in regenerative medicine / M. A. Babu, R. Jyothi, I. Kaur [et al.] // *Regenerative Therapy*. – 2024. – Vol. 28. – P. 214–226. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2024.11.017>
16. Overexpression of GATA binding protein 4 and myocyte enhancer factor 2C induces differentiation of mesenchymal stem cells into cardiac-like cells / S. S. Razzaq, I. Khan, N. Naeem [et al.] // *World Journal of Stem Cells*. – 2022. – Vol. 14, N 9. – P. 700–713. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v14.i9.700>

References

1. Gomez-Salazar M., Gonzalez-Galofre Z. N., Casamitjana J., Crisan M., James A. W., Peault B. Five decades later, are mesenchymal stem cells still relevant. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2020, vol. 8, art. 148. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00148>
2. Squillaro T., Peluso G., Galderisi U. Clinical trials with mesenchymal stem cells: an update. *Cell Transplantation*, 2016, vol. 25, no. 5, pp. 829–848. <https://doi.org/10.3727/096368915X689622>
3. Selich A., Daudert J., Hass R., Philipp F., Kaisenberg C., Paul G., Cornils K., Fehse B., Rittinghausen S., Schambach A., Rothe M. Massive clonal selection and transiently contributing clones during expansion of mesenchymal stem cell cultures revealed by lentiviral RGB-barcode technology. *Stem Cells Translational Medicine*, 2016, vol. 5, no. 5, pp. 591–601. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0176>
4. Wangler S., Menzel U., Li Z., Ma J., Hoppe S., Benneker L. M., Alini M., Grad S., Peroglio M. CD146/MCAM distinguishes stem cell subpopulations with distinct migration and regenerative potential in degenerative intervertebral discs. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2019, vol. 27, no. 7, pp. 1094–1105. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.04.002>
5. Kawanabe N., Murata S., Fukushima H., Ishihara Y., Yanagita T., Yanagita E., Ono M., Kurosaka H., Kamioka H., Itoh T., Kuboki T., Yamashiro T. Stage-specific embryonic antigen-4 identifies human dental pulp stem cells. *Experimental Cell Research*, 2012, vol. 318, no. 5, pp. 453–463. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2012.01.008>
6. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., Marini F. C., Krause D. S., Deans R. J., Keating A., Prockop D. J., Horwitz E. M. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 2006, vol. 8, no. 4, pp. 315–317. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
7. Wu C.-C., Liu F.-L., Sytwu H.-K., Tsai C.-Y., Chang D.-M. CD146⁺ mesenchymal stem cells display greater therapeutic potential than CD146⁻ cells for treating collagen-induced arthritis in mice. *Stem Cell Research and Therapy*, 2016, vol. 7, art. 23. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0285-4>
8. Kozłowska U., Krawczyński A., Futoma K., Jurek T., Rorat M., Patrzalek D., Klimczak A. Similarities and differences between mesenchymal stem/progenitor cells derived from various human tissues. *World Journal of Stem Cells*, 2019, vol. 11, no. 6, pp. 347–374. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v11.i6.347>
9. Sacchetti B., Funari A., Michienzi S., Cesare S. D., Piersanti S., Saggio I., Tagliafico E., Ferrari S., Robey P. G., Riminucci M., Bianco P. Self-renewing osteoprogenitors in bone marrow sinusoids can organize a hematopoietic microenvironment. *Cell*, 2007, vol. 131, no. 2, pp. 324–336. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.08.025>
10. Petrenko Yu., Vackova I., Kekulova K., Chudickova M., Koci Z., Turnovcova K., Skalnikova H. K., Vodicka P., Kubinova S. A comparative analysis of multipotent mesenchymal stromal cells derived from different sources, with a focus on neuroregenerative potential. *Scientific Reports*, 2020, vol. 10, no. 1, art. 4290. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61167-z>
11. O'Connor K. C. Molecular profiles of cell-to-cell variation in the regenerative potential of mesenchymal stromal cells. *Stem Cells International*, 2019, vol. 2019, no. 1, art. 5924878. <https://doi.org/10.1155/2019/5924878>
12. Shahini A., Rajabian N., Choudhury D., Shahini S., Vydiam K., Nguyen T., Kulczyk J., Santarelli T., Ikhapoh I., Zhang Y., Wang J., Liu S., Stablewski A., Thiagarajan R., Seldeen K., Troen B. R., Peirick J., Lei P., Andreadis S. T. Ameliorating the hallmarks of cellular senescence in skeletal muscle myogenic progenitors *in vitro* and *in vivo*. *Science Advances*, 2021, vol. 7, no. 36, art. eabe5671. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abe5671>
13. Alvarez A., Hossain M., Dantuma E., Merchant S., Sugaya K. Nanog overexpression allows human mesenchymal stem cells to differentiate into neural cells – Nanog transdifferentiates mesenchymal stem cells. *Neuroscience and Medicine*, 2010, vol. 1, no. 1, pp. 1–13. <https://doi.org/10.4236/nm.2010.11001>
14. Tsai C.-C., Su P.-F., Huang Y.-F., Yew T.-L., Hung S.-C. Oct4 and Nanog directly regulate Dnmt1 to maintain self-renewal and undifferentiated state in mesenchymal stem cells. *Molecular Cell*, 2012, vol. 47, no. 2, pp. 169–182. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.06.020>
15. Babu M. A., Jyothi R. S., Kaur I., Kumar S., Sharma N., Kumar M. R., Rajput P., Ali H., Gupta G., Subramaniyan V., Wong L. S., Kumarasamy V. The role of GATA4 in mesenchymal stem cell senescence: A new frontier in regenerative medicine. *Regenerative Therapy*, 2024, vol. 28, pp. 214–226. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2024.11.017>
16. Razzaq S. S., Khan I., Naeem N., Salim A., Begum S., Haneef K. Overexpression of GATA binding protein 4 and myocyte enhancer factor 2C induces differentiation of mesenchymal stem cells into cardiac-like cells. *World Journal of Stem Cells*, 2022, vol. 14, no. 9, pp. 700–713. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v14.i9.700>

Информация об авторах

Юркина Екатерина Геннадьевна – ст. науч. сотрудник. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ekatherina999@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0966-7456.

Кривенко Светлана Ивановна – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: svtl_kr@tut.by. ORCID: 0000-0002-6813-4465.

Смольникова Виктория Владимировна – канд. биол. наук, доцент, вед. науч. сотрудник. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vsmolnikova2603@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5947-8285.

Примакова Евгения Алексеевна – врач. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: gane_sel@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3011-2287.

Назарова Екатерина Александровна – канд. биол. наук, врач. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: k.nazarova-86@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7147-4834.

Сыманович Алла Александровна – канд. биол. наук, доцент, врач. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: alefityna@tut.by. ORCID: 0000-0003-1521-1620.

Дедюля Наталья Ивановна – канд. биол. наук, доцент, заведующий лабораторией. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: nata_2010@tut.by. ORCID: 0000-0001-9807-2093.

Романова Ирина Александровна – науч. сотрудник. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: romirina1978@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6577-9738.

Ефимов Денис Юрьевич – канд. мед. наук, доцент, врач-хирург. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: den.efimoff@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6834-8538.

Щерба Алексей Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: aleina@tut.by. ORCID: 0000-0003-0569-6150.

Руммо Олег Олегович – академик, д-р мед. наук, профессор, директор. Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии (ул. Семашко, 8, 220087, Минск, Республика Беларусь). E-mail: olegrumm@tut.by. ORCID: 0000-0001-7023-4767.

Information about the authors

Yurkina Ekaterina G. – Senior Researcher. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ekatherina999@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0966-7456.

Krivenko Svetlana I. – D. Sc. (Medicine), Professor, Deputy Director. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: svtl_kr@tut.by. ORCID: 0000-0002-6813-4465.

Smolnikova Victoria V. – Ph. D. (Biology), Associate Professor, Leading Researcher. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vsmolnikova2603@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5947-8285.

Primakova Evgeniya A. – Doctor. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: gane_sel@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3011-2287.

Nazarova Ekaterina A. – Ph. D. (Biology), Doctor. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: k.nazarova-86@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7147-4834.

Symanovich Alla A. – Ph. D. (Biology), Associate Professor, Doctor. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alefityna@tut.by. ORCID: 0000-0003-1521-1620.

Dedyulya Natalia I. – Ph. D. (Biology), Associate Professor, Head of the Laboratory. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nata_2010@tut.by. ORCID: 0000-0001-9807-2093.

Romanova Irina A. – Researcher. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: romirina1978@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6577-9738.

Efimov Denis Yu. – Ph. D. (Medicine), Associate Professor, Surgeon. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: den.efimoff@gmail.com. ORCID: 0000-0001-6834-8538.

Shcherba Aliaksey E. – D. Sc. (Medicine), Professor, Deputy Director. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aleina@tut.by. ORCID: 0000-0003-0569-6150.

Rummo Oleg O. – Academician, D. Sc. (Medicine), Professor, Director. Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology (8, Semashko Str., 220087, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: olegrumm@tut.by. ORCID: 0000-0001-7023-4767.