

РОЛЬ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Киселевский М.В.¹, Анисимова Н.Ю.^{1,2}, Должикова Ю.И.²,
Власенко Р.Я.¹, Сенатов Ф.С.², Караулов А.В.³

¹ ФГБНУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² Национальный технический университет «МИСиС», Москва, Россия

³ ФGAOU ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Способность мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток (МСК) дифференцироваться в несколько видов мезенхимальных тканей делает эти клетки основными кандидатами для создания тканеинженерных конструкций для регенеративной медицины. МСК способствуют интеграции биоимплантата с нативной костью и стимулируют процесс остеогенеза, но также обладают иммуномодулирующими свойствами, контролируя воспалительные реакции и модифицируя иммунные клетки. МСК влияют не только на иммунный ответ организма, препятствуя реакции иммунологического отторжения имплантированных тканеинженерных конструкций, но могут также оказывать воздействие на иммунные реакции костной ткани. МСК играют важную роль в регенерации кости, регулируя образование остеобластов и подавляя активность эффекторов воспаления и остеокластогенез. Доклинические и первые клинические испытания биоимплантатов кости, заселенных МСК, свидетельствуют о перспективности данной стратегии получения тканеинженерных конструкций для регенерации костей.

Ключевые слова: мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки, иммуномодулирующая активность, биоимплантаты костей, остеоиммунология, тканеинженерные конструкции

ROLE OF MESENCHYMAL MULTIPOTENT STROMAL CELLS IN REMODELING OF BONE DEFECTS

Kiselevsky M.V.^a, Anisimova N.Yu.^{a,b}, Dolzhikova Yu.I.^b,
Vlasenko R.Ya.^a, Senatov F.S.^b, Karaulov A.V.^c

^a N.N. Blokhin National Medical Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

^b National University of Science and Technology MISiS, Moscow, Russian Federation

^c I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. Ability of mesenchymal multipotent stromal cells (MSCs) to differentiate into several types of mesenchymal tissues allows to consider these cells the main candidates for creating tissue engineering

Адрес для переписки:

Киселевский Михаил Валентинович
ФГБНУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ
115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24.
Тел./факс: 8 (499) 324-27-94.
E-mail: kisele@inbox.ru

Address for correspondence:

Kiselevsky Mikhail V.
N.N. Blokhin National Medical Center of Oncology
115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe highway, 24.
Phone/Fax: 7 (499) 324-27-94.
E-mail: kisele@inbox.ru

Образец цитирования:

М.В. Киселевский, Н.Ю. Анисимова, Ю.И. Должикова, Р.Я. Власенко, Ф.С. Сенатов, А.В. Караулов «Роль мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток в ремоделировании костной ткани» // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 4. С. 515-522.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-515-522

© Киселевский М.В. и соавт., 2018

For citation:

M.V. Kiselevsky, N.Yu. Anisimova, Yu.I. Dolzhikova, R.Ya. Vlasenko, F.S. Senatov, A.V. Karaulov "Role of mesenchymal multipotent stromal cells in remodeling of bone defects", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2018, Vol. 20, no. 4, pp. 515-522.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-4-515-522

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-4-515-522

constructions for regenerative medicine. MSCs promote integration of bio-implants into the native bone and stimulate osteogenesis. MSCs are characterized by immunomodulatory properties, due to inflammation control and modification of immune cells. MSCs affect not only the *in vivo* immune response by preventing immunological rejection of implanted tissue engineering designs, but it can also influence the bone tissue immunity. MSCs play an important role in bone regeneration, by regulating the osteoblastic generation, and suppressing activity of inflammation effectors and osteoclastogenesis. Some pre-clinical and first clinical trials of bone bio-implants colonized with MSC, demonstrate promising outlooks for this strategy in order to obtain tissue engineering constructions for bone regeneration.

Keywords: mesenchymal multipotent stromal cells, immunomodulating activity, bone bioimplants, osteoimmunology, tissue engineering constructions

Работа выполнена при финансовой поддержке государства в лице Минобрнауки России, уникальный идентификатор прикладных научных исследований RFMEFI57817X0235.

Введение

Кость является одной из наиболее часто подвергающихся трансплантации тканей и уступает первенство лишь компонентам крови. «Золотым стандартом» до сих пор считается пересадка аутологичной кости, однако этот метод имеет существенные ограничения, связанные с возможным объемом резецируемой для замещения кости, и сопряжен с дополнительным хирургическим вмешательством. Альтернативой этому подходу является использование аллогенной кости, но в этом случае существует риск иммунологического отторжения донорской кости и возможность инфицирования реципиента. Перспективным направлением для замещения расширенных костных дефектов является создание биоимплантатов на основе синтетических биосовместимых материалов, импрегнированных ростовыми факторами, стимулирующими ремоделирование кости, или заселенных стволовыми (мультипотентными) клетками. Чаще всего для заселения используют мезенхимальные мультипотентные стромальные клетки (МСК) [1, 43, 58, 60]. Низкий уровень экспрессии МНС класса II и костимулирующих молекул CD80 и CD86 позволяет использовать для заселения биоимплантатов не только аутологичные, но и аллогенные МСК. Способность МСК дифференцироваться в несколько видов мезенхимальных тканей и продукция ими ростовых факторов делает эти клетки основными кандидатами при создании тканеинженерных конструкций для регенеративной медицины [6, 8, 53]. Источником МСК могут служить различные ткани, однако чаще всего в этом качестве используют жировую ткань и костный мозг.

Иммуномодулирующие свойства МСК и ремоделирование кости

МСК не только способствуют интеграции биоимплантата с нативной костью и стимулируют

процесс остеогенеза, но также обладают иммуномодулирующими свойствами, контролируя воспалительные ответы и модифицируя реакции иммунных клеток [42].

В физиологических условиях повышение уровней ростовых факторов и цитокинов приводит к миграции МСК к месту повреждения и образованию новой кости за счет остеогенной дифференцировки. С другой стороны, МСК участвуют в регуляции иммунологических реакций, сопряженных с процессами ремоделирования костной ткани, и вызывают ингибирование пролиферации и продукции цитокинов антигенпрезентирующими клетками и Т-лимфоцитами [37]. Недифференцированные МСК секретируют простагландин E2 (PGE2) и оксид азота (NO), индуцируя, таким образом, иммунодепрессивные эффекты, что рассматривается как вероятный механизм предупреждения отторжения биоимплантата [40]. Способность дифференцировки МСК человека в остеобластный фенотип в сочетании с биоактивными матриксами может быть использована для замещения поврежденных костей пациента вследствие травм, остеопороза, врожденных патологий развития костей и злокачественных новообразований [27]. Заселение синтетических матриц аллогенными МСК обеспечивает основу для формирования неокости, в то время как иммуномодулирующие свойства МСК позволяют подавлять разрушительные воздействия иммунного ответа хозяина на имплантат [36]. К настоящему времени накопились многочисленные данные о влиянии аллогенных дифференцированных МСК на иммунную систему хозяина. Однако отсутствие стандартизированных доклинических испытаний требует дальнейших исследований для оценки влияния МСК на иммунный ответ реципиента и формирование костной ткани, чтобы оценить целесообразность и безопасность использования этих клеток при восстановлении дефектов костей [31].

МСК обладают мощными иммуномодулирующими свойствами, как правило, негативно влияющими на пролиферацию и дифференцировку различных иммунных клеток [38]. Механизмы иммуномодуляции МСК еще до конца не выяс-

нены, однако установлено, что они реализуются клеточно-зависимыми механизмами и растворимыми факторами [56]. Целый ряд медиаторов опосредует иммунодепрессивный эффект МСК, включая трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), простагландин E2 (PGE2), фактор роста гепатоцитов (HGF), индоламин-пиррол-2,3-диоксигеназу (IDO), оксид азота (NO) и интерлейкин-10 (IL-10), продукция которых индуцируется провоспалительными цитокинами $IFN\gamma$, TNF α , IL-1, IL-1 β . Межклеточные контакты также являются ключевым фактором, влияющим на иммуномодулирующие эффекты МСК. Посредством контакт-зависимых механизмов МСК контролируют активированные Т-клетки, снижая выживаемость и пролиферацию Т-клеток, а также увеличивают образование Т-регуляторных лимфоцитов. В осуществлении межклеточных контактов участвуют такие адгезионные молекулы МСК, как CD274 (PDL 1) и galectin-1, которые индуцируются $IFN\gamma$ и осуществляют иммуномодулирующее действие МСК [47]. МСК регулируют как адаптивный, так и врожденный иммунитет — посредством угнетения активации и пролиферации Т- и В-лимфоцитов, подавления созревания дендритных клеток, ингибирования пролиферации и цитотоксичности NK-клеток, а также способствуя образованию регуляторных Т-клеток [59]. МСК также препятствуют образованию плазматических клеток и индуцируют IL-10⁺ и CD19⁺CD38^{high}CD24^{high} В-клетки, которые рассматриваются как регуляторные В-клетки (Vreg). Однако характер иммуномодулирующего действия МСК в значительной степени зависит от микроокружения, и воспалительная среда может влиять на иммуномодулирующий эффект МСК. В условиях иммунологического покоя МСК способствуют выживанию В-клеток и образованию Vreg, которые участвуют реализации иммунологического гомеостаза. В условиях воспаления и при добавлении $IFN\gamma$ МСК подавляют активность В-клеток, ингибируя пролиферацию В-клеток и уменьшая продукцию антител. В то же время они при определенных условиях могут ингибировать образование Vreg. *In vivo* резидентные МСК индуцируют толерогенные В-клетки в условиях иммунологического покоя, а при воспалительных состояниях МСК подавляют гуморальные реакции [22].

МСК оказывают супрессивное действие на NK клетки, при этом опухолеассоциированные МСК более эффективно ингибируют активность NK, в основном за счет угнетения продукции $IFN\gamma$ субпопуляцией CD56^{bright} [21]. Следовательно, при стимуляции регенеративных процессов МСК снижают вероятность отторжения имплантата за счет угнетения клеточного

и гуморального иммунитета, а также благодаря ингибированию воспалительных реакций, что повышает их ценность для трансплантации клеточно- и тканеинженерных конструкций.

Противомикробная активность МСК

МСК обладают противомикробными свойствами, эти эффекты являются как прямыми, так и опосредованными. МСК выделяют антимикробные пептиды, включая кателицидины, липокалин-2 и бета-дефенсины [32].

Установлено, что МСК несут Toll-подобные рецепторы (TLR), посредством которых происходит модификация их дифференцировки и иммунорегуляторных свойств. Бактериальные продукты могут усиливать продукцию МСК бактериостатических соединений, таких как катехилизин LL-37. Агонисты TLR3 стимулируют продукцию МСК цитокинов, участвующих в регуляции воспалительного ответа: $IFN\alpha/\beta$, IL-6 и IL-8. Было обнаружено, что активация МСК TLR3-лигандами вызывала высвобождение факторов, повышающих выживаемость нейтрофилов. Кроме того, было показано, что агонисты TLR3 стимулируют большее высвобождение хемокинов нейтрофилами, чем другие агонисты TLR и стимулируют миграционные свойства МСК.

При инфекции МСК также взаимодействуют с эффекторами врожденного иммунитета, включая нейтрофилы и моноциты, усиливая их антибактериальную активность, а также рекрутируют моноциты в область инфекции и направляют дифференцировку макрофагов в фенотип M2, который ассоциируется с ускоренным заживлением ран [29, 33, 39]. На моделях сепсиса показано усиление фагоцитарной и киллерной активности моноцитов и нейтрофилов после воздействия факторов, секретируемых активированными МСК [2, 7].

Установлено также, что МСК действуют синергично с антибиотиками и повышают выживаемость мышей с модельным сепсисом, снижают выраженность воспалительной реакции за счет рекрутирования иммунных клеток, а также стимулируют репаративные процессы посредством активации ангиогенеза и популяции резидентных стволовых клеток. Различные взаимодополняющие механизмы действия объясняют способность активированных МСК контролировать течение инфекции [9, 49].

NK способны элиминировать инфицированные вирусом, стрессированные и опухолевые клетки. Они также являются важным источником $IFN\gamma$, который стимулирует провоспалительные Th1-ответы. С другой стороны, NK-клетки также могут выполнять регуляторные функции, в том числе стимулировать неангиогенез [4]. МСК

могут способствовать регенеративной функции НК. НК-клетки с ангиогенными свойствами могут индуцироваться из периферических НК-клеток при комбинации гипоксии, TGF- β и деметилирующих агентов [10]. Опосредованный НК-ангиогенез регулируется МСК в периферических тканях и способствует индукции репаративных процессов после воспаления [45].

Способность МСК контролировать течение инфекции определяется множественными взаимодействующими механизмами, в том числе усилением антимикробной активности эффекторов врожденного иммунитета и стимуляцией репаративных процессов, что может иметь важное значение при замещении дефектов костей биоимплантатами.

МСК и иммунные реакции кости

МСК влияют не только на иммунный ответ организма, препятствуя реакции иммунологического отторжения имплантированных тканеинженерных конструкций, но могут также оказывать воздействие на иммунные реакции самой костной ткани. В последние годы сформировалось новое направление в иммунологии, описывающее перекрестное регулирование иммунной и костной систем, получившее название «остеоиммунология». Были установлены взаимные влияния сигнальных молекул костной ткани и костного мозга, обусловленные пространственной близостью этих тканей. Так, была показана важная роль остеобластов в создании ниш для гемопоэтических стволовых клеток в костном мозге [48]. С другой стороны, макрофаги стимулируют остеобластогенез посредством секреции IL-18, а Т-клетки способны влиять на остеокластогенез, продуцируя IL-1, IL-6, IFN γ или IL-4 [12, 14]. К остеоиммунологическим механизмам относится и опосредованное остеокластами разрушение костной ткани, наблюдаемое при физиологических и патологических состояниях [5].

Для образования и слияния многоядерных клеток, экспрессирующих маркеры, специфичные для остеокластов, необходимы цитокины, такие как мембранный белок RANKL, принадлежащий к семейству TNF, и макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF). RANKL является ключевым фактором дифференцировки и активации остеокластов, а также играет важную роль в регуляции иммунной системы. Этот белок экспрессируется на Т-хелперах и вовлечен в созревание дендритных клеток. Активация Т-лимфоцитов приводит к индукции экспрессии этого цитокина, повышению остеокластогенеза и резорбции костной ткани [34, 41].

Износ костных имплантатов, сопровождающийся высвобождением микрочастиц биоматериала в окружающие ткани, является одной из основных причин асептического воспаления — так называемого перипротезного остеоли-

за. В реализации этого явления ключевую роль играют макрофаги, опосредующие хроническую воспалительную реакцию в ответ на продукты износа биоматериалов секрецией хемокинов и провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, способствуют рекрутированию макрофагов и остеокластогенезу в области имплантации [44, 55].

В то время как активированные макрофаги и остеокласты играют ключевую роль в перипротезном остеолизе, баланс «костного оборота» определяется не только резорбцией кости, но и ее образованием. В физиологических условиях остеокласт-опосредованная резорбция кости тесно связана с образованием новой кости остеобластами [46]. При остеолизе, вызванном реакцией на имплантат, активные остеобласты и их предшественники значительно снижаются, что способствует уменьшению костной массы. Поэтому современные стратегии лечения асептического остеолиза предполагают использование костноформирующих клеток, таких как МСК. Кроме того, МСК могут индуцировать поляризацию и пролиферацию макрофагов регуляторного фенотипа посредством продукции IL-10, снижения уровней секреции TNF и IL-12. Имеются данные о том, что внутривенное введение МСК приводит к увеличению уровня моноцитов/макрофагов регуляторного типа в кровотоке и повышению содержания регуляторных макрофагов в воспаленной ткани. Введенные локально, МСК привлекают макрофаги и способствуют их поляризации в регуляторный фенотип [16]. Более того, фагоцитоз фрагментов погибших МСК макрофагами стимулирует их регенеративную и иммуномодулирующую функцию [38]. Влияние МСК на функцию макрофагов и остеокластов имеет важное значение для оценки целесообразности использования этих клеток-предшественников при создании биоимплантатов костей [18].

Остеобласты являются частью линии костнообразующих клеток, которые включают МСК, предостеобласты, остеобласты и остециты. МСК находятся в строме костного мозга, надкостнице и стенках местной микроциркуляции и дифференцируются в костноформирующие остеобласты, проходя определенные стадии. Последовательность дифференцировки МСК в остеобласты не до конца изучена, но характеризуется кратковременной экспрессией транскрипционных факторов SOX9, RUNX2 и Osterix. Сигналы, которые инициируют дифференцировку МСК-остеобластов, также не достаточно хорошо охарактеризованы, но известно, что включают растворимые медиаторы семейства фактора роста фибробластов [35].

Активность МСК может быть усилена воспалительными стимулами, которые сопоставимы с начальным воспалительным статусом при

переломе костей, являющимся оптимальным для формирования костной ткани. Транзиторное воздействие TNF α , ЛПС или других лигандов TLR увеличивает остеогенез и зависит от дозы, времени и периода воздействия стимулов [13]. Однако, воздействие хронической воспалительной среды вызывает активацию остеокластов и нарушение остеогенеза МСК и изменяет баланс ремоделирования кости в сторону остеолитического процесса [54].

Заключение

Современное развитие биотехнологии не позволяет создавать сложные органы *de novo* [52] и в значительной степени ограничивается стимуляцией врожденных способностей регенерации организма, которые могут быть дополнены заменой отдельных участков ткани и индукцией регенеративного каскада [19]. Существующая стратегия тканевой инженерии обычно заключается в экспансии *in vivo* популяций мультипотентных клеток, таких как МСК, с последующей их трансплантацией в виде клеточной суспензии или заселенных МСК скаффолдов в поврежденные области [23]. Благодаря уникальному регенеративному потенциалу и иммуномодулирующим свойствам МСК обладают большими перспективами в тканевой инженерии и реконструктивной терапии не только за счет непосредственного участия в регенерации тканей, но и вследствие модулирующего влияния на иммуногенез реципиента в ответ на внедрение чужеродного тела (имплантата) [28].

Кость является динамической тканью, которая отличается способностью к восстановлению после травмы без рубцевания [57]. Дифференцировка МСК в остеобласты при этом играет решающую роль в регенерации и ремоделировании костей. Полученные из костного мозга МСК считаются адекватным источником для тканевой инженерии костей из-за их способности к остеогенной дифференцировке [36]. МСК могут быть выделены также из пуповинной крови, плаценты, жировой ткани и т.п. Эффективность остеогенной дифференцировки различных МСК человека была продемонстрирована при заселении ими биосовместимых полимерных матриц. При этом было обнаружено, что МСК, полученные из костного мозга, продемонстрировали боль-

шую эффективность дифференцировки в остеобласты, чем остальные виды МСК [56]. Эти клетки обычно трансплантируются в трехмерные пористые скаффолды, обеспечивающие необходимую внеклеточную среду, которая содержит физические и химические сигналы для развития и регенерации ткани [15]. Несмотря на то что в течение ряда лет разрабатывались стратегии, основанные на различных типах биоматериалов и стволовых клеток, современная тканевая инженерия не нашла широкого применения в клинических условиях [20, 26]. Для достижения этой цели потребуется глубокое понимание нормальных физиологических процессов развития тканей и механизмов, лежащих в основе взаимодействия между МСК и биоматериалами во время тканеобразования, поскольку многие важные детали остаются неясными [17]. Биоматериалы играют решающую роль при создании тканеинженерных конструкций [25]. Материал должен иметь возможность сохранять свою структуру и целостность в течение предсказуемых периодов времени для обеспечения нового формирования и созревания тканей даже в условиях нагрузки [24, 50].

Таким образом, МСК играют важную роль в регенерации кости, как путем регулирования образования остеокластов, так и негативного влияния на эффекторы воспаления и остеокластогенез [11]. МСК обладают способностью регенерировать мезенхимальные ткани, регулировать метаболизм костей и модулировать воспаление, что делает их привлекательными кандидатами для клеточных технологий в регенеративной медицине. Современные стратегии создания тканеинженерных конструкций активно используют МСК для улучшения интеграции имплантатов и предотвращения иммунологического отторжения. В доклинических исследованиях показано, что заселение биосовместимых материалов МСК значительно повышает остеокондуктивность и улучшает интеграцию имплантатов [30, 38]. Первые клинические испытания скаффолдов, заселенных МСК, подтверждают их эффективность [20]. Это свидетельствует о перспективности использования тканеинженерных конструкций, полученных на основе биосовместимых скаффолдов, заселенных МСК для регенерации костей.

Список литературы / References

1. Киселевский М.В., Анисимова Н.Ю., Корнюшенков Е.А., Шепелев А.Д., Чвалун С.Н., Полоцкий Б.Е., Давыдов М.И. Биосовместимые синтетические матрицы трахеи на основе полимерных ультраволокнистых материалов, колонизированные мезенхимальными мультипотентными клетками // Современные технологии в медицине, 2016. Т. 8, № 1. С. 7-13. [Kiselevsky M.V., Anisimova N.Yu., Kornushenkov E.A., Shepelev A.D., Chvalun S.N., Polotsky B.E., Davydov M.I. Biocompatible synthetic tracheal matrices based on polymer. *Sovremennye tekhnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine*, 2016, Vol. 8, no. 1, pp. 7-13. (In Russ.)]

2. Климович В.Б. Иммуномодулирующая активность мезенхимальных стромальных (стволовых) клеток // Медицинская иммунология, 2014. Т. 16, № 2. С. 107-126. [Klimovich V.B. Immunomodulatory activity of mesenchymal stromal (stem) cells. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2014, Vol. 16, no. 2, pp. 107-126. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2014-2-107-12.
3. Alcayaga-Miranda F., Cuenca J., Martin A., Contreras L., Figueroa F.E., Khour M. Combination therapy of menstrual derived mesenchymal stem cells and antibiotics ameliorates survival in sepsis. *Stem Cell Res. Ther.*, 2015, Vol. 6, no. 6, p. 199.
4. Arck P.C., Hecher K. Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nat. Med.*, 2013, Vol. 19, no. 5, pp. 548-556.
5. Aubin J. Regulation of osteoblast formation and function. *Rev. Endocrinol. Metab. Disord.*, 2001, Vol. 2, no. 1, pp. 81-94.
6. Bianco P., Cao X., Frenette P.S., Mao J.J., Robey P.G., Simmons P.J., Wang C.Y. The meaning, the sense and the significance: translating the science of mesenchymal stem cells into medicine. *Nat. Med.*, 2013, Vol. 19, no. 1, pp. 35-42.
7. Brandau S., Jakob M., Bruderek K., Bootz F., Giebel B., Radtke S., Mauel K., Jäger M., Flohé S.B., Lang S. Mesenchymal stem cells augment the anti-bacterial activity of neutrophil granulocytes. *PLoS ONE*, 2014, Vol. 9, e106903. doi: 10.1371/journal.pone.0106903.
8. Bunpetch V., Wu H., Zhang S., Ouyang H.W. From "bench to bedside": current advancement on large-scale production of mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev.*, 2017, Vol. 26, no. 9, pp. 1662-1673.
9. Carty F., Mahon B.P., English K. The influence of macrophages on mesenchymal stromal cell therapy: Passive or aggressive agents? *Clin. Exp. Immunol.*, 2012, Vol. 188, no. 1, pp. 1-11.
10. Cerdeira A.S., Rajakumar A., Royle C.M., Lo A., Husain Z., Thadhani R.I., Sukhatme V.P., Karumanchi S.A., Kopcow H.D. Conversion of peripheral blood NK cells to a decidual NK-like phenotype by a cocktail of defined factors. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 190, no. 8, pp. 3939-3948.
11. Chena F.-M., Liu X. Advancing biomaterials of human origin for tissue engineering. *Prog. Polym. Sci.*, 2016. Vol. 53, no. 1, pp. 86-168.
12. Cheng J., Liu J., Shi Z., Jules J., Xu D., Luo S., Wei S., Feng X. Molecular mechanisms of the biphasic effects of interferon- γ on osteoclastogenesis. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2012, Vol. 32, no. 1, pp. 34-45.
13. Croes M., Oner F.C., Kruyt M.C., Blokhuis T.J., Bastian O., Dhert W.J., Alblas J. Proinflammatory mediators enhance the osteogenesis of human mesenchymal stem cells after lineage commitment. *PLoS ONE*, 2015, Vol. 10, no. 7, e0132781. doi: 10.1371/journal.pone.0132781.
14. Cornish J., Gillespi M.T., Callon K.E., Horwood N.J., Moseley J.M., Reid I.R. Interleukin-18 is a novel mitogen of osteogenic and chondrogenic cells. *Endocrinology*, 2005, Vol. 144, no. 4, pp. 1194-1201.
15. Dawson J.I., Oreffo R.O. Bridging the regeneration gap: stem cells, biomaterials and clinical translation in bone tissue engineering. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2008, Vol. 473, no. 2, pp. 124-131.
16. Dayan V., Yannarelli G., Billia F., Filomeno P., Wang X.H., Davies J.E., Keating A. Mesenchymal stromal cells mediate a switch to alternatively activated monocytes/macrophages after acute myocardial infarction. *Basic Res. Cardiol.*, 2011, Vol. 106, no. 6, pp. 1299-1310.
17. Discher D.E., Mooney D.J., Zandstra P.W. Growth factors, matrices, and forces combine and control stem cells. *Science*, 2009, Vol. 324, no. 5935, pp. 1673-1677.
18. Eggenhofer E., Hoogduijn M.J. Mesenchymal stem cell-educated macrophages. *Transplant. Res.*, 2012, Vol. 1, no. 1, pp. 1-12.
19. Feinberg A.W. Engineered tissue grafts: opportunities and challenges in regenerative medicine. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.*, 2012, Vol. 4, no. 2, pp. 207-220.
20. Fisher M.B., Mauck R.L. Tissue engineering and regenerative medicine: recent innovations and the transition to translation. *Tissue Eng. Part B Rev.*, 2013, Vol. 19, no. 1, pp. 1-13.
21. Galland S., Vuille J., Martin P., Letovanec I. Tumor-derived mesenchymal stem cells use distinct mechanisms to block the activity of natural killer cell subsets. *Cell Rep.*, 2017, Vol. 20, no. 12, pp. 2891-2905.
22. Gao F., Chiu S.M., Motan D.A., Zhang Z., Chen L., Ji H.L., Zhang Z., Chen L., Ji H.L., Tse H.F., Fu Q.L., Lian Q. Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects. *Cell Death Dis.*, 2016, Vol. 21, no. 7, e2062. doi: 10.1038/cddis.2015.327.
23. Griffith L.G., Naughton G. Tissue engineering – current challenges and expanding opportunities. *Science*, 2002, Vol. 295, no. 5556, pp. 1009-1014.
24. Guarino V., Causa F., Ambrosio L. Bioactive scaffolds for bone and ligament tissue. *Expert. Rev. Med. Devices*, 2007, Vol. 4, no. 3, pp. 405-418.
25. Haker J.S., Giammara B.L. Biomaterials and biomedical devices. *Science*, 1988, Vol. 242, no. 4880, pp. 885-892.
26. Hanson S., D'Souza R.N., Hematti P. Biomaterial-mesenchymal stem cell constructs for immunomodulation in composite tissue engineering. *Tissue Eng. Part A*, 2014, Vol. 20, no. 15-16, pp. 2162-2168.
27. Hardy J.G., Villancio-Wolter M.K., Sukhavasi R.C., Mouser D.J., Aguilar D. Jr, Geissler S.A., Kaplan D.L., Schmidt C.E. Electrical stimulation of human mesenchymal stem cells on conductive nanofibers enhances their differentiation toward osteogenic outcomes. *Macromolecular Rapid Communications*, 2015, Vol. 36, no. 1, pp. 1884-1890.

28. Harrison R.H., St-Pierre J.P., Stevens M.M. Tissue engineering and regenerative medicine: a year in review. *Tissue Eng. Part B Rev.*, 2014, Vol. 20, no. 1, pp. 1-16.
29. Liu D., Yi C., Fong C.C., Jin Q., Wang Z., Yu W.K., Sun D., Zhao J., Yang M. Activation of multiple signaling pathways during the differentiation of mesenchymal stem cells cultured in a silicon nanowire microenvironment. *Nanomed.*, 2014, Vol. 10, no. 6, pp. 1153-1163.
30. Johnson V., Webb T., Norman A., Coy J., Kurihara J., Regan D., Dow S. Activated mesenchymal stem cells interact with antibiotics and host innate immune responses to control chronic bacterial infections. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, no. 1, p. 9575.
31. Katagiri W., Osugi M., Kawai T., Hibi H. First-in-human study and clinical case reports of the alveolar bone regeneration with the secretome from human mesenchymal stem cells. *Head Face Med.*, 2016, Vol. 12, no. 5, pp. 1-10.
32. Kiernan C.H., Wolvius E.B., Brama P.A.J., Farrell E. The immune response to allogeneic differentiated mesenchymal stem cells in the context of bone tissue engineering. *Tissue Eng. Part B Rev.*, 2018, Vol. 24, no. 1, pp. 75-83.
33. Krasnodembskaya A., Song Y., Fang X., Gupta N., Serikov V., Lee J.W., Matthay M.A. Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37. *Stem Cells*, 2010, Vol. 28, no. 25, pp. 2229-2238.
34. Lee K., Silva E.A., Mooney D.J. Growth factor delivery-based tissue engineering: general approaches and a review of recent developments. *J. R. Soc. Interface*, 2011, Vol. 8, no. 55, pp. 153-170.
35. Li M., Hasegawa T., Hogo H., Tatsumi S., Liu Z., Guo Y., Sasaki M., Tabata C., Yamamoto T., Ikeda K., Amizuka N. Histological examination on osteoblastic activities in the alveolar bone of transgenic mice with induced ablation of osteocytes. *Histol. Histopathol.*, 2013, Vol. 28, no. 3, pp. 327-335.
36. Lin G.L., Hankenson K.D. Integration of BMP, Wnt, and notch signaling pathways in osteoblast differentiation. *J. Cell Biochem.*, 2011, Vol. 112, no. 12, pp. 3491-3501.
37. Liu H., Kemeny, D.M., Heng B.C., Ouyang H.W., Melendez A.J., Cao T. The immunogenicity and immunomodulatory function of osteogenic cells differentiated from mesenchymal stem cells. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 176, no. 5, pp. 2864-2871.
38. Liu W.H., Liu J.J., Wu J., Zhang L.L., Liu F., Yin L., Zhang M.M., Yu B. Novel mechanism of inhibition of dendritic cells maturation by mesenchymal stem cells via interleukin 10 and the JAK1/STAT3 signaling pathway. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 38, no. 1, e55487. doi: 10.1371/journal.pone.0055487.
39. Lu W., Fu C., Song L., Yao Y., Zhang X., Chen Z., Li Y., Ma G., Shen C. Exposure to supernatants of macrophages that phagocytized dead mesenchymal stem cells improves hypoxic cardiomyocytes survival. *Int. J. Cardiol.*, 2012, Vol. 165, no. 2, pp. 333-340.
40. Luk F., Carreras-Planella L., Korevaar S.S. Inflammatory conditions dictate the effect of mesenchymal stem or stromal cells on b cell function. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 1042. doi: 10.3389/fmmu.2017.01042.
41. Mukonoweshuro B., Brown C.J., Fisher J., Ingham E. Immunogenicity of undifferentiated and differentiated allogeneic mouse mesenchymal stem cells. *J. Tissue Eng.*, 2014, Vol. 5, no. 1, pp. 1-15.
42. Neuss S., Denecke B., Gan L., Lin Q. Transcriptome analysis of MSC and MSC-derived osteoblasts on resomer® Lt706 and Pcl: impact of biomaterial substrate on osteogenic differentiation. *PLoS ONE*, 2011, Vol. 6, no. 9, e23195. doi: 10.1371/journal.pone.0023195.
43. New S.E., Ibrahim A., Guasti L. Towards reconstruction of epithelialized cartilages from autologous adipose tissue-derived stem cells. *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, 2016, Vol. 11, no. 11, pp. 3078-3089.
44. Niaza K., Senatov F., Anisimova N., Kiselevskiy M., Kaloshkin S. Effect of co-incubation with mesenchymal stromal cells in cultural medium on structure and mechanical properties of polylactide-based scaffolds. *BioNano Science*, 2017, Vol. 7, no. 4, pp. 712-717.
45. Nich C., Takakubo Y., Pajarinen J., Ainola M., Salem A., Sillat T., Rao A.J., Raska M., Tamaki Y., Takagi M., Konttinen Y.T., Goodman S.B., Gallo J. Macrophages-key cells in the response to wear debris from joint replacements. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2013, Vol. 101, no. 10, pp. 3033-3045.
46. Petri R.M., Hackel A., Hahnel K., Dumitru C.A., Bruderek K., Flohe S.B., Paschen A., Lang S., Brandau S. Activated tissue-resident mesenchymal stromal cells regulate natural killer cell immune and tissue-regenerative function. *Stem Cell Reports*, 2017, Vol. 9, pp. 985-998.
47. Raggatt L.J., Partridge N.C. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J. Biol. Chem.*, 2010, Vol. 285, no. 33, pp. 25103-25108.
48. Raicevic G., Najar M., Najimi M., El Taghdouini A., van Grunsven L.A., Sokal E., Toungouz M. Influence of inflammation on the immunological profile of adult-derived human liver mesenchymal stromal cells and stellate cells. *Cytotherapy*, 2015, Vol. 17, no. 2, pp. 174-185.
49. Rauner M., Sipos W., Pietschmann P. Osteoimmunology. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2007, Vol. 143, no. 1, pp. 31-48.
50. Roszer T. Understanding the Mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms. *Mediators Inflamm.*, 2015, Vol. 2015, no. 1, pp. 1-16.
51. Santo V.E., Gomes M.E., Mano J.F., Reis R.L. Controlled release strategies for bone, cartilage, and osteochondral engineering – Part I: recapitulation of native tissue healing and variables for the design of delivery systems. *Tissue Eng. Part B Rev.*, 2013, Vol. 19, no. 4, pp. 308-326.

52. Senatov F.S., Zadorozhnyy M.Yu., Niaza K.V., Medvedev V.V., Kaloshkin S.D., Anisimova N.Yu., Kiselevskiy M.V., Yang K.-C. Shape memory effect in 3D-printed scaffolds for self-fitting implants. *Eur. Polymer J.*, 2017, Vol. 93, no. 1, pp. 222-231.
53. Soto-Gutierrez A., Wertheim J.A., Ott H.C., Gilbert T.W. Perspectives on whole-organ assembly: moving toward transplantation on demand. *J. Clin. Invest.*, 2012, Vol. 122, no. 11, pp. 3817-3823.
54. Sutton M.T., Fletcher D., Ghosh S.K., Weinberg A., van Heeckeren R., Kaur S., Sadeghi Z., Hijaz A., Reese J., Lazarus H.M., Lennon D.P., Caplan A.I., Bonfield T.L. Antimicrobial properties of mesenchymal stem cells: therapeutic potential for cystic fibrosis infection, and treatment. *Stem Cells Int.*, 2016, Vol. 2016, no. 1, pp. 1-12.
55. Wang M.L., Nesti L.J., Tuli R., Lazatin J., Danielson K.G., Sharkey P.F., Tuan R.S. Titanium particles suppress expression of osteoblastic phenotype in human mesenchymal stem cells. *J. Orthop. Res.*, 2002, Vol. 20, no. 6, pp. 1175-1184.
56. Xue R., Qian Y., Li L., Yao G., Yang L., Sun Y. Polycaprolactone nanofiber scaffold enhances the osteogenic differentiation potency of various human tissue-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res. Ther.*, 2017, Vol. 8, no. 1, p. 148.
57. Yagi H., Soto-Gutierrez A., Parekkadan B., Kitagawa Y., Tompkins R.G., Kobayashi N., Yarmush M.L. Mesenchymal stem cells: mechanisms of immunomodulation and homing. *Cell Transplant.*, 2010, Vol. 19, no. 6, pp. 667-679.
58. Zhang S., Chen X., Hu Y., Wu J., Cao Q., Chen S., Gao Y. All-trans retinoic acid modulates Wnt3A-induced osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells via activating the PI3K/AKT/GSK3beta signalling pathway. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2016, Vol. 42, no. 422, pp. 243-253.
59. Zhou Y., Tsai T.L., Li W.J. Strategies to retain properties of bone marrow-derived mesenchymal stem cells *ex vivo*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2017, Vol. 1409, no. 1, pp. 3-17.
60. Zimmermann J.A., Hettiaratchi M.H., McDevitt T.C. Enhanced Immunosuppression of T cells by sustained presentation of bioactive interferon- γ within three-dimensional mesenchymal stem cell constructs. *Stem Cells Transl. Med.*, 2017, Vol. 6, no. 1, pp. 223-237.

Авторы:

Киселевский М.В. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточного иммунитета ФГБНУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Анисимова Н.Ю. — д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета ФГБНУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ; научный сотрудник центра композиционных материалов, Национальный технический университет «МИСиС», Москва, Россия

Должикова Ю.И. — инженер центра композиционных материалов, Национальный технический университет «МИСиС», Москва, Россия

Власенко Р.Я. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета ФГБНУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Сенатов Ф.С. — к.ф.-м.н., научный сотрудник центра композиционных материалов Национальный технический университет «МИСиС», Москва, Россия

Караулов А.В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Kiselevsky M.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Cellular Immunity, N.N. Blokhin National Medical Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

Anisimova N.Yu., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Laboratory of Cellular Immunity, N.N. Blokhin National Medical Center of Oncology; Research Associate, Center for Composite Materials, National University of Science and Technology MISiS, Moscow, Russian Federation

Dolzhikova Yu.I., Engineer, Center for Composite Materials, National University of Science and Technology MISiS, Moscow, Russian Federation

Vlasenko R.Ya., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Cellular Immunity, N.N. Blokhin National Medical Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

Senatov F.S., PhD (Physics and Mathematics), Research Associate, Center for Composite Materials, National University of Science and Technology MISiS, Moscow, Russian Federation

Karaulov A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Поступила 11.12.2017

Отправлена на доработку 13.12.2017

Принята к печати 26.12.2017

Received 11.12.2017

Revision received 13.12.2017

Accepted 26.12.2017