

ISSN 1029-8940 (Print)
ISSN 2524-230X (Online)

АГЛЯДЫ REVIEWS

УДК 577.241
<https://doi.org/10.29235/1029-8940-2022-67-3-309-320>

Поступила в редакцию 25.04.2022
Received 25.04.2022

И. Д. Вологовский, С. В. Пинчук, И. Б. Василевич

Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

ТРАНСКРИПЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ – КЛЮЧЕВЫЕ РЕГУЛЯТОРНЫЕ БИОМОЛЕКУЛЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ НАПРАВЛЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК В СОМАТИЧЕСКИЕ КЛЕТКИ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

Аннотация. В статье рассматриваются механизмы дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в соматические клетки органов и тканей, лежащие в основе эмбриогенеза и естественных репаративных процессов в клетке и поддерживающие структурный и функциональный гомеостаз клеточного пула в разрезе целостного организма, что тем самым определяет судьбу индивидуальных клеток. Приводятся данные об адипогенной, остеогенной, хондрогенной, миогенной и эндотелиальной дифференцировках, приводящих к формированию в организме системных клеток мезодермального происхождения. Рассматривается также вопрос о том, каким образом осуществляется контроль каждого из видов дифференцировки и участие в них разнообразных регуляторных биомолекул, транскрипционных факторов, цитокинов и химокинов, находящихся в постоянном сложном взаимодействии друг с другом и образующих в клетке интегральную регуляторную сеть. Обсуждается участие в процессах дифференцировки ряда транскрипционных факторов (Runx2, Sox9, PPAR γ , MyoD, GATA4 и GATA6), экспрессия которых находится под постоянным химическим контролем в пределах регуляторной сети клетки.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, дифференцировка, транскрипционные факторы, соматические клетки органов и тканей, эмбриогенез, регуляторные сети, регенеративные процессы

Для цитирования: Вологовский, И. Д. Транскрипционные факторы – ключевые регуляторные биомолекулы, определяющие направление дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в соматические клетки органов и тканей / И. Д. Вологовский, С. В. Пинчук, И. Б. Василевич // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. биол. наук. – 2022. – Т. 67, № 3. – С. 309–320. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2022-67-3-309-320>

Igor D. Volotovskii, Sergey V. Pinchuk, Irina B. Vasilevich

Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

TRANSCRIPTION FACTORS – KEY REGULATORY BIOMOLECULES DETERMINING THE DIFFERENTIATION OF MESENCHYMAL STEM CELLS INTO THE SOMATIC CELLS OF ORGANS AND TISSUES

Abstract. The mechanisms of differentiation of mesenchymal stem cells into the somatic cells of organs and tissues underlying embryogenesis and natural reparation processes and providing the structural and functional homeostasis of cells are considered. The data on adipogenic, osteogenic, chondrogenic, myogenic, and endothelial differentiations are given, which results in the formation of the cells of mesodermal origin in organism. The problem is discussed, how the transcription factors control each type of differentiation and participate in them using various regulatory biomolecules, transcription factors, cytokines, and chemokines being in complicate permanent interactions and forming the integrity regulatory network. The participation in differentiation processes of a number of transcription factors (Runx2, Sox9, PPAR γ , MyoD, GATA4 and GATA6) is discussed, the expression of which is under a permanent chemical control within the cellular regulatory network.

Keywords: mesenchymal stem cells, differentiation, transcription factors, somatic cells of organs and tissues, embryogenesis, regulatory networks, regenerative processes

For citation: Volotovskii I. D., Pinchuk S. V., Vasilevich I. B. Transcription factors – key regulatory biomolecules determining the differentiation of mesenchymal stem cells into the somatic cells of organs and tissues. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2022, vol. 67, no. 3, pp. 309–320 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2022-67-3-309-320>

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) (мультипотентные стромальные или мезенхимальные стромальные клетки) стали объектом интенсивного изучения начиная с 1960–1970-х годов, после публикации основополагающих работ А. Я. Фриденштейна с сотр. [1]. Они показали, что МСК, являющиеся компонентами мезодермы, способны дифференцироваться в ряд соматических клеток, что является пусковым событием эмбриогенеза организма.

Много усилий было предпринято для разработки методов выделения и фенотипирования МСК. Способность МСК к дифференцировке натолкнула исследователей на мысль о возможности использования этих клеток для структурного и функционального восстановления тканей при некоторых серьезных заболеваниях [2]. Предположение состояло в следующем. МСК должны мигрировать к месту повреждения, внедряться в него и дифференцироваться в функциональные клетки, что в конечном счете должно приводить к их размножению, регенерации поврежденных или патологически измененных компонентов тканей. Опубликованы сотни работ, выполненных на животных и пациентах, с целью убедиться, что данное предположение работает. В массиве данных, однако, результаты по регенеративной эффективности клеточной трансплантации варьируются от высокого терапевтического эффекта до его полного отсутствия. Скорее всего, клетки не всегда попадают в патологический очаг. Более того, предполагается, что после ассоциации с патологически измененными мишенями они дифференцируются в клетки немезодермального происхождения [3]. Это противоречит сложившейся догме о том, что МСК могут дифференцироваться только в системные клетки мезодермального происхождения [4]. Скорее всего, наблюдаемый разнородный эффект можно объяснить сложным характером реализации биологического действия МСК. Рассматриваются несколько механизмов реализации репаративных эффектов под влиянием МСК:

- а) дифференцировка МСК, их внедрение в поврежденную мишень и замена поврежденных клеток на функционально активные;
- б) паракринная активность МСК – синтез ими биологически активных молекул (цитокинов, транскрипционных факторов, различных факторов роста);
- в) перенос из МСК в клетки-мишени органелл (митохондрий, потенциалобразующих ионов Ca^{2+} , Mg^{2+} , белков и пептидов);
- г) перенос в клетки-мишени РНК, гормонов и различных химических соединений с помощью лизосом, образующихся из материала плазматических мембран МСК по механизму эндоцитоза.

Перечисленные механизмы неравноценны, что особенно заметно проявляется при местном или внутривенном введении МСК в организм [4]. Благодаря действию разнообразных факторов меняются и резидентные клетки самой мишени – они пролиферируют, дифференцируются и, по некоторым данным, продуцируют иммуноглобулины. Важно отметить еще одно обстоятельство. Все синтезируемые МСК паракринные соединения обладают низкой растворимостью и, оказываясь в окружении МСК после их синтеза клеткой, не попадают в кровеносное русло и не переносятся с ним по всему организму. Таким же свойством характеризуются и биологически активные продукты, содержащиеся в экзосомах. Иными словами, все события, связанные с репаративным действием МСК, разворачиваются в нише МСК. Следовательно, можно предположить, что при использовании МСК для повышения эффективности лечения нужно их вводить прямо в очаг повреждения, а не внутривенно в кровеносное русло.

Кроме того, впечатляющим свойством стволовых клеток является их относительно высокая скорость экспансии и способность при их использовании избегать крайне нежелательных аллогенных эффектов [5, 6].

Как упоминалось выше, МСК секретируют различные факторы роста, цитокины и белки экстрацеллюлярного матрикса, поддерживающие выживаемость клеток. Теоретически благодаря этому МСК способны репарировать поврежденные клетки, т. е. снижать уровень повреждения

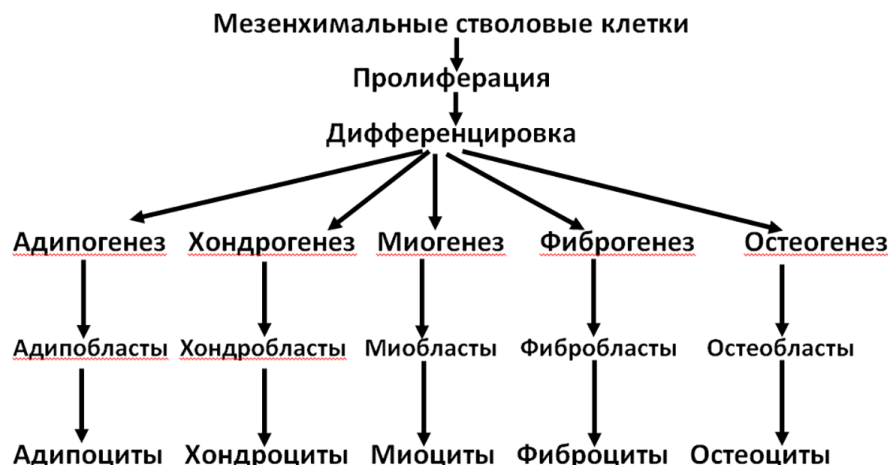


Рис. 1. Традиционная схема направлений дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток в системные клетки органов и тканей мезодермального происхождения

Fig. 1. Traditional scheme of differentiation directions of the mesenchymal stem cells into the system cells of organs and tissues of mesodermal origin

и ускорять репарацию. Подтверждением этому служат данные по оптимизации МСК структурного состояния клеток ниши, как это показано для гемопоэтических стволовых клеток и клеток сосудистого эндотелия [7]. Очевидно, что использование МСК при лечении различных заболеваний не всегда приводит к ожидаемому лечебному эффекту. Это связано с особенностями механизмов реализации биологического действия МСК в каждом конкретном случае. Учитывая это обстоятельство, приступить к разработке конкретной технологии лечения того или иного заболевания с помощью стволовых клеток нельзя, не имея четкого представления о механизмах их действия. Поэтому перед клинической стадией исследования обязательным является проведение модельных экспериментов на уровне клеток, тканей и целого организма, поскольку без этого введение МСК пациентам в большинстве случаев обречено на получение отрицательного результата или слабого эффекта.

Настоящий обзор посвящен рассмотрению наиболее важной стадии метаболизма МСК в организме после их введения в него, механизмам дифференцировки МСК и их превращению в соматические клетки органов и тканей.

Механизмы дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток. Первые работы по дифференцировке МСК продемонстрировали, что эти клетки обладают способностью превращаться в клетки мезодермального происхождения, а именно в клетки миогенной, адипогенной, остеогенной и хондрогенной линий (рис. 1).

В ходе дифференцировки МСК в определенный клеточный тип в запуске процесса дифференцировки и реализации ее последующих стадий важную роль играет множество стимулов и ингибиторов, включая различные цитокины, факторы роста, молекулы экстрацеллюлярного матрикса и транскрипционные факторы (ТФ). Некоторые факторы выполняют *in vitro* роль индуцирующего стимула (см. таблицу).

Факторы, индуцирующие дифференцировку МСК в некоторые типы соматических клеток [8]

The factors inducing MSK transdifferentiation into some types of somatic cells [8]

Индуктор	Концентрация	Эффект	Направление дифференцировки
Дексаметазон	1 мкМ	Увеличение депозита жира в цитоплазме	Адиποциты
3-Изобутил-метилксантин	0,5 мМ		
Инсулин	0,01 мг/мл		
Аскорбиновая кислота	50 мкМ	Увеличение активности щелочной фосфатазы	Остеоциты
Дексаметазон	100 нМ		

Окончание таблицы

Индуктор	Концентрация	Эффект	Направление дифференцировки
TGF- β 1 Аскорбиновая кислота Дексаметазон	10 нг/мл 50 мкг/мл 100 нМ		Хондроциты
TGF- β 1	1, 2, 5, 10 нг/мл	Стимулирование экспрессии генов, специфических для гладкомышечных клеток	Клетки гладкомышечной ткани
5-азациитидин	3, 10 μ М	Ингибирование ДНК-метилтрансферазы	Кардиомиоциты
VEGF	10, 50 нг/мл	Фосфорилирование VEGF-RII и стимулирование его активности	Клетки эндотелия

В настоящее время речь идет в первую очередь о транскрипционных факторах, которые контролируют процесс дифференцировки МСК в зрелые клетки различных типов. При этом ТФ могут не только стимулировать дифференцировку, но и подавлять ее.

Остеогенная дифференцировка. Дифференцировка МСК в остеобласты *in vitro* индуцируется при инкубации клеток в среде, содержащей β -глицерофосфат, дексаметазон, фосфат аскорбиновой кислоты, смесь таких факторов, как трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor-beta, TGF- β), костный морфогенетический белок (bone morphogenetic protein, BMP) и витамин D3 [9]. Главными транскрипционными факторами, играющими ключевую роль в дифференцировке МСК в остеобласты, являются связанный с Runt транскрипционный фактор 2 (Runt-related transcription factor 2, Runx2) и транскрипционный фактор остерикс (transcription factor Sp7, OSTERIX) [10].

Наиболее важен Runx2, являющийся регулятором образования костной ткани. Под его влиянием МСК дифференцируются в преостеобласты и подавляется адипогенная и хондрогенная дифференцировки. Ген *Runx2* содержит короткий ДНК-связывающий домен, а сам белок образует *in vitro* гетеродимеры, в составе которых представлен комплекс Cbfb (core binding factor β)/Pebp2 β (polyoma enhancer binding protein 2 β). Экспрессия *Runx2* регулируется несколькими сигнальными путями, а именно Wnt, BMP, Notch и комплексом регуляторных молекул (Smad, Twist, Ноха и HIF α). В этом ансамбле происходят сложные межмолекулярные взаимодействия, сопровождающиеся активацией или ингибированием его, что в конечном счете сказывается на активности *Runx2*. Более того, отсутствие одного из факторов приводит к изменению остеогенной направленности дифференцировки в адипогенную или хондрогенную.

Хондрогенная дифференцировка. *In vitro* хондрогенная дифференцировка МСК индуцируется путем добавления в среду фосфата аскорбиновой кислоты, дексаметазона, бычьего сывороточного альбумина, линолевой кислоты, пирувата натрия, трансферрина, селеновой кислоты, пролина, L-глутамина и TGF- β 1 [11]. МСК утрачивают присущую им фибробластоподобную форму и превращаются в округлые клетки. Транскрипционные факторы играют важную роль в регуляции экспрессии генов коллагенов типов 2, 9, 10, 11, агреккана и хрящевого белка, которые являются маркерами хондроцитов. Главная роль при этом отводится фактору Sox9 (определяющая пол область Y-бокса 9, sex determining region Y-box 9), который контролирует экспрессию ключевых генов хондрогенеза. Так, Sox9 влияет на экспрессию гена коллагена 9, связываясь с его промоторным участком, и образует транскрипционные комплексы с другими белками [12]. Изменение содержания Sox9 посредством сверхэкспрессии или ингибирования соответствующей mRNA сопровождается изменением содержания mRNA маркерных генов коллагенов типов 2, 9, 11 и хрящевого протеогликана агреккана. Более того, введение в МСК комбинации Sox9, Sox6 и Sox5 эффективно стимулировало их хондрогенную дифференцировку [13].

Изучались также и другие факторы, оказывающие влияние на хондрогенез МСК: факторы, кодируемые генами семейства HOX (HOXA2, HOXD9, HOXD10, HOXD11, HOXD13), STAT3 (сигнальный преобразователь и активатор транскрипции-3, signal transducer and activator of transcription 3), Wnt11, YAP (yes-ассоциированный белок, yes-associated protein). HOXA2 и YAP оказывают ингибирующее действие на хондрогенную дифференцировку МСК, тогда как остальные факторы приводят к ее стимуляции [14–16].

Между различными факторами и регуляторными молекулами в МСК, по-видимому, складываются сложные взаимоотношения. Так, белок Smad3 способен образовывать комплекс с Sox9, что негативно сказывается на хондрогенной дифференцировке. В свою очередь активность Smad 2 и 3 в МСК контролируются TGF- β 1. STAT3, Wnt11 и YAP взаимодействуют также с другими факторами, но в конечном счете их влияние отражается на активности Sox9.

Адипогенная дифференцировка. Адипогенная дифференцировка стимулируется при инкубации клеток в среде, содержащей 3-изобутил-1-метилксантин, инсулин, индометацин, триидотионин, фосфат аскорбиновой кислоты [17]. Дифференцировка МСК в адипоциты заключается в накоплении липидов во внутриклеточных вакуолях. Ингибирование или активация некоторых транскрипционных факторов имеет существенное значение для реализации клеточных событий, приводящих к адипогенной дифференцировке.

На данный момент идентифицировано несколько ключевых факторов. Одним из них является активируемый пролиферацией пероксисомный рецептор γ (peroxisome proliferation-activated receptor γ , PPAR γ), который регулирует экспрессию генов, ответственных за адипогенную дифференцировку МСК [18]. Две изоформы фактора – PPAR γ 2 и PPAR γ 1 – стимулируют адипогенез. Активность самого PPAR γ можно модифицировать различными лигандами, например TAZ (транскрипционный коактиватор с PDZ-связывающим доменом, transcriptional coactivator with PDZ-binding motif), CEBPB (усиливающий связывание с CCAAT (cytosine-cytosine-adenosine-adenosine-thymidine), белок бета (CCAAT-enhancer-binding protein beta) или RDM16 (РНК-направляемое метилирование ДНК 16, RNA-directed DNA methylation 16).

Любопытно, что фактор GATA-2 (член семейства ядерных белков, содержащих ДНК-связывающие домены цинкового пальца (zinc-finger) и распознающих нуклеотидные последовательности G-A-T-A), который контролирует пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических стволовых клеток, наряду с данной дифференцировкой регулирует и адипогенез. Подавление активности этого транскрипционного фактора стимулирует адипогенез, а активация GATA-2 его ингибирует [19]. Показано также, что Foxa1 (forkhead box protein A1), как и GATA-2, снижает адипогенез МСК и экспрессию PPAR γ и CEBPA. В свою очередь HOXC8 также ингибирует адипогенез в МСК. Сообщается, что TWIST (транскрипционные факторы класса bHLH, basic helix-loop-helix) выполняет регуляторную роль в адипогенной дифференцировке. Увеличение содержания Twist-1 в культуре МСК связано с увеличением экспрессии маркеров адипогенной дифференцировки [20]. Позднее было обнаружено, что уменьшение его содержания в среде miРНК-194 коррелирует с одновременным увеличением экспрессии фактора COUP-TF2 (транскрипционный фактор COUP 2, chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor 2), который, как было показано ранее, выполняет ключевую роль в адипогенезе МСК [21]. Оказались причастными к адипогенной дифференцировке и транскрипционные факторы Sox2 и Oct4 (октамер-4, octamer-binding transcription factor 4), участвующие в дифференцировке МСК по другим направлениям.

Миогенная дифференцировка. Клетки скелетной мускулатуры. Данная дифференцировка имеет место, если добавить в среду инкубации МСК 5-азацитидин [22] или проинкубировать МСК со скелетными миоцитами, неонатальными фибробластами или кардиомиоцитами. Миогенная дифференцировка активируется и транскрипционными факторами Pax3 (парный бокс 3, paired box 3), MyoD (белок, детерминирующий миобласты, myoblast determination protein), Myf-5 (миогенный фактор 5, myogenic factor 5) [23]. Сигналы от этих транскрипционных факторов индуцируют образование склеротома и дермомиотома. В ходе экспрессии Pax3 клетки мигрируют через дорзомедиальный порог дермомиотома, после чего формируется миотом и запускается миогенная дифференцировка [23]. Pax3 и Pax7 являются членами специального семейства транскрипционных факторов. Их принято рассматривать в качестве ключевых регуляторов миогенной дифференцировки, так как они работают на ранних стадиях образования скелетной мускулатуры и ее регенерации. Сверхэкспрессия Pax3 в МСК стимулирует миогенную и подавляет адипогенную, остеогенную и хондрогенную дифференцировки [24]. В другом исследовании при введении генов Pax3 и Pax7 в МСК также регистрировалась стимуляция миогенной дифференцировки [23].

MyoD, Myf-5 и миогенин экспрессируются в МСК, находящихся в процессе миогенной дифференцировки. Сверхэкспрессия MyoD ингибирует активность Twist-1 через образование miRNA-206 и стимулирует миогенез [25]. Другой ТФ – TAZ, являющийся модулятором остеогенеза и адипогенеза – модифицирует миогенез, т. е. принимает участие в его регуляции [26]. Сходные данные получены для IGF II (инсулиноподобный фактор роста 2, insulin-like growth factor-II), TNF- α (фактор некроза опухолей альфа, tumor necrosis factor- α) и Smad3 [27].

Кардиомиоциты. МСК способны дифференцироваться в кардиомиоциты после 2–3-недельного культивирования в обычной среде на основе DMEM и фетальной бычьей сыворотки с добавлением 5-азациитидина. Идентифицировано несколько ТФ, выступающих в роли регуляторов кардиомиогенной дифференцировки. В первую очередь речь идет о GATA4, Nkx2.5 и Wnt11, сверхэкспрессия которых стимулирует кардиомиогенез МСК. Эффект становится более выраженным, если в среду внести миоциты [28]. В ходе дифференцировки МСК в кардиомиоциты экспрессия Nkx2.5 и GATA4 значительно усиливается при добавлении VEGF (фактор роста эндотелия сосудов, vascular endothelium growth factor). Как и следовало ожидать, антитела против VEGF подавляют эффект фактора роста.

Миокард относится к гладкомышечной мускулатуре, клетки которой содержат кардиогенный ТФ, несущий два центра связывания SRF (сывороточный ответный фактор, serum response factor). Миокардины – это ТФ гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов. Их сверхэкспрессия *in vitro* контролирует экспрессию кардиомиогенных генов. Увеличение экспрессии в МСК таких белков, как тиоредоксин-1 (Trx1) и Notch1, значительно усиливает дифференцировку данных клеток в кардиомиоциты [29, 30].

Клетки гладкомышечной ткани. Наиболее эффективным индуктором дифференцировки МСК в гладкомышечные клетки является TGF- β . Он контролирует гены маркеров гладкомышечной мускулатуры α -SMA (α -гладкомышечный актин, alpha smooth muscle actin), SMMHC (тяжелая цепь миозина гладких мышц, smooth muscle myosin heavy chain) и кальпонина. TGF- β 1 ингибирует пролиферацию МСК и контролирует дифференцировку гладкомышечных клеток, а 5-азациитидин и амфотерицин стимулируют дифференцировку МСК в миобласты [31].

Отмечают несколько ТФ, выполняющих роль регуляторов дифференцировки МСК в клетки гладкомышечной ткани: миокардин, GATA6 и SRF. В свою очередь эти ТФ сами находятся под влиянием других регуляторных биомолекул. Так, ингибитор MEK (митогенактивированная протеинкиназа, MAPK-extracellular regulated kinase) стимулирует экспрессию маркеров, а SPC (sphingosyl phosphorylcholine) запускает данную дифференцировку через зависимый от Рho-киназы механизм. Обнаружено также, что SPC стимулирует экспрессию миокардин-зависимого ТФ. Большое внимание привлек GATA6, активируемый S1P (sphingosine 1-phosphate), который сам стимулирует дифференцировку гладкомышечных клеток [32]. Кроме того, TGF- β активирует транскрипционные факторы GATA6 и SRF, после чего наблюдается увеличение экспрессии упоминаемых ранее маркерных генов дифференцировки α -SMA, SM22- α (гладкомышечный белок 22 альфа, smooth muscle 22 alfa), SMMHC и кальпонина. Интересным оказался эффект PPAR γ . Этот фактор ингибировал дифференцировку МСК в миофибробласты, которые имеют сходные характеристики с клетками гладкой мускулатуры. Трансфекция siRNA для подавления активности PPAR γ в МСК приводит к увеличению экспрессии α -SMA [33]. Экспрессия изоформы ламинина LM-521 в среде, содержащей TGF- β , сопровождается усилением дифференцировки МСК в клетки гладкомышечной мускулатуры [34]. Кроме того, ольфактомедин 2 (Olfm2) стимулирует данную дифференцировку, индуцированную TGF- β . Нокаут Olfm2 сопровождается подавлением экспрессии маркеров дифференцировки, а его сверхэкспрессия увеличивает экспрессию данных маркеров [35]. Olfm2 связывается с SRF, в результате чего дифференцировка растет [35].

Таким образом, к ключевым факторам, влияющим на дифференцировку МСК в клетки гладкой мускулатуры, относят GATA6, SRF и TGF- β . Однако экспрессия PPAR γ подавляет дифференцировку МСК. Работа по выяснению роли различных транскрипционных факторов на рассматриваемую дифференцировку МСК продолжается.

Эндотелиальная дифференцировка. Есть мнение, что при введении дифференцированных МСК в клетки эндотелия открывается перспектива лечения сердечно-сосудистых заболеваний [36]. В настоящее время ведется интенсивное накопление информации по данному вопросу. Установлено, что ключевым регуляторным фактором эндотелиальной дифференцировки является Sox18 [37]. Показано также, что сам Sox18 находится под контролем VEGFR-II (VEGF рецептор 2, VEGF receptor 2) [37]. В ходе эндотелиальной дифференцировки МСК регистрируется увеличение экспрессии NOXA7 и NOXB3, а NOXB5, другой фактор этого семейства, стимулирует экспрессию VEGFR-II. Сходным образом на дифференцировку влияет Notch, опосредуя образование в МСК капиллярноподобных структур *in vitro* и *in vivo*. При этом после нокаута Notch1 эти структуры уже не формируются, причем на фоне снижения экспрессии специфических маркеров. При изучении эндотелиогенеза обнаружен очень интересный факт: биомеханические воздействия в виде стационарного стрессового сдвига увеличивают экспрессию маркеров эндотелиогенеза и дифференцировку МСК в эндотелиобласты [37]. Для этого использовали двуслойные тубулярные скаффолды, в которых можно было смоделировать микроокружение кровеносного сосуда, воздействуя на них подачей жидкости внутрь под давлением. МСК, которые культивировались на внутреннем слое скаффолда, приобретали эндотелиальный фенотип на фоне значительного увеличения экспрессии эндотелиальных маркеров.

Таким образом, дифференцировка МСК – важнейший этап эмбриогенеза, в ходе которого создается строительный клеточный материал для формирования полноценного организма, его органов и тканей. Детальное изучение процессов дифференцировки преследует не только получение детальной информации о наиболее интимной и загадочной тайне формирования и функционирования организма, но и имеет важное прикладное значение, так как МСК начали широко применяться в регенеративной медицине для восстановления структурной и функциональной целостности органов и тканей. Клетки можно легко изолировать из различного биологического материала, а затем культивировать в искусственных средах, получая на выходе миллионы активных МСК. Чаще всего в ходе изучения дифференцировки МСК по традиционным направлениям (рис. 1) получают системные клетки мезодермального происхождения, а именно адипоциты, хондроциты, остеобласты, клетки гладкомышечной ткани, кардиомиоциты, эндотелиальные

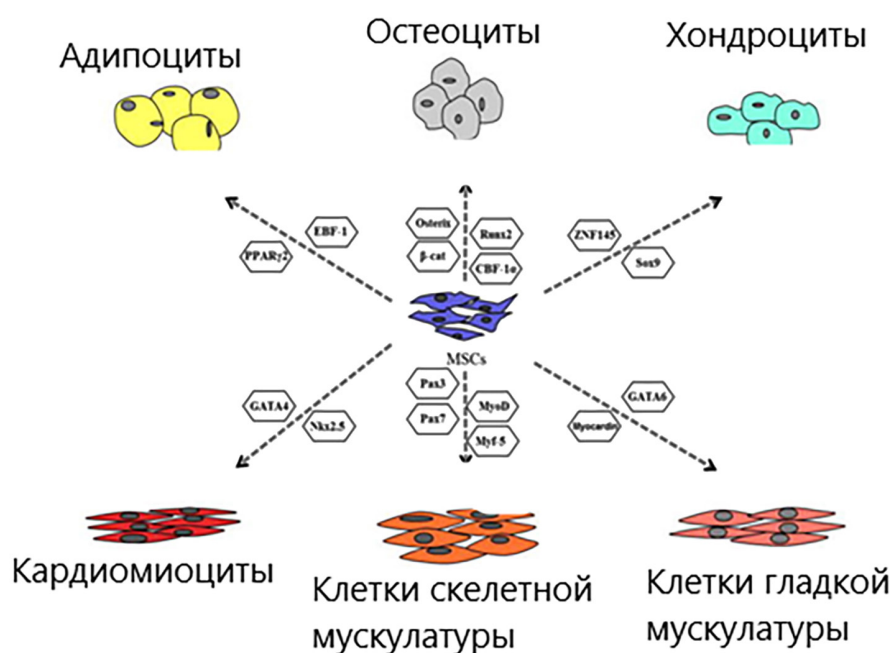


Рис. 2. Схема участия различных факторов в регуляции дифференцировки МСК по мезодермальным направлениям [8]

Fig. 2. Participation of various factors in the regulation of MSC differentiation on mesodermal lineages [8]

клетки. В то же время достаточно широк перечень и других направлений (например, описаны дифференцировки МСК в нейроны или гепатоциты). Каждая из дифференцировок МСК связана с экспрессией определенного набора белков. Однако полного понимания механизмов, лежащих в основе дифференцировки МСК по разным направлениям, до сих пор нет. Для этого следовало бы идентифицировать все сигнальные молекулы и транскрипционные факторы, связанные с конкретной дифференцировкой МСК, определить сигнальные цепочки, запускающие данный процесс, принимая во внимание, что все известные на данный момент факторы находятся в режиме постоянного кросстока. Способность МСК дифференцироваться по конкретному направлению основывается на регуляции, или супрессии, определенных генов. Дифференцировка МСК запускается специфическими транскрипционными факторами, ассоциированными со своей сигнальной цепочкой (рис. 2). Так, например, остеогенная дифференцировка в первую очередь связана с фактором Runx2, который, однако, ингибирует адипогенную и хондрогенную дифференцировки. Экспрессия самого Runx2 регулируется такими сигнальными факторами, как Wnt, BMP и Notch. Этот принцип соблюдается и при хондрогенезе, когда основным фактор Sox9 регулируется Nkx3.2 и Runx2, и при адипогенезе, когда основным фактор PPAR γ регулируется Wnt, Hedgehog, NELL-1, BMP и IGF. Сходная ситуация наблюдается и в случае других дифференцировок. Тесное взаимодействие между факторами дифференцировки должно означать, что в клетке существует регуляторная сеть, в рамках которой многие факторы находятся в режиме кросстока. Функция компонентов данной сети сводится к стимуляции или подавлению той или иной дифференцировки.

Несколько подходов было предпринято с целью введения в геном МСК генов транскрипционных факторов. Однако использование плазмид для доставки ДНК в МСК оказалось малоэффективным. Тем не менее эти работы продолжают ввиду их перспективности для регенеративной медицины. В идеале направленное введение в МСК генов новых транскрипционных факторов позволило бы получать, с одной стороны, трансдифференцированные МСК по нескольким направлениям, что расширило бы возможности регенеративной медицины, а с другой стороны, позволило бы избежать риска получения дифференцированных продуктов нежелательного направления.

Следует отметить еще одно обстоятельство. В литературе практически отсутствуют работы, оценивающие чистоту культуры получаемых дифференцированных клеток. Ведь перекрестное участие одних и тех же транскрипционных факторов при дифференцировке МСК по различным направлениям не исключает присутствия в дифференцированном продукте клеток различных линий. Очевидно, это может иметь решающее значение для лечебной эффективности регенеративного процесса. Остается, к сожалению, непонятным, как работает регуляторная сеть, как включается та или иная сигнальная цепь для запуска синтеза строительных и функциональных белков и как осуществляется последующее формирование органов и тканей.

Список использованных источников

1. Origin of bone marrow stromal mechanocytes in radiochimeras and heterotopic transplants / A. J. Friedenstein [et al.] // *Exp. Hematol.* – 1978. – Vol. 6, N 5. – P. 440–444.
2. Caplan, A. I. Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century / A. I. Caplan, S. P. Bruder // *Trends Mol. Med.* – 2001. – Vol. 7, N 6. – P. 259–264. [https://doi.org/10.1016/S1471-4914\(01\)002016-0](https://doi.org/10.1016/S1471-4914(01)002016-0)
3. Herzog, E. L. Plasticity of marrow-derived stem cells / E. L. Herzog, L. Chai, D. S. Krause // *Blood.* – 2003. – Vol. 102, N 10. – P. 3483–3493. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1664>
4. Prockop, D. J. Repair of tissues by adult stem/progenitor cells (MSCs): controversies, myths, and changing paradigms / D. J. Prockop // *Mol. Ther.* – 2009. – Vol. 17, N 6. – P. 939–946. <https://doi.org/10.1038/mt.2009.62>
5. Chen, S. L. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction / S.-L. Chen [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 94, N 1. – P. 92–95. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.03.034>
6. le Blanc, K. Immunobiology of human mesenchymal stem cells and future use in hematopoietic stem cell transplantation / K. le Blanc, O. Ringden // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2005. – Vol. 11, N 5. – P. 321–334. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.01.005>

7. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs / M. Crisan [et al.] // *Cell Stem Cell*. – 2008. – Vol. 3, N 3. – P. 301–313. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2008.07.003>
8. Almalki, S. G. Key transcription factors in the differentiation of mesenchymal stem cells / S. G. Almalki, D. K. Agrawal // *Differentiation*. – 2016. – Vol. 92, N 1–2. – P. 41–51. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2016.02.005>
9. Friedenstein, A. J. Bone marrow osteogenic stem cells: *in vitro* cultivation and transplantation in diffusion chambers / A. J. Friedenstein, R. K. Chailakhyan, U. V. Gerasimov // *Cell Tissue Kinet*. – 1987. – Vol. 20, N 3. – P. 263–272. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.1987.tb01309.x>
10. Augello, A. The regulation of differentiation in mesenchymal stem cells / A. Augello, C. de Bari // *Hum. Gene Ther*. – 2010. – Vol. 21, N 10. – P. 1226–1238. <https://doi.org/10.1089/hum.2010.173>
11. Clonal heterogeneity in differentiation potential of immortalized human mesenchymal stem cells / T. Okamoto [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. – 2002. – Vol. 295, N 2. – P. 354–361. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00661-7](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00661-7)
12. Delivery of the Sox9 gene promotes chondrogenic differentiation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in an *in vitro* model / Z. H. Wang [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res*. – 2014. – Vol. 47, N 4. – P. 279–286. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20133539>
13. Chondrogenesis of human mesenchymal stem cells mediated by the combination of SOX trio SOX5, 6, and 9 genes complexed with PEI-modified PLGA nanoparticles / J. S. Park [et al.] // *Biomaterials*. – 2011. – Vol. 32, N 14. – P. 3679–3688. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.01.063>
14. Role of Hox genes in stem cell differentiation / A. Seifert [et al.] // *World J. Stem Cells*. – 2015. – Vol. 7, N 3. – P. 583–595. <https://dx.doi.org/10.4252/wjsc.v7.i3.583>
15. Yes-associated protein (YAP) is a negative regulator of chondrogenesis in mesenchymal stem cells / A. Karystinou [et al.] // *Arthritis Res. Ther*. – 2015. – Vol. 17, N 1. – P. 147. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0639-9>
16. Contribution of the interleukin-6/STAT-3 signaling pathway to chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells / M. Kondo [et al.] // *Arthritis Rheumatol*. – 2015. – Vol. 67, N 5. – P. 1250–1260. <https://doi.org/10.1002/art.39036>
17. Insulin stimulates adipogenesis through the Akt-TSC2-mTORC1 pathway / H. H. Zhang [et al.] // *PLoS ONE*. – 2009. – Vol. 4, N 7. – P. e6189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006189>
18. Molecular mechanisms of PPAR-gamma governing MSC osteogenic and adipogenic differentiation / H. Zhuang [et al.] // *Curr. Stem Cell Res. Ther*. – 2015. – Vol. 11, N 3. – P. 255–264. <https://doi.org/10.2174/1574888x10666150531173309>
19. Regulation of adipocyte differentiation of bone marrow stromal cells by transcription factor GATA-2 / Y. Okitsu [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. – 2007. – Vol. 364, N 2. – P. 383–387. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.10.031>
20. TWIST family of basic helix-loop-helix transcription factors mediate human mesenchymal stem cell growth and commitment / S. Isenmann [et al.] // *Stem Cells*. – 2009. – Vol. 27, N 10. – P. 2457–2468. <https://doi.org/10.1002/stem.181>
21. MicroRNA-194 reciprocally stimulates osteogenesis and inhibits adipogenesis via regulating COUP-TFII expression / B. C. Jeong [et al.] // *Cell Death Dis*. – 2014. – Vol. 5, N 11. – P. e1532. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.485>
22. Adult mesenchymal stem cells: differentiation potential and therapeutic applications / L. Jackson [et al.] // *Postgrad. Med*. – 2007. – Vol. 53, N 2. – P. 121–127. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.32215>
23. Charytonowicz, E. Alternate PAX3 and PAX7 C-terminal isoforms in myogenic differentiation and sarcomagenesis / E. Charytonowicz // *Clin. Transl. Oncol*. – 2011. – Vol. 13, N 3. – P. 194–203. <https://doi.org/10.1007/s12094-011-0640-y>
24. Pax3 activation promotes the differentiation of mesenchymal stem cells toward the myogenic lineage / E. J. Gang [et al.] // *Exp. Cell Res*. – 2008. – Vol. 314, N 8. – P. 1721–1733. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2008.02.016>
25. MyoD transcription factor induces myogenesis by inhibiting Twist-1 through miR-206 / D. Koutalios [et al.] // *J. Cell Sci*. – 2015. – Vol. 128, N 19. – P. 3631–3645. <https://doi.org/10.1242/jcs.172288>
26. TAZ as a novel enhancer of MyoD-mediated myogenic differentiation / H. Jeong [et al.] // *FASEB J*. – 2010. – Vol. 24, N 9. – P. 3310–3320. <https://doi.org/10.1096/fj.09-151324>
27. TNF alpha inhibits myogenic differentiation of C2C12 cells through NF-kappaB activation and impairment of IGF-1 signaling pathway / Q. Zhao [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. – 2015. – Vol. 458, N 4. – P. 790–795. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.026>
28. Bone marrow mesenchymal stem cells stimulate cardiac stem cell proliferation and differentiation / K. E. Hatzistergos [et al.] // *Circ. Res*. – 2010. – Vol. 107, N 7. – P. 913–922. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.222703>
29. Thioredoxin-1 (Trx1) engineered mesenchymal stem cell therapy increased pro-angiogenic factors, reduced fibrosis and improved heart function in the infarcted rat myocardium / S. C. Suresh [et al.] // *Int. J. Cardiol*. – 2015. – Vol. 201. – P. 517–528. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.117>
30. Activation of Notch1 signalling promotes multi-lineage differentiation of c-Kit(POS)/NKX2.5(POS) bone marrow stem cells: implication in stem cell translational medicine / R. Ding [et al.] // *Stem Cell Res. Ther*. – 2015. – Vol. 6, N 1. – P. 91. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0085-2>
31. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing / G. Chamberlain [et al.] // *Stem Cells*. – 2007. – Vol. 25, N 11. – P. 2739–2749. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0197>
32. Sphingosine 1-phosphate induces differentiation of mesoangioblasts towards smooth muscle. A role for GATA6 / C. Donati [et al.] // *PLoS ONE*. – 2011. – Vol. 6, N 5. – P. e20389. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020389>

33. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma negatively regulates the differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells toward myofibroblasts in liver fibrogenesis / S. Jia [et al.] // *Cell Physiol. Biochem.* – 2015. – Vol. 37, N 6. – P. 2085–2100. <https://doi.org/10.1159/000438567>
34. Mesenchymal stromal cells for sphincter regeneration: role of laminin isoforms upon myogenic differentiation / T. Seeger [et al.] // *PLoS ONE.* – 2015. – Vol. 10, N 9. – P. e0137419. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137419>
35. Shi, N. From nerve to blood vessel: a new role of Olfm2 in smooth muscle differentiation from human embryonic stem cell-derived mesenchymal cells / N. Shi, S. Y. Chen // *J. Biomed. Res.* – 2015. – Vol. 29, N 4. – P. 261–263. <https://doi.org/10.7555/JBR.29.20150027>
36. Pankajakshan, D. *In vitro* differentiation of bone marrow derived porcine mesenchymal stem cells to endothelial cells / D. Pankajakshan, V. Kansal, D. K. Agrawal // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* – 2013. – Vol 7, N 11. – P. 911–920. <https://doi.org/10.1002/term.1483>
37. Ikhapoh, I. A. Synergistic effect of angiotensin II on vascular endothelial growth factor-A-mediated differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells into endothelial cells / I. A. Ikhapoh, C. J. Pelham, D. K. Agrawal // *Stem Cell Res. Ther.* – 2015. – Vol. 6, N 1. – P. 4. <https://doi.org/10.1186/scrt538>

References

1. Friedenstein A. J., Ivanov-Smolenski A. A., Chajlakjan A. R., Gorskaya U. F., Kuralesova A. I., Latzinik N. W., Gerasimov U.W. Origin of bone marrow stromal mechanocytes in radiochimeras and heterotopic transplants. *Experimental Hematology*, 1978, vol. 6, no. 5, pp. 440–444.
2. Caplan A. I., Bruder S. P. Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century. *Trends in Molecular Medicine*, 2001, vol. 7, no. 6, pp. 259–264. [https://doi.org/10.1016/S1471-4914\(01\)02016-0](https://doi.org/10.1016/S1471-4914(01)02016-0)
3. Herzog E. L., Chai L., Krause D. S. Plasticity of marrow-derived stem cells. *Blood*, 2003, vol. 102, no. 10, pp. 3483–3493. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1664>
4. Prockop D. J. Repair of tissues by adult stem/progenitor cells (MSCs): controversies, myths, and changing paradigms. *Molecular Therapy*, 2009, vol. 17, no. 6, pp. 939–946. <https://doi.org/10.1038/mt.2009.62>
5. Chen S.-L., Fang W.-W., Ye F., Liu Y.-H., Qian J., Shan S.-J. [et al.]. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*, 2004, vol. 94, no. 1, pp. 92–95. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.03.034>
6. Le Blanc K., Ringden O. Immunobiology of human mesenchymal stem cells and future use in hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2005, vol. 11, no. 5, pp. 321–334. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.01.005>
7. Crisan M., Yap S., Casteilla L., Chen C. W., Corselli M., Park T. S. [et al.]. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell*, 2008, vol. 3, no. 3, pp. 301–313. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2008.07.003>
8. Almalki S. G., Agrawal D. K. Key transcription factors in the differentiation of mesenchymal stem cells. *Differentiation*, 2016, vol. 92, no. 1–2, pp. 41–51. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2016.02.005>
9. Friedenstein A. J., Chailakhyan R. K., Gerasimov U. V. Bone marrow osteogenic stem cells: *in vitro* cultivation and transplantation in diffusion chambers. *Cell and Tissue Kinetics*, 1987, vol. 20, no. 3, pp. 263–272. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.1987.tb01309.x>
10. Augello A., de Bari C. The regulation of differentiation in mesenchymal stem cells. *Human Gene Therapy*, 2010, vol. 21, no. 10, pp. 1226–1238. <https://doi.org/10.1089/hum.2010.173>
11. Okamoto T., Aoyama T., Nakayama T., Nakamata T., Hosaka T., Nishijo K., Nakamura T., Kiyono T., Toguchida J. Clonal heterogeneity in differentiation potential of immortalized human mesenchymal stem cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2002, vol. 295, no. 2, pp. 354–361. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00661-7](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00661-7)
12. Wang Z. H., Li X. L., He X. J., Wu B. J., Xu M., Chang H. M. [et al.]. Delivery of the Sox9 gene promotes chondrogenic differentiation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in an *in vitro* model. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2014, vol. 47, no. 4, pp. 279–286. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20133539>
13. Park J. S., Yang H. N., Woo D. G., Jeon S. Y., Do H. J., Lim H. Y., Kim J. H., Park K. H. Chondrogenesis of human mesenchymal stem cells mediated by the combination of SOX trio SOX5, 6, and 9 genes complexed with PEI-modified PLGA nanoparticles. *Biomaterials*, 2011, vol. 32, no. 14, pp. 3679–3688. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.01.063>
14. Seifert A., Werheid D. F., Knapp S. M., Tobiasch E. Role of Hox genes in stem cell differentiation. *World Journal of Stem Cells*, 2015, vol. 7, no. 3, pp. 583–595. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v7.i3.583>
15. Karystinou A., Roelofs A. J., Neve A., Cantatore F. P., Wackerhage H., de Bari C. Yes-associated protein (YAP) is a negative regulator of chondrogenesis in mesenchymal stem cells. *Arthritis Research and Therapy*, 2015, vol. 17, no. 1, p. 147. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0639-9>
16. Kondo M., Yamaoka K., Sakata K., Sonomoto K., Lin L., Nakano K., Tanaka Y. Contribution of the interleukin-6/STAT-3 signaling pathway to chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Arthritis and Rheumatology*, 2015, vol. 67, no. 5, pp. 1250–1260. <https://doi.org/10.1002/art.39036>
17. Zhang H. H., Huang J., Duvel K., Boback B., Wu S., Squillace R. M., Wu C. L., Manning B. D. Insulin stimulates adipogenesis through the Akt-TSC2-mTORC1 pathway. *PLoS ONE*, 2009, vol. 4, no. 7, p. e6189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006189>

18. Zhuang H., Zhang X., Zhu C., Tang X., Yu F., Shang G. W., Cai X. Molecular mechanisms of PPAR-gamma governing MSC osteogenic and adipogenic differentiation. *Current Stem Cell Research and Therapy*, 2015, vol. 11, no. 3, pp. 255–264. <https://doi.org/10.2174/1574888x10666150531173309>
19. Okitsu Y., Takahashi S., Minegishi N., Kameoka J., Kaku M., Yamamoto M., Sasaki T., Harigae H. Regulation of adipocyte differentiation of bone marrow stromal cells by transcription factor GATA-2. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2007, vol. 364, no. 2, pp. 383–387. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.10.031>
20. Isenmann S., Arthur A., Zannettino A. C., Turner J. L., Shi S., Glackin C. A., Gronthos S. TWIST family of basic helix-loop-helix transcription factors mediate human mesenchymal stem cell growth and commitment. *Stem Cells*, 2009, vol. 27, no. 10, pp. 2457–2468. <https://doi.org/10.1002/stem.181>
21. Jeong B. C., Kang I. H., Hwang Y. C., Kim S. H., Koh J. T. MicroRNA-194 reciprocally stimulates osteogenesis and inhibits adipogenesis via regulating COUP-TFII expression. *Cell Death and Disease*, 2014, vol. 5, no. 11, p. e1532. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.485>
22. Jackson L., Jones D. R., Scotting P., Sottile V. Adult mesenchymal stem cells: differentiation potential and therapeutic applications. *Journal of Postgraduate Medicine*, 2007, vol. 53, no. 2, pp. 121–127. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.32215>
23. Charytonowicz E., Matushansky I., Castillo-Martin M., Hricik T., Cordon-Cardo C., Ziman M. Alternate PAX3 and PAX7 C-terminal isoforms in myogenic differentiation and sarcomagenesis. *Clinical and Translational Oncology*, 2011, vol. 13, no. 3, pp. 194–203. <https://doi.org/10.1007/s12094-011-0640-y>
24. Gang E. J., Bosnakovski D., Simsek T., To K., Perlingeiro R. C. Pax3 activation promotes the differentiation of mesenchymal stem cells toward the myogenic lineage. *Experimental Cell Research*, 2008, vol. 314, no. 8, pp. 1721–1733. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2008.02.016>
25. Koutalians D., Koutsoulidou A., Mastroyiannopoulos N. P., Furling D., Phylactou L. A. MyoD transcription factor induces myogenesis by inhibiting Twist-1 through miR-206. *Journal of Cell Science*, 2015, vol. 128, no. 19, pp. 3631–3645. <https://doi.org/10.1242/jcs.172288>
26. Jeong H., Bae S., An S. Y., Byun M. R., Hwang J. H., Yaffe M. B., Hong J. H., Hwang E. S. TAZ as a novel enhancer of MyoD-mediated myogenic differentiation. *FASEB Journal*, 2010, vol. 24, no. 9, pp. 3310–3320. <https://doi.org/10.1096/fj.09-151324>
27. Zhao Q., Yang S. T., Wang J. J., Zhou J., Xing S. S., Shen C. C. [et al.]. TNF alpha inhibits myogenic differentiation of C2C12 cells through NF-kappaB activation and impairment of IGF-1 signaling pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2015, vol. 458, no. 4, pp. 790–795. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.026>
28. Hatzistergos K. E., Quevedo H., Oskoue B. N., Hu Q., Feigenbaum G. S., Margitich I. S. [et al.]. Bone marrow mesenchymal stem cells stimulate cardiac stem cell proliferation and differentiation. *Circulation Research*, 2010, vol. 107, no. 7, pp. 913–922. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.222703>
29. Suresh S. C., Selvaraju V., Thirunavukkarasu M., Goldman J. W., Husain A., Palesty J. A., Sanchez J. A., McFadden D. W., Maulik N. Thioredoxin-1 (Trx1) engineered mesenchymal stem cell therapy increased pro-angiogenic factors, reduced fibrosis and improved heart function in the infarcted rat myocardium. *International Journal of Cardiology*, 2015, vol. 201, pp. 517–528. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.117>
30. Ding R., Jiang X., Ha Y., Wang Z., Guo J., Jiang H., Zheng S., Shen Z., Jie W. Activation of Notch1 signaling promotes multi-lineage differentiation of c-Kit(POS)/NKX2.5(POS) bone marrow stem cells: implication in stem cell translational medicine. *Stem Cell Research & Therapy*, 2015, vol. 6, no. 1, p. 91. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0085-2>
31. Chamberlain G., Fox J., Ashton B., Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells*, 2007, vol. 25, no. 11, pp. 2739–2749. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0197>
32. Donati C., Marseglia G., Magi A., Serrati S., Cencetti F., Bernacchioni C. [et al.]. Sphingosine 1-phosphate induces differentiation of mesoangioblasts towards smooth muscle. A role for GATA6. *PLoS ONE*, 2011, vol. 6, no. 5, p. e20389. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020389>
33. Jia S., Liu X., Li W., Xie J., Yang L., Li L. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma negatively regulates the differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells toward myofibroblasts in liver fibrogenesis. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2015, vol. 37, no. 6, pp. 2085–2100. <https://doi.org/10.1159/000438567>
34. Seeger T., Hart M., Patarroyo M., Rolauffs B., Aicher W. K., Klein G. Mesenchymal stromal cells for sphincter regeneration: role of laminin isoforms upon myogenic differentiation. *PLoS ONE*, 2015, vol. 10, no. 9, p. e0137419. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137419>
35. Shi N., Chen S. Y. From nerve to blood vessel: a new role of Olfm2 in smooth muscle differentiation from human embryonic stem cell-derived mesenchymal cells. *Journal of BioMed Research*, 2015, vol. 29, no. 4, pp. 261–263. <https://doi.org/10.7555/JBR.29.20150027>
36. Pankajakshan D., Kansal V., Agrawal D. K. In vitro differentiation of bone marrow derived porcine mesenchymal stem cells to endothelial cells. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 2013, vol. 7, no. 11, pp. 911–920. <https://doi.org/10.1002/term.1483>
37. Ikhopoh I. A., Pelham C. J., Agrawal D. K. Synergistic effect of angiotensin II on vascular endothelial growth factor-A-mediated differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells into endothelial cells. *Stem Cell Research and Therapy*, 2015, vol. 6, no. 1, p. 4. <https://doi.org/10.1186/scrt538>

Информация об авторах

Волотовский Игорь Дмитриевич – академик, д-р биол. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: volotovskii@yahoo.com

Пинчук Сергей Владимирович – канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: pinchuksv@mail.ru

Василевич Ирина Борисовна – науч. сотрудник. Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси (ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: irina-vasilevich@yandex.ru

Information about the authors

Igor D. Volotovskii – Academician, D. Sc. (Biol.), Professor, Chief Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: volotovskii@yahoo.com

Sergei V. Pinchuk – Ph. D. (Biol.), Leading Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: pinchuksv@mail.ru

Irina B. Vasilevich – Researcher. Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus (27, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: irina-vasilevich@yandex.ru