

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-5-12

УДК: 616-006-092:612.015.36

Для цитирования: *Ткачук В.А.* Регенерация тканей и онкогенез – сходство и различия. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(2): 5–12. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-5-12

For citation: *Tkachuk V.A.* Tissue regeneration and oncogenesis – similarities and differences. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(2): 5–12. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-5-12

РЕГЕНЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ И ОНКОГЕНЕЗ – СХОДСТВО И РАЗЛИЧИЯ

В.А. Ткачук

Институт регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра,
МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия
Россия, 119192, г. Москва, Ломоносовский пр-т., 27/10. E-mail: tkachuk@fbm.msu.ru

Аннотация

Регенеративная медицина – это область медицины, которая ставит своей задачей выращивание утраченных или несформировавшихся органов и тканей человека. На данном этапе она научилась это делать с некоторыми полыми и морфологически простыми органами. Однако у нее есть великая перспектива, которая заключается в создании нового типа терапии, направленной на регенерацию и репарацию тканей и органов в теле человека. Успехи и перспективы развития этой науки держатся на колоссальном потенциале обновления клеток в нашем организме: оно может достигать около килограмма в день, десятки тонн за нашу жизнь. Совокупность данных последних лет свидетельствует о том, что опухоль представляет собой ткань, во многом повторяющую модель роста и регенерации нормальной ткани. Так же, как и в нормальной ткани, для опухолей описаны стволовые клетки, способные инициировать опухоль и поддерживать её рост. Некоторые биологи рассматривают раковые опухоли как плату за многоклеточность, за обновление тканей [1]. Разумеется, этим потенциалом нужно учиться управлять. Это очень непростая задача, так как не раскрыты многие фундаментальные механизмы образования и гибели клеток. Развитие регенеративной медицины как принципиально нового вида медицины позволит не только управлять процессами обновления клеток, но и препятствовать их онкологическому перерождению, а идентификация белков, микроРНК и других факторов, регулирующих образование и гибель клеток, определит потенциальные мишени как для стимуляции эндогенной регенерации, так и для сдерживания онкологических процессов в организме.

Ключевые слова: регенеративная медицина, онкогенез, перепрограммирование, трансдифференцировка, секретом стволовых клеток.

TISSUE REGENERATION AND ONCOGENESIS-SIMILARITIES AND DIFFERENCES

V.A. Tkachuk

Medical Research and Education Center, Institute for Regenerative Medicine,
Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
27/10, Lomonosovsky prospect, 119192, Moscow, Russia. E-mail: tkachuk@fbm.msu.ru

Abstract

Regenerative medicine represents the field of medicine that aims to grow lost or damaged human organs and tissues. The promise of regenerative medicine focuses on the development of therapy that can regenerate and restore tissues and organs in the human body. The regenerative medicine has the potential of cell renewal in our body, reaching about a kilogram per day, tens of tons in our life. Recent data indicate that a tumor is a tissue that largely repeats the pattern of growth and regeneration of normal tissue. Similar to normal stem cells, tumor stem cells are capable of initiating tumor and its growth. Scientists consider that cancer is a payment for multicellularity [1]. Undoubtedly, this potential must be learned to manage. This is a very difficult problem, since many fundamental mechanisms of cell formation and death have not been fully understood. The development of regenerative medicine as a fundamentally new type of medicine will make it possible not only to control stem cell renewal, but also to prevent malignant transformation. The identification of proteins, micro-RNAs and other factors that regulate the formation and death of cells will identify potential targets for both stimulating endogenous regeneration and controlling cancer.

Key words: regenerative medicine, oncogenesis, reprogramming, transdifferentiation, stem cells secretome.

Как и многие науки, регенеративная медицина берет свое начало от Аристотеля, который писал, что костным мозгом можно залечивать тяжкие увечья. Лишь через две тысячи лет мы узнали, что костный мозг человека производит все клетки крови.

Основоположники клеточной теории биологи XIX в. М. Шлейден, Т. Шванн и Р. Вирхов утверждали, что самая маленькая единица жизни – это клетка. Они полагали, что из материнской клетки образуются две дочерние, которые являются точными копиями материнской. Это остается верным для деления дифференцированных клеток. В 1908 г. гистолог Военно-медицинской академии в Санкт-Петербурге А.А. Максимов обнаружил гематопоэтические стволовые клетки, которые превращаются во все белые клетки крови [2]. Позже оказалось, что эти же стволовые клетки превращаются и в красные клетки, в эритроциты. В середине XX в. А.Я. Фриденштейн в Институте им. Н.Ф. Гамалеи открыл стромальные клетки. Из этих мультипотентных клеток образуются остеобласты, хондроциты, адипоциты, мышечные клетки. Другими учеными были выделены и охарактеризованы эмбриональные и тканеспецифичные стволовые клетки. В последние годы произошло еще одно великое событие в этой науке – открытие про-

цессов перепрограммирования зрелых клеток, то есть трансдифференцировки, превращения одной зрелой клетки в другую. Это было показано не только в эксперименте, в культуре клеток, но и в организме, в условиях функционирования органов и тканей. Стало понятно, что клетки нашего тела обновляются за счет деления дифференцированных клеток, за счет образования из стволовых клеток и за счет трансдифференцировки зрелых клеток (рис. 1).

Через сто лет после открытия гематопоэтической клетки А.А. Максимовым стала ясна вся цепь событий превращения одних клеток крови в другие, известны также цитокины, гормоны и факторы, влияющие на процессы кроветворения. Стромальные мезенхимные клетки А.Я. Фриденштейна дифференцируются под действием гормонов и цитокинов в клетки костей, соединительных, жировых и мышечных тканей, т.е. они создают весь наш скелет, основную массу тела [3]. Кроме того, эти клетки формируют «каркас» для всех органов, создают плотную основу для формирования органов и тканей. После повреждения тканей они участвуют в процессах фиброза, образования рубца. Регенерация тканей тоже сопровождается формированием укрепляющих структур, но подчас происходит избыточный фиброз, нарушающий функционирование ткани.

Образование любых структур в нашем теле должно подкрепляться ростом кровеносных сосудов и нервов. Формируя ткани, стволовые клетки секретируют ангиогенные и нейротрофные факторы, а также матриксные белки и цитокины, влияющие на иммунные клетки. Посмотрим на секретом этих клеток (рис. 2). По функциональным свойствам в нем пять кластеров. Два из них – это факторы, нужные для ангиогенеза и нейротрофные факторы, стимулирующие рост нервных волокон [4]. В последние десятилетия показано, что рецепторы нейротрофных факторов есть и на нервных волокнах, и на сосудах, а рецепторы ангиогенных факторов есть на сосудах и на нервных волокнах [5].

Обновление клеток человека

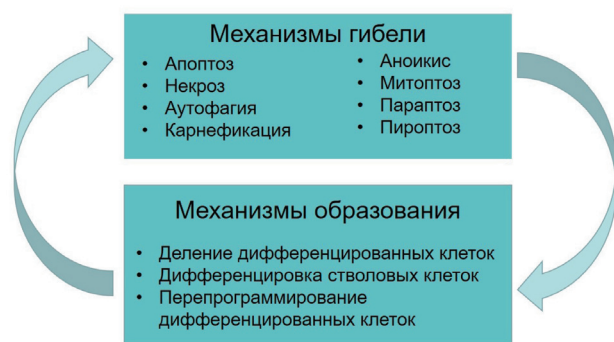


Рис. 1. Способы обновления клеток человека
Fig. 1. Methods for renewing human cells

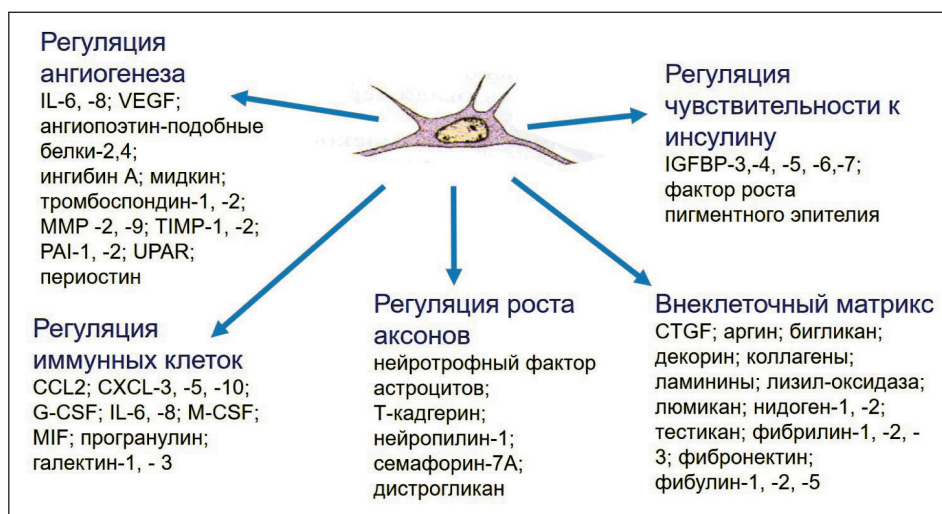


Рис. 2. Состав секретомы мультипотентных стромальных клеток человека
Fig. 2. The composition of the secretome of multipotent human stromal cells

Аксоны и сосуды растут вместе, параллельно. В секретоме мезенхимных клеток есть также факторы, которые подавляют воспаление. Прежде чем стволовые клетки начнут свою строительную функцию, нужно подавить воспалительный процесс. Еще один обязательный компонент секретомы – матриксные белки, создание микроокружения для стволовых и прогениторных клеток. Стимулируется также секреция белков, повышающих чувствительность к инсулину. Это нужно для ускорения метаболизма, для синтеза белков, нуклеиновых кислот, липидов и других макромолекул, без чего образование клеток невозможно. Состав секретомы может подсказать нам направление генной терапии в медицине. В регенеративной медицине обычно используют гены тех белков, которые вызывают регенерацию [6]. Почему гены, а не белки? Вве-

денные извне белки функционируют часы и дни, а морфогенез у человека идет медленно – недели, месяцы. Кроме того, для морфогенеза очень важен градиент концентрации сигнальных молекул. Клетки с помощью рецепторов определяют градиент концентрации хемокинов, цитокинов и факторов роста. Градиент концентрации должен существовать все эти недели и месяцы, поэтому приходится вводить в клетки ген этих белков, который может выполнять функцию «эндогенного шприца». Терапевтический ген проникает в клетку, и там происходят образование и секреция терапевтического белка в течение недель и месяцев.

Вернемся к вопросу о регенерации (рис. 3). Тело некоторых беспозвоночных животных, например плоских червей, можно порезать на кусочки, а потом из каждого кусочка восстанавливается це-

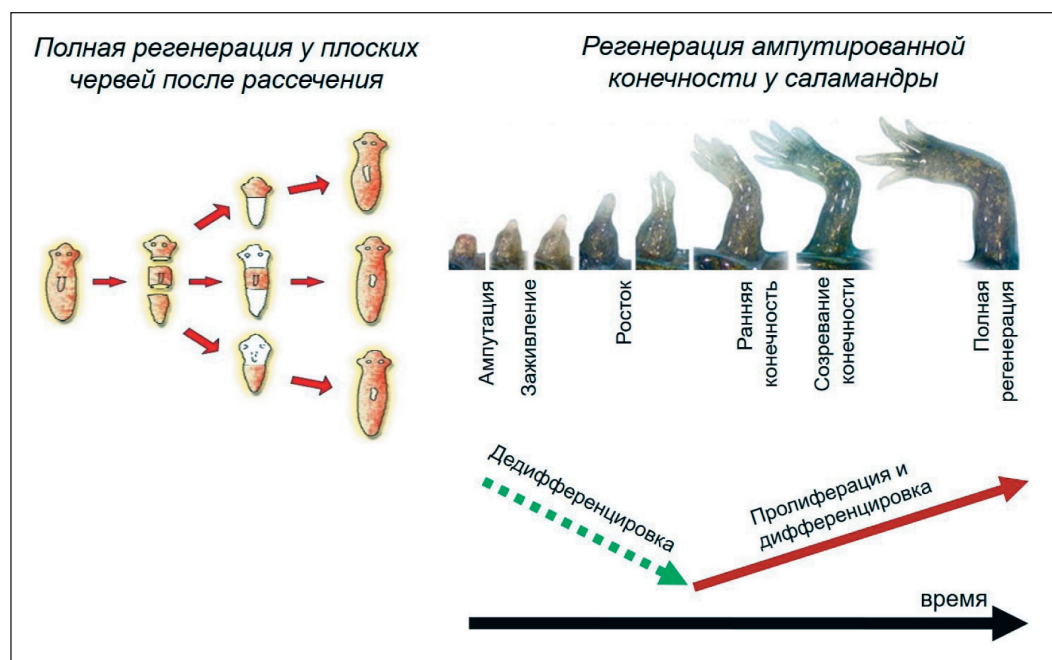


Рис. 3. Примеры регенерации в живой природе
Fig. 3. Examples of regeneration in wildlife

лый организм. Оказалось, что все тело плоского червя состоит из стволовых клеток. Эволюционно более развитые организмы амфибий, например саламандр, состоят из дифференцированных клеток. Если у них отрезают конечность, происходит дедифференцировка клеток в месте ампутации, а затем клетки вновь дифференцируются и вырастает точно такая же конечность [7]. Как это происходит? Существует понятие «регенеративная ниша». Если она не состарилась, не погибла, то есть возможность регенерации. В тканях, заживающих с фиброзированием, миофибробласты заполняют зону повреждения, так как там либо нет ниши, т.е. нет возможности для регенерации, либо что-то блокирует регенерацию [8]. Пройдет ли регенерация с полным восстановлением морфологии или утраченная ткань заместится фиброзом, как это чаще бывает у позвоночных животных и у человека, существенно зависит от секретомы клеток. Целесообразно было бы сравнить белки в секретоме регенеративно компетентных и регенеративно некомпетентных клеток для того, чтобы понять, какие вещества стимулируют, а какие ингибируют регенерацию или же сдвигают ее в сторону фиброза. Конечно, ключевую роль в регенерации тканей играют стволовые клетки ниши, в которых они находятся (рис. 4).

Стволовые клетки бывают тотипотентные, плюрипотентные, мультипотентные и тканеспецифичные или «взрослые» стволовые клетки, как их называют иногда. Эмбриогенез идет от тотипотент-

ных до взрослых стволовых клеток. Оказалось, что этот процесс обратим. Если дифференцированные клетки трансфицировать генами ранней дифференцировки, то эти клетки можно превратить в плюрипотентные, то есть вернуть их в состояние, близкое к эмбриональным. Плюрипотентные и эмбриональные клетки очень близки по своим свойствам. На первый взгляд кажется, что индуцированная плюрипотентность – замечательная находка для клонирования тканей человека. Однако при медицинском применении клеток, полученных путем дифференцировки плюрипотентных, возникает опасность появления тератом, так как нет гарантии стопроцентной дифференцировки клеток [9]. На данном этапе эта технология полезна для фундаментальных исследований, для тестирования лекарственных препаратов на специализированных клетках, для моделирования каких-то болезней и т.п.

Успехи работ по стимуляции плюрипотентности привлекли внимание ученых к поиску ответа на вопрос: а не происходит ли перепрограммирование зрелых клеток в организме животных и человека? Оказалось, что природа давно научилась это делать [10]. Например, если погибают бета-клетки в поджелудочной железе, они восстанавливаются из альфа-клеток. При ампутации части печени желчные протоки восстанавливаются из гепатоцитов.

Как же это происходит в нашем организме? Обратимся к открытию двойной спирали ДНК. Д. Уотсон и Ф. Крик постулировали не только структуру ДНК, но и основную догму молекулярной биоло-

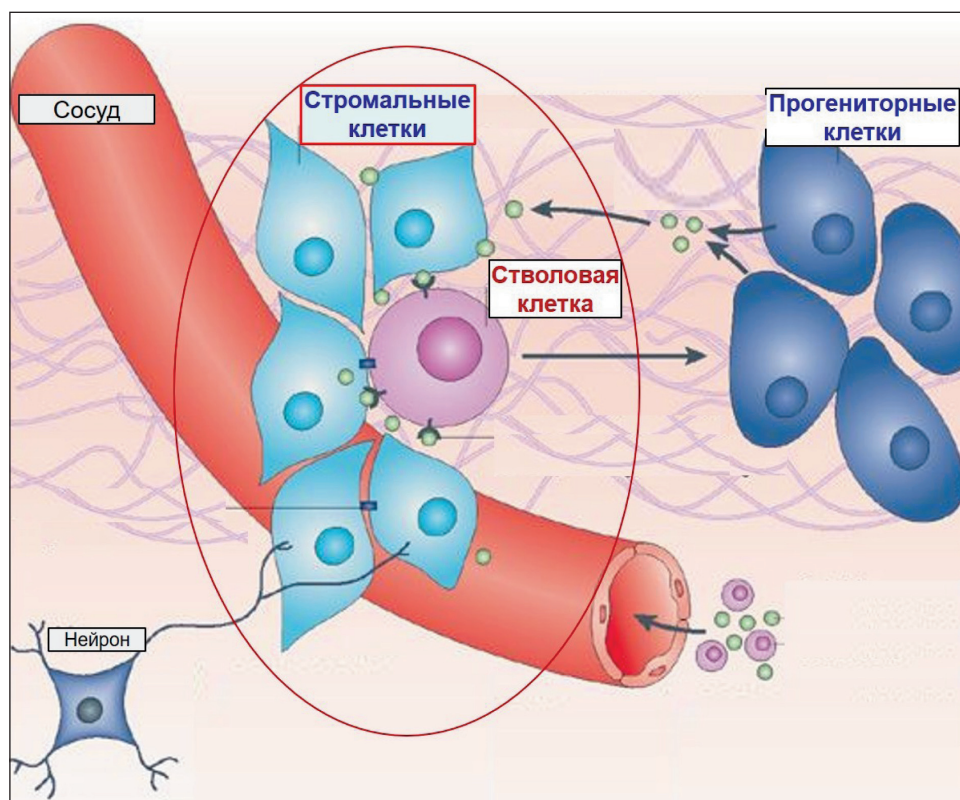


Рис. 4. Состав ниши стволовых клеток
Fig. 4. The composition of the stem cell niche

У человека кодирующая часть генома составляет 2% Какова же роль некодирующей части генома?

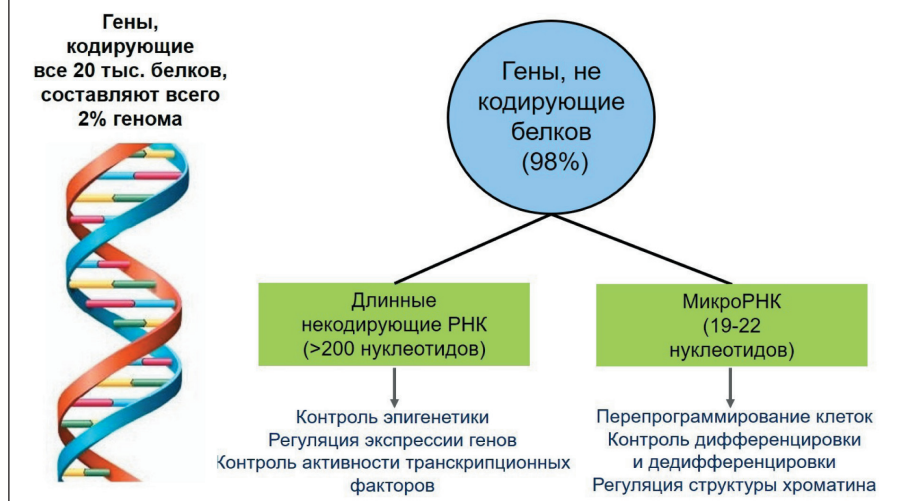


Рис. 5. Функции некодирующей части генома человека
Fig. 5. Functions of the non-coding part of the human genome

гии: один ген – один белок – один признак. Когда же в конце прошлого века был прочитан геном человека, оказалось, что в молекуле ДНК человека информацию о белках несут только два процента этой структуры. Какова же функция остальной части ДНК? Есть гипотеза, что это память об эпидемиях, есть столь же голословная гипотеза, что это эволюционный архив. Кто-то называет эту часть ДНК «мусорной», но важно то, что в этой части ДНК записана структура длинных некодирующих РНК и микроРНК. Эти регуляторные РНК определяют состояние клеток – их дифференцировку, дедифференцировку и трансдифференцировку, а также и экспрессию генов [11] (рис. 5).

Регуляторные микроРНК замечательны тем, что они секретируются в составе везикул, которые связываются с тканями-мишенями. Проникая в клетки,

они гибридизируются с матричной РНК и, тем самым, выключают её функцию, прерывают передачу генетического сигнала на уровне трансляции [12]. Возможно, что это новый, только недавно открытый механизм «горизонтальной» передачи генетической информации. Предполагается, что в микровезикулах существуют лиганды, которые узнаются рецепторами других клеток. Это еще один способ межклеточной коммуникации, наряду с нейроэндокринной и иммунной регуляцией. В лаборатории Ш. Яманака, получившего Нобелевскую премию за открытие эффекта индуцированной плюрипотентности, создан высокотехнологичный способ перепрограммирования клеток с помощью микроРНК [13]. Такая технология позволяет перепрограммировать одни зрелые клетки в другие, избегая этап перехода их в состояние плюрипотентности (рис. 6).

С помощью микроРНК зрелые клетки одного типа можно перепрограммировать в другой, минуя стадию плюрипотентности

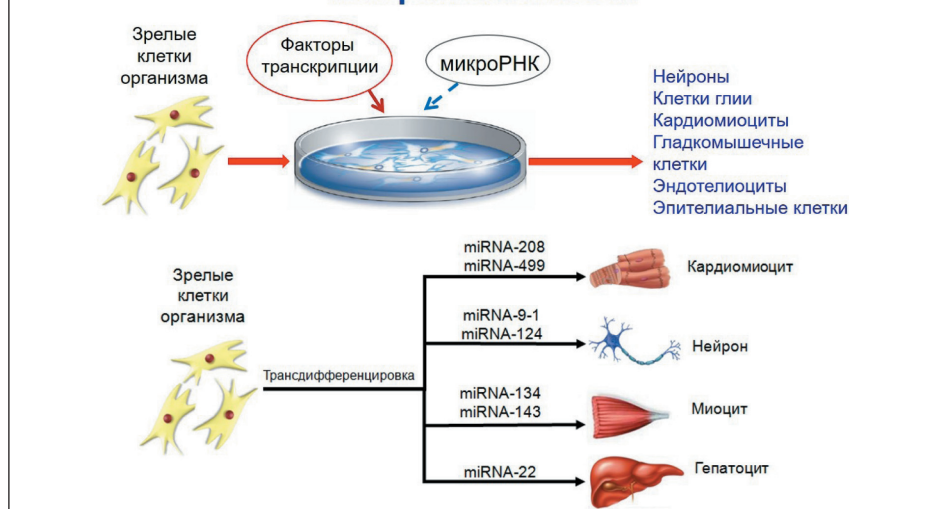


Рис. 6. Использование микроРНК для прямой трансдифференцировки зрелых клеток организма человека

Fig. 6. Use of microRNA for direct transdifferentiation of mature cells of the human body

Итак, догма клеточной биологии XIX века о том, что новая клетка образуется только путём деления материнской, дополнилась положениями о возможности появления дифференцированной клетки из стволовой, а также возможностью превращения зрелой клетки одного типа в зрелую клетку другого типа за счет перепрограммирования. Догма молекулярной биологии XX в. (один ген – один белок – один признак) оказалась справедливой лишь для 2 % генома человека. С некодирующей части ДНК транскрибируются длинные некодирующие РНК и микроРНК, которые регулируют процессы дифференцировки, дедифференцировки и перепрограммирования клеток. В науку пришли методы клонирования органов и тканей из стволовых и соматических клеток. Возникла новая наука – регенеративная биомедицина.

Регенерация – это физиологический процесс, направленный на поддержание клеточного состава ткани. При повреждении в некоторых органах возможно полное восстановление исходной структуры и функции ткани, но иногда регенерация сопровождается фиброзом. Это тоже физиологический процесс, при котором регенерирующая ткань наводняется миофибробластами. При активно протекающем фиброзе данный процесс может завершиться образованием рубца.

Любое нарушение целостности ткани сопровождается воспалением. Воспалительные цитокины, которые выделяются тромбоцитами и нейтрофилами, привлекают в рану иммунные клетки, а также мезенхимные стромальные клетки для того, чтобы залечивать рану. Эти клетки секретируют ангиогенные и нейротрофные факторы, благодаря чему восстанавливаются кровоснабжение и иннервация, рана закрывается. Если же регенерация не полная, может произойти фиброз ткани, – возникнет рубец. Но иногда рана не закрывается, остается открытой.

На краях этой раны есть эпителиальные клетки, которые связаны между собой межклеточными контактами. Эти клетки могут утрачивать межклеточные контакты, и тогда эпителий приобретает мезенхимальный фенотип, что позволяет клеткам распластаться, залатать рану, механически закрыть ее от инфекции (рис. 7) [13].

Со временем мезенхимный фенотип клеток исчезает и эпителий восстанавливается. Если же рана не заживает, процесс эпителиально-мезенхимального превращения повторяется. Многократное перепрограммирование может приводить к появлению опухолевых клеток, а также опухолевых стволовых клеток [14]. Как это происходит? В острой ране активирован фибринолиз, коагуляция, воспаление, происходит реорганизация матрикса, пролиферация клеток, активируется эпителиально-мезенхимальный переход. Если же это хроническая рана, то эти процессы идут многократно, что может привести к перерождению клеток. Многие онкологи считают, что раковую опухоль можно рассматривать как сбой регенерации, как «пародию на эмбриогенез и регенерацию». Если эти клетки имеют проонкогенные мутации, а также определенные эпигенетические модификации и соответствующее микроокружение, то опухолевая клетка может превратиться и в стволовую опухолевую клетку [15].

При старении и многих системных заболеваниях регенеративный потенциал человека падает. Формальная логика подсказывала простое решение – давайте мы выделим стволовые клетки, приумножим их вне организма и вернем обратно, тогда, возможно, человек помолодеет, а болезнь будет излечена. Однако десятилетия работы клеточных терапевтов в этой области не дали ожидаемого выдающегося результата [16]. Оказалось, что с возрастом происходит изменение ниши стволовых



Рис. 7. Роль эпителиально-мезенхимального перехода в ранозаживлении, фиброзе и онкогенезе

Fig. 7. The role of the epithelial-mesenchymal transition in wound healing, fibrosis and oncogenesis

клеток, а старение клеток сопровождается не только уменьшением их количества, но и уменьшением продукции микроРНК, изменением эпигенетической модификации гистонов, метилированием ДНК, изменением активности ферментов, ответственных за метилирование и деметилирование хроматина, ацетилирование, деацетилирование и трансацетилирование белков [17, 18].

Терапевтические клетки, попадая в организм и ткани, как правило, погибают, не интегрируясь с клетками реципиента. Их физиологические эффекты можно объяснить выделяемыми биологически активными веществами, т.е. действием секрета этих клеток [19]. В настоящее время секретом трансплантированных стволовых клеток оказывает ангиогенное и нейротрофное, нейропротекторное и противовоспалительное действие, предотвращает формирование рубца и стимулирует регенерацию ткани [20]. Секретом этих клеток представляется весьма перспективным для создания препаратов регенеративной медицины. Для морфогенеза обычно недостаточно одного сигнала, как правило, в этом процессе участвует целый комплекс факторов роста, цитокинов, хемокинов. Эти вещества мы не можем обнаружить в секрете стволовых клеток.

К арсеналу регенеративной медицины можно отнести также тканевую инженерию и методы редактирования генома. В случае конструирования органов из клеток того же человека видны очевидные перспективы для трансплантологии. А в случае вмешательства в геном мы не знаем, не затронет ли это другие, нецелевые гены, не будут ли нарушены какие-то взаимодействия между генами, не приведет ли это к нежелательным эффектам. Представляется, что наилучшим решением пока должно быть сохранение этических запретов на манипуляции с геномом в теле человека [21]. Регенерация – это процесс заживления, поддерживающий или восстанавливающий исходную архитектуру ткани путем повторения части ее природного,

эмбрионального развития в отличие от фиброза, который замещает ткань рубцом. Когда-то появится новый вид терапии, который сможет регулировать процессы гибели и обновления клеток в организме человека. Создание лекарственных препаратов для подобной терапии – это основная задача регенеративной медицины. Цель этой науки – управлять процессами обновления клеток в наших органах и тканях. Обновление клеток – постоянно идущий процесс, он заключается в регулируемой гибели клеток и образовании новых клеток взамен погибших. Белки, регулирующие образование и гибель клеток, – это потенциальные мишени для регенеративной медицины будущего.

Заключение

Стволовые клетки человека можно выделить, приумножить и вернуть в пораженную ткань для ее репарации и восстановления функции – это клеточная терапия, сегодняшний день регенеративной медицины. Применение методов генотерапии, позволяющих ускорять регенерацию и репарацию, представляется особенно эффективным в сочетании с клеточной терапией. Редактирование генома, позволяющее исправлять генетические дефекты, наиболее целесообразно проводить на стволовых клетках.

Зрелые клетки можно трансдифференцировать в другие зрелые клетки, минуя стадию плюрипотентности. Скорее всего по этому пути пойдет клонирование тканей человека. Из стволовых и трансдифференцированных клеток можно создавать искусственные органы и ткани для трансплантации – это будущее тканевой инженерии и трансплантологии. При старении и заболеваниях регенеративный потенциал организма ослабляется. Для сохранения здоровья и продления жизни нам надо научиться регулировать процессы гибели и обновления клеток в теле человека.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Pennisi E.* Is cancer a breakdown of multicellularity. *Science*. 2018 Jun; 360(6396): 1391–1391. doi: 10.1126/science.360.6396.1391.
2. *Maximow A.* The lymphocyte as a stem cell, common to different blood elements in embryonic development and during the post-fetal life of mammals. *Cell Ther Transplant*. 2009; 1(3): 14–24. doi: 10.3205/ctt-2009-en-000032.01.
3. *Pittenger M.F., Discher D.E., Péault B.M., Phinney D.G., Hare J.M., Caplan A.I.* Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *Regen Med*. 2019 Dec; 4(1): 22. doi: 10.1038/s41536-019-0083-6.
4. *Kalinina N.I., Sysoeva V.Y., Rubina K.A., Parfenova Y. V., Tkachuk V.A.* Mesenchymal Stem Cells in Tissue Growth and Repair. *Acta Naturae*. 2011 Dec; 3(4): 30–7. doi: 10.32607/20758251-2011-3-4-30-37.
5. *Hogg P.J., McLachlan E.M.* Blood vessels and nerves: together or not. *Lancet*. 2002 Nov; 360(9347): 1714. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11726-0.
6. *Slobodkina E., Karagyaur M., Balabanyan V., Makarevich P.* Gene therapy in regenerative medicine: latest achievements and actual directions of development. *Genes & Cells*. 2020 Mar; 15(1). doi: 10.23868/202003001.
7. *Quijano L.M., Lynch K.M., Allan C.H., Badylak S.F., Ahsan T.* Looking Ahead to Engineering Epimorphic Regeneration of a Human Digit or Limb. *Tissue Eng Part B Rev*. 2016 Jun; 22(3): 251–62. doi: 10.1089/ten.teb.2015.0401.
8. *Blokland K.E.C., Pouwels S.D., Schuliga M., Knight D.A., Burgess J.K.* Regulation of cellular senescence by extracellular matrix during chronic fibrotic diseases. *Clin Sci*. 2020 Oct; 134(20): 2681–706. doi: 10.1042/CS20190893.
9. *Aleckovic M., Simón C.* Is teratoma formation in stem cell research a characterization tool or a window to developmental biology. *Reprod Biomed Online*. 2008 Jan; 17(2): 270–80. doi: 10.1016/S1472-6483(10)60206-4.
10. *Cieślak-Pobuda A., Knoflach V., Ringh M. V., Stark J., Likus W., Siemianowicz K., Ghavami S., Hudecki A., Green J.L., Los M.J.* Transdifferentiation and reprogramming: Overview of the processes, their similarities and differences. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2017 Jul; 1864(7): 1359–69. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.04.017.
11. *Moradi S., Asgari S., Baharvand H.* Concise Review: Harmonies Played by MicroRNAs in Cell Fate Reprogramming. *Stem Cells*. 2014 Jan; 32(1): 3–15. doi: 10.1002/stem.1576.
12. *Zhang J., Li S., Li L., Li M., Guo C., Yao J., Mi S.* Exosome and Exosomal MicroRNA: Trafficking, Sorting, and Function. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2015 Feb; 13(1): 17–24. doi: 10.1016/j.gpb.2015.02.001.

13. Anokye-Danso F., Snitow M., Morrissey E.E. How microRNAs facilitate reprogramming to pluripotency. *J Cell Sci.* 2012 Sep; 125(18): 4179–787. doi: 10.1242/jcs.095968.

14. Rybinski B., Franco-Barraza J., Cukierman E. The wound healing, chronic fibrosis, and cancer progression triad. *Physiol Genomics.* 2014 Apr; 46(7): 223–44. doi: 10.1152/physiolgenomics.00158.2013.

15. Baramiya M.G., Baranov E. From cancer to rejuvenation: incomplete regeneration as the missing link (Part I: the same origin, different outcomes). *Futur Sci OA.* 2020 Mar; 6(3): FSO450. doi: 10.2144/fsoa-2019-0119.

16. Zhou X., Hong Y., Zhang H., Li X. Mesenchymal Stem Cell Senescence and Rejuvenation: Current Status and Challenges. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Jun; 8. doi: 10.3389/fcell.2020.00364.

17. Oh J., Lee Y.D., Wagers A.J. Stem cell aging: mechanisms, regulators and therapeutic opportunities. *Nat Med.* 2014 Aug; 20(8): 870–80. doi: 10.1038/nm.3651.

18. Schultz M.B., Sinclair D.A. When stem cells grow old: phenotypes and mechanisms of stem cell aging. *Development.* 2016 Jan; 143(1): 3–14. doi: 10.1242/dev.130633.

19. Kalinina N., Kharlampieva D., Loguinova M., Butenko I., Pobeguts O., Efimenko A., Ageeva L., Sharonov G., Ischenko D., Alekseev D., Grigorieva O., Syssoeva V., Rubina K., Lazarev V., Govorun V. Characterization of secretomes provides evidence for adipose-derived mesenchymal stromal cells subtypes. *Stem Cell Res Ther.* 2015 Dec; 6(1): 221. doi: 10.1186/s13287-015-0209-8.

20. Jackson W.M., Nesti L.J., Tuan R.S. Mesenchymal stem cell therapy for attenuation of scar formation during wound healing. *Stem Cell Res Ther.* 2012; 3(3): 20. doi: 10.1186/scrt111.

21. Cyranoski D. The CRISPR-baby scandal: what's next for human gene-editing. *Nature.* 2019 Feb; 566(7745): 440–2. doi: 10.1038/d41586-019-00673-1.

Поступила/Received 24.03.2021
Принята в печать/Accepted 30.03.2021

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Ткачук Всеволод Арсеньевич, доктор биологических наук, академик РАН, директор Института регенеративной медицины, Медицинский научно-образовательный центр, заведующий кафедрой биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (г. Москва, Россия). SPIN-код: 5515-4266. Researcher ID (WOS): J-9357-2012. Author ID (Scopus): 24455385800. ORCID: 0000-0002-7492-747X.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-75-30007).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHOR

Vsevolod A. Tkachuk, DSc, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of Medical Research and Education Center, Institute for Regenerative Medicine; Head of Biochemistry and Molecular Medicine, Lomonosov Moscow State University (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): J-9357-2012. Author ID (Scopus): 24455385800. ORCID: 0000-0002-7492-747X.

Funding

This research was supported by the Russian Science Foundation (Project No. 19-75-30007).

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.