

ХОУМИНГ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КРОВИ: БИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Протасов Д. А., Бутылин П. А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Бутылин Павел Андреевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: butylin_pa@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 20.11.2024
и принята к печати 02.10.2025

Резюме

Ниша гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) — совокупность микроокружения в костном мозге, обеспечивающая способность ГСК к дифференцировке и самообновлению. Она состоит из взаимосвязанных сосудистой и внутрикостной ниш. Данное разделение актуально при рассмотрении процесса хоуминга, так как гемопоэтические стволовые клетки взаимодействуют с нишами последовательно в процессе приживления. Компоненты ниши костного мозга подразделяются на клеточные и внеклеточные. Все они являются значимыми факторами поддержания гомеостаза ниши, а следовательно, важны для трансплантации ГСК и дальнейшего их приживления.

Хоуминг представляет собой процесс самостоятельной миграции гемопоэтических стволовых клеток в костный мозг, происходящий при трансплантации костного мозга — распространенном методе лечения опухолей кроветворной ткани. Однако далеко не вся масса трансплантируемых клеток достигает своей ниши, что влечет за собой ряд побочных эффектов и осложнений данной процедуры. Сегодня активно ведутся поиски методов повышения эффективности трансплантации ГСК. Рассматриваются как способы воздействия непосредственно на миграцию клеток, так и методы предварительного увеличения количества трансплантируемых гемопоэтических стволовых клеток. Одной из ключевых точек приложения новых технологий является именно хоуминг, повышение эффективности которого может сократить сроки восстановления кроветворения после трансплантации. Разработка в данной области способна изменить существующую практику трансплантации ГСК и заметно повысить выживаемость пациентов после проведения процедуры.

Ключевые слова: гемопоэз, гемопоэтические стволовые клетки, ниша костного мозга, стволовые клетки крови, трансплантация костного мозга, хоуминг

Благодарности: Авторы выражают чрезвычайную признательность заведующему отделом трансплантации РосНИИГТ ФМБА к.м.н. Моторину Дмитрию Васильевичу за консультации по клиническим вопросам. Работа была инициирована в рамках научного марафона студентов ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Для цитирования: Протасов Д.А., Бутылин П.А. Хоуминг стволовых клеток крови: биология и клинические перспективы. Трансляционная медицина. 2025;12(4): 373-386. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-373-386. EDN: KZFHNA

HEMATOPOIETIC STEM CELL HOMING: BIOLOGY AND CLINICAL PROSPECTIVES

Dmitry A. Protasov, Pavel A. Butylin

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Pavel A. Butylin,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: butylin_pa@almazovcentre.ru

Received November 20, 2024; accepted
October 02, 2025

Abstract

The hematopoietic stem cell (HSC) niche is a specific microenvironment in the bone marrow that maintains the ability of HSCs to differentiate and self-renew. It comprises two interconnected sub-niches: the vascular and the intraosseous. This distinction is particularly relevant in the context of homing, as hematopoietic stem cells sequentially interact with both niches during the engraftment process. The components of the bone marrow niche are divided into cellular and extracellular elements. All of them are crucial for maintaining niche homeostasis and, consequently, are essential for the success of HSC transplantation and subsequent engraftment.

Homing is the process of active migration of hematopoietic stem cells into the bone marrow, which occurs during bone marrow transplantation — a common treatment for hematopoietic tissue tumors. However, a significant proportion of the transplanted cells fail to reach their niche, leading to various side effects and complications of this procedure. Currently, there is active research focused on improving the efficacy of HSC transplantation. The approaches under investigation include both methods to directly enhance cell migration and strategies to preemptively increase the number of transplantable hematopoietic stem cells. Homing itself is a key target for new technologies, as improving its efficiency can reduce the time required for blood cell recovery after transplantation. Advancements in this field have the potential to transform current HSC transplantation practices and significantly increase patient survival rates following the procedure.

Key words: blood stem cells, bone marrow niche, bone marrow transplantation, hematopoiesis, hematopoietic stem cell, homing

Acknowledgments: The authors express their deep gratitude to Dmitry Vasilyevich Motorin, PhD, Head of the Transplantation Department at the Russian Research Institute of Hepatology and Transplantology, Federal Medical and Biological Agency, for his clinical consultations. This work was initiated as part of a student research marathon at the Almazov National Medical Research Centre.

For citation: Protasov DA, Butylin PA. Hematopoietic stem cell homing: biology and clinical perspectives. Translational Medicine. 2025;12(4):373-386. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-4-373-386. EDN: KZFHHA

Введение

Ниша гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) — совокупность микроокружения в костном мозге, имеющая особенности анатомического строения и функционирования, обеспечивающая поддержание способности ГСК к дифференцировке и самообновлению. Сама по себе ниша имеет сложный состав. Помимо кроветворных клеток на разных стадиях дифференцировки, она включает в себя множество других типов клеток, каждый из которых вносит свой вклад в систему регуляции кроветворения. Кроме того, ниша имеет особенности пространственного строения и нюансы строения сосудов. Вместе с клетками и выделяемыми ими биоактивными веществами на ГСК также влияют компоненты внеклеточного матрикса, нейромедиаторы, гуморальные факторы. Лишь при нормальной работе всех взаимосвязанных элементов ниши возможны явления полноценного гемопоэза и поддержания пула стволовых клеток на протяжении всей жизни человека.

Различные нарушения в нормальном функционировании как ниши, так и непосредственно ГСК часто являются этиологическими факторами или факторами риска в патогенезе многих заболеваний системы крови. Важно учитывать, что многие патологии крови, в том числе неоплазии, связанные с развитием анемии, тромбоцитопении, лимфоцитопении, — вызываются патологией кроветворных органов и связаны с красным костным мозгом. Таким образом, изучение механизмов взаимодействия ГСК и ниши необходимо для разработки новых и совершенствования имеющихся методов диагностики и лечения заболеваний крови.

Трансплантация костного мозга широко применяется в современной практике для лечения злокачественных новообразований кроветворной ткани. Трансплантируемые клетки вводят внутривенно, и они самостоятельно перемещаются в костномозговые ниши. Это свойство миграции стволовых клеток в костный мозг получило название хоуминга. Однако далеко не вся масса трансплантируемых клеток доходит до своей ниши, часть из них задерживается в других тканях (главным образом в легких) из-за особенностей их гистологического и химического состава. Кроме того, иногда количества стволовых клеток, добравшихся до костномозговой ниши, оказывается недостаточно для полноценного восстановления кроветворения. Увеличение эффективности хоуминга может рассматриваться как потенциальная мишень для фармакологического воздействия, способного уменьшить срок восстановления и снизить количество осложнений при трансплантации ГСК.

Данный обзор направлен на анализ и обобщение современных представлений о микроокружении ГСК, его роли в процессе репопуляции ГСК, в частности в процессе трансплантации костного мозга, а также на анализ современных методов повышения эффективности процесса трансплантации путем воздействия на хоуминг ГСК.

Материалы и методы

Поиск тематической литературы осуществлялся с использованием базы данных PubMed, в обзор включены статьи, издаваемые в журналах *Experimental hematology*, *Blood*, *Frontiers*, *Cell*, *International Journal of Molecular Sciences*, *American Journal of Hematology*, *Nature*, *Science Translational Medicine*. Поиск литературы осуществлялся по ключевым словам и терминам: «ниша костного мозга», «хоуминг эффект», «ГСК», «трансплантация костного мозга», и произвольным терминам, относящимся к отдельным компонентам микросреды ГСК. Исключались статьи о злокачественных опухолях кроветворной ткани, описания методов лабораторных исследований стволовых клеток, клинические случаи данной тематики. Ограничения по дате публикации не выставлялись, так как часть работ, описывающих фундаментальные свойства ГСК, являются основополагающими. Всего по итогам подбора было выбрано 62 литературных источника, опубликованных с 1990 по 2024 гг.

Строение ниши гемопоэтической стволовой клетки

Чаще всего нишу костного мозга подразделяют на сосудистую и костную (эндостальную) части. Дуализм строения ниши — во многом умозрительная конструкция, так как морфологически трудно провести границу между различными компартментами внутри красного костного мозга (ККМ), однако функциональные отличия между сосудистым и около-костным компартментом проявляются как в физических факторах (главным образом — концентрация кислорода), так и в различиях молекулярных взаимодействий с микроокружением, что делает такое разделение логически оправданным.

К сосудистому компоненту ниши относят эндотелиоциты с их поверхностными маркерами, обеспечивающими высокую селективность к ГСК. Также к сосудистой нише будут относиться периваскулярные клетки и компоненты сосудистой стенки [1].

К костномозговой части ниши относят клетки, находящиеся непосредственно в костных ячейках: остеобласты, адипоциты, макрофаги, мезенхимальные стромальные клетки и предшественники клеток крови на разных стадиях дифференцировки [2].

Данное разделение особенно актуально при рассмотрении процесса хоуминга, так как трансплантируемые клетки последовательно взаимодействуют с сосудистым и костным компонентами, самостоятельно мигрируя в строму костного мозга.

Компоненты ниши ГСК также можно разделить на клеточный и внеклеточный. К клеточному компоненту ниши ККМ относят: клетки костной ткани, периваскулярные клетки, эндотелиальные клетки, адипоциты, макрофаги, мезенхимальные стромальные клетки, находящиеся в ячейках губчатых костей [3]. К внеклеточному компоненту относят окружающий матрикс с растворенными в нем молекулами, регулирующими функции клеток (их пролиферацию, дифференцировку и способность к синтезу определенных веществ), кислотность среды, особое трехмерное строение костного мозга, способствующее созданию градиента концентрации кислорода и гипоксических условий в месте локализации ГСК, что в свою очередь способствует сохранению свойства самообновления данных клеток [4]. Немаловажную роль в создании микроархитектуры ККМ играют сосуды, также имеющие особенности строения и функционирования,

способствующие миграции ГСК как в сосудистое русло, так и обратно — в строму костного мозга. Помимо особенностей строения, к внеклеточному компоненту ККМ принадлежат компоненты нервной и гуморальной регуляции: нервные волокна с выделяемыми ими нейромедиаторами, а также гуморальные факторы — растворенные молекулы, выделяемые клетками ниши, либо транспортируемые в ККМ кровотоком [5].

Клеточный компонент

Клетки костной ткани: остеобласты, остеоциты, остеокласты. Клетки остеогенного ряда интересны далеко не только из-за своей способности к продукции костного вещества и образованию ячеек, в которых содержится костный мозг. Помимо этого, они способны к выделению регуляторных цитокинов (рис 1. А). Одним из примеров таковых является CXCL12 (C-X-C motif ligand 12), он же SDF-1 (Stromal cell-derived factor-1), являющийся хемоаттрактантом [6]. Кроме того, удаление остеоцитов приводит к нарушению гемопоэза, преобладанию миелоидного пути дифференцировки и существенному снижению лимфопоэза [7].

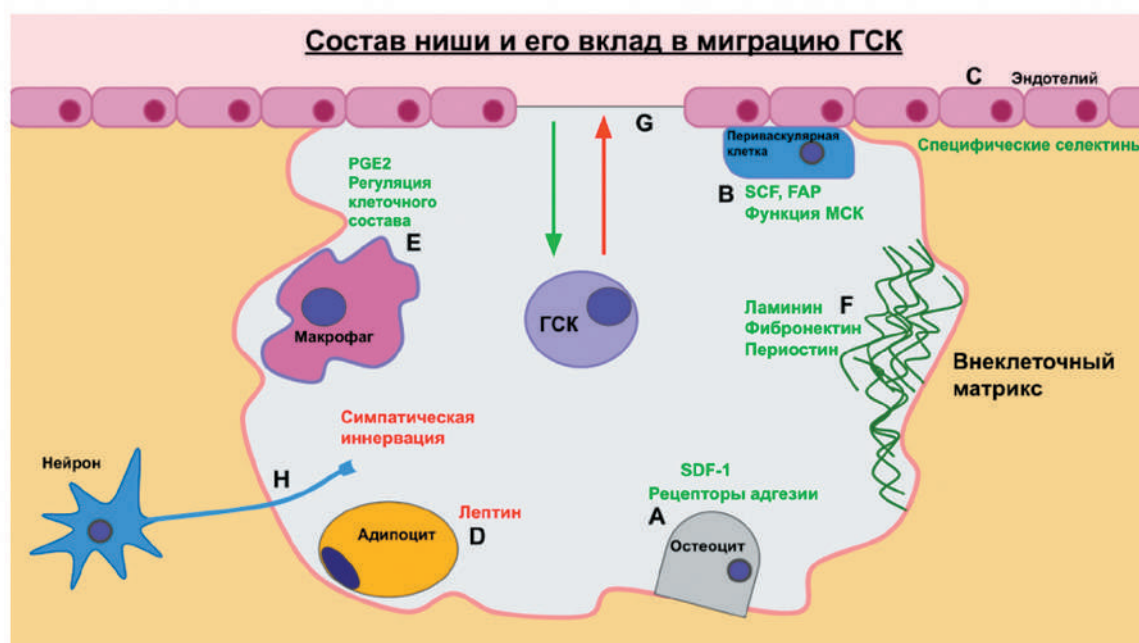


Рис. 1. Состав ниши и его вклад в миграцию ГСК

Примечание: более семи различных типов клеток и множество внеклеточных факторов вносят свой вклад в процесс миграции ГСК. Зеленым цветом выделены факторы, способствующие удержанию ГСК в пределах костномозговой ниши. Красным цветом выделены факторы, способствующие выходу ГСК из костномозговой ниши.

Figure 1. Niche composition and its contribution to HSC migration

Note: more than seven different cell types and numerous extracellular factors contribute to the HSC migration process. Factors that promote HSC retention within the bone marrow niche are highlighted in green. Factors that promote HSC exit from the bone marrow niche are highlighted in red.

Остеобласты способствуют удержанию ГСК и некоторых более поздних предшественников путем экспрессии адгезионных молекул на своей поверхности (рис. 1. А). Их связь поддерживается лейкоцитарным интегрином $\alpha 4\beta 1$, который связывается с фибронектином и через ICAM с остеобластами [8]. Данное свойство впервые было продемонстрировано в исследовании на животной модели, где удаление зрелых остеокальцин-экспрессирующих (BGLAP+) клеток привело к исчезновению Т-лимфоцитов из периферического кровотока. У таких животных оказалось снижено количество Т-компетентных общих лимфоидных предшественников (CLP) [9].

Периваскулярные клетки. Они же перициты (ранее называвшиеся клетками Руже) [10] — отростчатые клетки, расположенные преимущественно по периферии сосудов, регулирующие работу эндотелия и близлежащих тканевых клеток, в основном при помощи паракринной системы передачи сигнала, а также напрямую через клеточные контакты. Периваскулярные клетки костного мозга, по всей видимости, имеют сходство с мезенхимальными стромальными клетками (МСК) (рис. 1. В). Они также способны дифференцироваться в клетки мезенхимального происхождения: остециты, хондроциты и адипоциты, и, следовательно, поддерживать требующееся количество компонентов клеточного состава ниши костного мозга [11]. Кроме того, иммуногистохимическим методом на срезах костного мозга было показано, что периваскулярные клетки локализуются совместно с ГСК [12]. Удаление этих клеток у мышей привело к выраженному уменьшению количества адипоцитов и остеоцитов костного мозга и снижению продукции цитокинов SCF (фактор стволовых клеток) и CXCL12 в костном мозге. В итоге эти эффекты привели к снижению количества циркулирующих ГСК, лимфоидных и эритроидных предшественников [13].

МСК играют значительную роль в поддержании и регуляции ГСК, не ограничиваясь выделением цитокинов. В том числе, МСК экспрессируют белок активации фибробластов (FAP) [14] (рис 1. В), в отсутствие которого у мышей наблюдается уменьшение количества остеоцитов и остеобластов, нарушение В-лимфопоэза и эритропоэза, а впоследствии — кахексия и анемия.

Эндотелиальные клетки. Эндотелий вносит существенный вклад в поддержание необходимых условий для гемопоэза. Например, для адгезии ГСК и осуществления хоуминга эндотелиальные клетки экспрессируют на своей поверхности Е-селектин. По предположению Winkler данный селектин преимущественно представлен на клетках

эндотелия сосудов костного мозга [15]. Помимо него на поверхности клеток эндотелия расположены Р-селектин, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) и другие молекулы, способствующие хоумингу ГСК (рис. 1. С). Именно данный уникальный набор поверхностных маркеров делает возможным осуществление реакции хоуминга [16]. Кроме того, клетки эндотелия способны выделять различные цитокины (CXCL12, участвующий с CXCR4 в основной оси взаимодействий при хоуминге), а также регулировать скорость пролиферации и дифференцировки ГСК путем продукции эндокринных факторов роста. Таким образом клетки эндотелия поддерживают самообновление долгоживущих ГСК (LT-HSC) и экспансию (увеличение числа) короткоживущих ГСК. Синергичное действие факторов, выделяемых эндотелиальными клетками совместно с активацией MAPK (mitogen-activated protein kinase), — способствует дифференцировке HSC в более зрелые формы [17].

Адипоциты. Количество жировых клеток, содержащихся в костном мозге, увеличивается с возрастом человека. В то же время количество кроветворных островков и общее число ГСК с возрастом снижается. Таким образом, кроветворная ткань со временем замещается жировой тканью. Исходя из этого, можно предположить о существовании негативного действия адипоцитов на процессы самообновления ГСК. Данная негативная регуляция была показана на мышинной модели липоатрофии (мышцы имеют схожую с человеком тенденцию к возрастному замещению кроветворной ткани на жировую). По результатам эксперимента группа с врожденной липоатрофией и группа, получавшая экзогенный ингибитор адипогенеза, отличались более быстрым приживлением костного мозга по сравнению с животными дикого типа [18]. В другом исследовании сравнивались группы мышей, получавших высокожировую диету (45 % жира), с группой мышей, получавших нормальное питание (10 % жира). У особей, получавших высокожировую диету, количество адипоцитов в составе костного мозга было значительно увеличено (в среднем в 3–6 раз). Однако, за исключением увеличения доли лимфоцитов на 10–18 %, состав моноцитов, гранулоцитов, эритроцитов и предшественников в костном мозге оставался нормальным. При этом тимусы мышей, получавших повышенное количество жиров, увеличились в размере на 30–50 % за счет увеличения количества тимоцитов (незрелых Т-лимфоцитов). По всей видимости, жировая ткань в костном мозге способна осуществлять эндокринную функцию как минимум за счет секреции лептина (рис. 1. D), который

оказывает стимулирующее влияние на лимфопоз. Это подтверждается также повышенной экспрессией мРНК лептина, обнаруженной методом ОТ-ПЦР в адипоцитах костного мозга у мышей с высокожировой диетой [19].

Макрофаги. Непосредственно в костном мозге макрофаги выполняют множество различных функций. Они являются ключевыми регуляторами костного метаболизма: способны регулировать численность остеобластов путем влияния на предшественников — МСК. Макрофаги способны к прямому взаимодействию с ГСК в условиях воспаления. При стимуляции с помощью ЛПС (липолисахарид, компонент клеточной стенки бактерий и частый эндотоксин), их количество в ККМ увеличивается, а в самих макрофагах начинается синтез ЦОГ-2 и PGE2. Эти медиаторы вносят свой вклад в развитие специфических реакций воспаления. В частности, они усиливают пролиферацию ГСК, что требуется для усиления лейкопоза в условиях воспаления (рис. 1. Е). Кроме того, PGE2 способствует выживаемости ГСК, снижая выработку активных форм кислорода (ингибируя киназу Akt), а также повышает экспрессию хемокина SDF-1 стромальными клетками, что содействует удержанию ГСК в костномозговой нише [20]. Таким образом, в условиях воспаления макрофаги способствуют выживаемости стволовых кроветворных клеток, удерживают их в кроветворных нишах и ускоряют их пролиферацию, что является необходимой реакцией для ответа на флоген.

Внеклеточный компонент

Межклеточный матрикс. В ячейках костного мозга межклеточное вещество представлено в основном протеогликанами — высокомолекулярными углеводно-белковыми соединениями. Они заполняют основную часть матрикса, а также взаимодействуют с цитокинами, адгезионными молекулами и косвенно влияют на процессы рекрутинга лейкоцитов (в связи с чем рассматриваются как перспективные мишени действия лекарственных средств) [21]. Помимо протеогликанов, матрикс костного мозга содержит фибриллярные белки, выполняющие структурные функции, например: коллагены, эластины, фибронектины. Последние, кроме структурной функции, обеспечивают прикрепление ГСК в нише (рис. 1. F). Стволовые клетки способны прикрепляться к С-концевому гепаринсвязывающему фрагменту фибронектина [22].

Секретируемые факторы внеклеточной среды. Интересным представителем данной группы веществ является белок периостин. Он секретируется мезенхимальными клетками и является

лигандом ко многим интегринам. В патогенезе многих злокачественных новообразований данный белок способствует увеличению выживаемости опухолевых клеток, инвазии, ангиогенезу, метастазированию и эпителиально-мезенхимальному переходу [23]. Периостин также способен влиять на гемопоэз. Дефицит периостина приводит к анемии, миеломоноцитозу и лимфопении в периферической крови, хотя количество ГСК в костном мозге увеличивается. Также этот белок негативно воздействует на процесс миграции ГСК в костномозговую нишу (хоуминг-эффект): в эксперименте на мышинной модели с нокаутом по гену периостина появление зрелых клеток крови после облучения и трансплантации ККМ происходит быстрее [24]. Данный белок и его функции нуждаются в дальнейшем изучении, так как на него способны воздействовать некоторые антикоагулянты (варфарин и антагонисты витамина К), являющиеся распространенными лекарственными средствами. Препараты этой группы снижают адгезивные свойства периостина и сокращают количество функционально активных костномозговых ГСК в 8 раз [25].

Особое строение сосудов костного мозга. Главным и самым заметным отличием строения сосудов костного мозга является наличие синусоидных капилляров. Такой тип сосудистой стенки характерен для гемопоэтических органов и, кроме ККМ, встречается в печени, селезенке, лимфатических узлах и ряде других органов. Эндотелиоциты синусоидных капилляров имеют поры, а базальная мембрана — прерывистая. Данные отверстия — синусоиды — служат для трансцеллюлярной миграции лейкоцитов и красных кровяных телец (рис. 1. G). Кроме того, через них осуществляется проникновение в костномозговую нишу трансплантируемых клеток крови в ходе реализации процесса хоуминга, а также через них происходит постоянная циркуляция собственных ГСК. Кроме того, физиологической особенностью сосудов костного мозга является понижение концентрации кислорода крови в глубоких синусоидальных областях, что, в свою очередь, представляет механизм поддержания концентрации кислорода на уровне, необходимом для пролиферации ГСК, а также защищает нишу от избыточного образования активных форм кислорода [26].

Механизм хоуминга

Хоуминг стволовых клеток — процесс самостоятельной миграции ГСК из кровотока в костномозговую нишу под влиянием множества сигналов, главным образом, хемокиновых рецепторов. В норме незначительное количество ГСК постоянно

поступает в периферический кровоток через венозные синусоиды и возвращается в костный мозг после непродолжительной циркуляции. Биологический смысл этого процесса до конца не изучен, но предполагается, что он может быть защитным механизмом в случае тяжелого повреждения костного мозга [27]. Кроме того, на мышинной модели были продемонстрированы суточные колебания количества мобилизованных в кровоток ГСК. Наибольшее количество клеток обнаруживалось спустя 5 часов после включения света, а наименьшее — через 5 часов после его выключения. Была выявлена регуляция выхода ГСК посредством циклической секреции норадреналина симпатической нервной системой (рис. 1. Н). Моменты максимальной концентрации ГСК в периферической крови совпадали со снижением экспрессии хемокина SDF-1 под воздействием симпатической нервной системы [28].

Хоуминг начинается в синусоидальных капиллярах костного мозга. Здесь происходит взаимодействие селектинов на поверхности эндотелия и CD маркеров на поверхности ГСК: Р-селектин

взаимодействует с CD162, Е-селектин распознает CD15 и CD162 в стволовых клетках. В результате ГСК приближается к стенке сосуда и начинает процесс роллинга по поверхности эндотелия [29] (рис. 2 А). При отсутствии этих селектинов процесс хоуминга заметно нарушается [30]. Первоначальное связывание ГСК с селектинами достаточно слабое, но сразу после начала роллинга оно усиливается путем взаимодействия лигандов CXCL12 и c-kit, которое вызывает изменения цитоскелета внутри стволовой клетки. Связывание также усиливается взаимодействием $\alpha 4$ -интегрина с VCAM-1 [31]. После связывания с эндотелием клетка должна проникнуть в нишу костного мозга через сосудистую стенку. В основном этот процесс осуществляется путем трансцеллюлярной миграции, то есть ГСК проходит непосредственно сквозь клетку эндотелия (рис. 2 В). Кроме того, существует способ парацеллюлярной миграции, когда ГСК проходит между клетками эндотелия, но данный способ требует снижения функции или количества кадгеринов (белков, ответственных

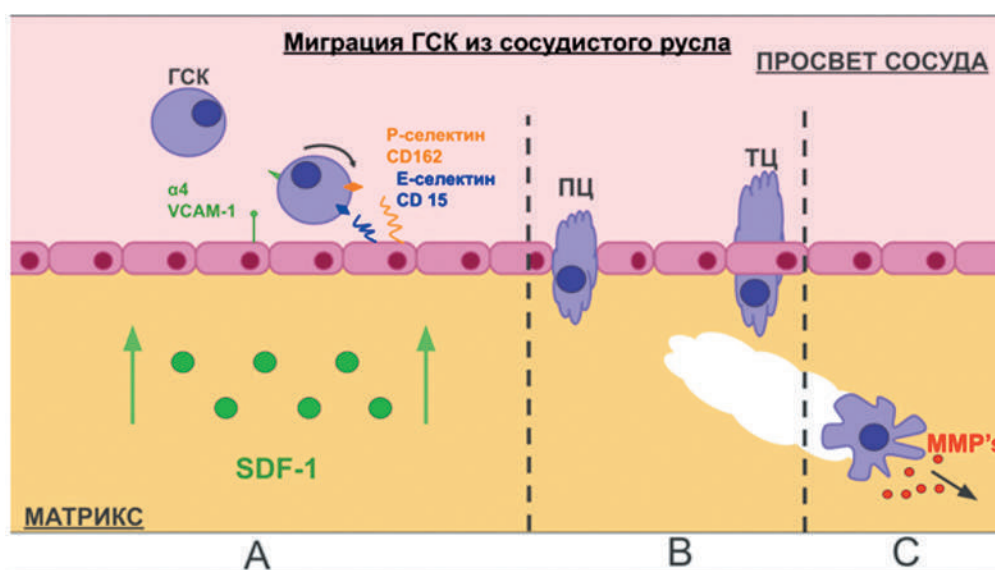


Рис. 2. Клетка осуществляет миграцию в костномозговую нишу из просвета сосуда

Примечание: А: CD маркеры на поверхности клетки взаимодействуют с селектинами эндотелия сосудов костного мозга. Связь усиливается взаимодействием $\alpha 4$ -интегрина/ $\alpha 4$ -интегрина с молекулой адгезии VCAM-1. SDF1 взаимодействует с c-kit, запуская трансформацию цитоскелета ГСК. В: клетка мигрирует сквозь эндотелий парацеллюлярным или трансцеллюлярным способами. С: клетка продвигается через соединительную ткань, выделяя матриксные металлопротеиназы и совершая амебоидные движения.

Figure 2. The cell migrates into the bone marrow niche from the lumen of the vessel

Note: A: CD markers on the cell surface interact with selectins of the endothelium of the bone marrow vessels. The bond is enhanced by the interaction of $\alpha 4$ integrin with the adhesion molecule VCAM-1. SDF1 interacts with the c-kit, triggering the transformation of the GSK cytoskeleton. B: The cell migrates through the endothelium in a paracellular or transcellular manner. C: the cell moves through the connective tissue, releasing matrix metalloproteinases and performing amoeboid movements.

за плотные межклеточные контакты). Для снижения количества кадгеринов требуется направленное внешнее воздействие (например облучение или химиотерапия), а потому в условиях гомеостаза такой транспорт не встречается. Оба механизма проникновения протекают путем изменения цитоскелета ГСК. Стволовая клетка образует псевдоподии (мембранные выросты) и с их помощью проникает сквозь эндотелий [32]. Следующим препятствием на пути к нише становится адвентициальная оболочка. Для ее преодоления ГСК должна проделывать себе путь через матрикс (рис. 2 С). Это достигается с помощью секреции матриксных металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9 стволовой клеткой. Матриксные металлопротеазы/мателлопротеиназы разрушают компоненты внеклеточной среды, а сама клетка продвигается благодаря своей способности к амебoidalному движению [33].

Миграция ГСК в нишу костного мозга

Наконец, попав в костномозговую нишу, клетка закрепляется сразу несколькими способами. Основную роль в адгезии выполняют интегрины: происходит связывание CD44 с интегрином $\alpha 4 \beta 1$ на поверхности ГСК, что усиливает сродство интегрин к фибронектину и ламинину. Интегрин $\alpha 4 \beta 1$ также связывается с молекулами ICAM-1 (CD54), находящимися на стромальных клетках ниши. Помимо интегрин $\alpha 4 \beta 1$ у млекопитающих присутствуют еще свыше 20 гетеродимеров из α - и β -субъединиц, многие из которых участвуют в прикреплении ГСК к костномозговой нише [34]. В прикреплении также участвует суперсемейство белков адгезии Ig-SF: стромальные клетки экспрессируют такие молекулы, как ALCAM (CD166), ESAM, JAM-A или JAM-C, посредством которых взаимодействуют с интегринами на ГСК. Селектины также выполняют важную роль в адгезии, преимущественно это L-селектин, экспрессируемый на поверхности лейкоцитов. После попадания в костный мозг ГСК начинают процессы дифференцировки и пролиферации.

Увеличение эффективности приживления ГСК и восстановления кроветворения

Несмотря на значимое развитие метода трансплантации стволовых клеток крови и тщательный подбор максимально совместимых доноров для минимизации побочных эффектов, трехлетняя выживаемость реципиентов после этой процедуры редко превышает 50 % от общего числа пациентов. Такая статистика делает особенно актуальной разработку способов улучшения процедуры трансплантации [35]. В настоящее время

существуют и разрабатываются следующие методы улучшения процессов хоуминга и приживления трансплантированных ГСК:

Трансплантация непосредственно в костный мозг. Внутрикостная инъекция трансплантата действительно помогает избежать первичного прохождения ГСК через легкие и печень (органы, где задерживается значительная часть клеток). Такой метод обеспечивает более раннее восстановление кроветворения за счет увеличения доли клеток, добравшихся до костномозговой ниши [36]. Эксперимент по ксенотрансплантации человеческих ГСК мышам с иммунодефицитом показал, что при внутрикостной трансплантации в печени и легких оказывалось в среднем в 3–6 раз меньше трансплантируемых клеток, а процент животных, показавших приживление на 8-й неделе, увеличился с 12 % до 54 % в сравнении с классическим внутривенным методом [37]. В клиническом исследовании у всех пациентов с 30-го дня после внутрикостной трансплантации наблюдался полный донорский химеризм [38]. В настоящее время данный метод используется в клинической практике. Его основными минусами являются более высокая травматичность и техническая сложность в отличие от классического внутривенного метода.

Селективное разделение клеток. Из общей клеточной массы отбираются только ГСК и слабодифференцированные предшественники. Это может достигаться путем разделения их по плотности. То есть отделением менее плотных ГСК от более плотных эритроцитов и гранулоцитов путем центрифугирования клеточной массы. ГСК в этом случае располагаются на границе раздела плотности (1,081/1,087 г/мл) [39]. Еще один из методов очистки — обработка 5-фторурацилом и другими цитотоксическими препаратами, которые токсически воздействуют на большую часть быстро делящихся зрелых клеток и сохраняют ГСК и отдельные незрелые предшественники, находящиеся в состоянии покоя [40]. В клинической практике применяется разделение на основании поверхностного маркера CD34 [41]. Однако данный маркер характерен не только для ГСК, но и для некоторых более дифференцированных гемопоэтических клеток. В случае аутологичной трансплантации опухолевый клон также может быть позитивным по маркеру CD34, что в свою очередь может спровоцировать рецидив заболевания. В связи с этим был предложен новый маркер — HLF (фактор лейкоза печени), наиболее специфичный маркер долгоживущих ГСК. В эксперименте в CD34+ клетки из пуповинной крови был доставлен трансген с флуоресцентным

белком ZsGreen1. Количество клеток, экспрессирующих флуоресцентный белок, составило <40 % от всей популяции. Затем ксенотрансплантацией различных получившихся популяций на мышинной модели было продемонстрировано, что HLF действительно строго специфичен для долгоживущих ГСК [42]. Таким образом, HLF является кандидатом для использования в клинике в качестве маркера ГСК человека. Минус данного метода — малое количество итоговых ГСК в клеточной массе. Эта проблема может быть решена путем экспансии ГСК *ex vivo*.

Предварительное увеличение количества ГСК путем их культивирования *ex vivo*. Малое количество долгоживущих ГСК в трансплантате (особенно при использовании пуповинной крови) накладывает ограничения на возможность использования таких клеток в клинике. Эта проблема может быть решена путем увеличения количества ГСК перед переливанием реципиенту. Важно отметить, что ГСК способна делиться симметрично и асимметрично. При первом способе мы получаем две клетки ГСК, а во втором — ГСК и более зрелый предшественник соответственно. Поэтому следует подбирать цитокины и прочие факторы таким образом, чтобы они стимулировали именно симметричное деление стволовой клетки [43]. Таким образом повышается количество ГСК в трансплантируемом материале, что в свою очередь повышает их способность к приживлению и скорость восстановления кроветворения в организме пациента. Пролиферация и выживание ГСК поддерживаются с помощью комбинаций различных цитокинов и факторов роста, добавляемых в среду для культивирования. В настоящее время в лабораторных исследованиях хорошо себя продемонстрировали: SCF, Flt3, TPO, IL-3 (20-кратное увеличение количества CD34+ *in vitro*) [44]; эта же комбинация цитокинов при добавлении ингибитора гистондеацетилазы давала 36-кратное увеличение числа CD34+ *in vitro*) [45]; производное пиримидина UM171 с цитокинами: SCF, Flt3L, TPO — более чем 100-кратное увеличение числа LT-HSC и 35-кратное усиление донорского химеризма на мышинной модели) [46]. В метаанализе клинических испытаний различных стратегий предварительной экспансии клеток пуповинной крови *ex vivo* отмечается ускорение восстановления нейтрофилов периферической крови. У пациентов, участвовавших в исследовании UM171, через 1 год наблюдался 100%-ный донорский химеризм как в миелоидных, так и в лимфоидных линиях. При этом статистически значимой разницы в долгосрочной выживаемости и частоте проявления острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) у исследуемых и контрольных

групп пациентов обнаружено не было [47]. Таким образом экспансия ГСК *ex vivo* может ускорить приживание и увеличить донорский химеризм костного мозга, однако долгосрочные результаты применения данного метода на людях остаются неясными.

Сбор клеток в состоянии гипоксии. ГСК в костном мозге располагаются в участках с наименьшей концентрацией кислорода, в то время как последующие более дифференцированные кроветворные предшественники располагаются по градиенту концентрации кислорода. Таким образом, концентрация кислорода является одним из важнейших факторов, влияющих на процесс дифференцировки клеток. Было показано, что при сборе трансплантата от донора и дальнейших манипуляциях с ним в условиях гипоксии — итоговое количество ГСК в материале было в 5 раз выше, чем при сборе материала в условиях нормоксии. Более того, даже краткосрочное воздействие атмосферного воздуха (60 мин. и менее) существенно снижало приживаемость ГСК у реципиентов по сравнению с клетками, собранными в состоянии гипоксии. Схожие результаты были продемонстрированы на мышинной модели и в исследовании с участием клеток пуповинной крови человека [48]. Данный метод имеет особенность: так как стволовым клеткам не требуется перестраивать метаболические пути на аэробные и обратно, они способны быстрее восстановить свою функцию за счет экономии времени, тем самым ускорив процесс приживания после трансплантации [49]. Важно отметить противоречивость данного метода. Судьба ГСК (выбор симметричного и асимметричного деления, как было указано ранее) во многом зависит от микроокружения и, в частности, от концентрации кислорода в окружающей среде. При гипоксических условиях ГСК преимущественно следуют по пути самообновления. Увеличение количества долгоживущих стволовых клеток является положительным эффектом в долгосрочной перспективе. Однако для ускорения дифференцировки ГСК требуется существенно большее количество энергии и, следовательно, активный аэробный метаболизм [50]. Таким образом, процессы приживания и самообновления ГСК при использовании данного метода будут проходить эффективнее, но появление дифференцированных клеток в периферической крови может быть несколько отсрочено, что в свою очередь способно усугубить и пролонгировать побочные эффекты, связанные с предварительной миелоабляцией у реципиентов. В настоящее время метод не применяется в клинической практике, но рассматривается как один из возможных подходов к предтрансплантационному культивированию ГСК.

Воздействие гипертермии. Повышение температуры тела до 39,5°C увеличило приживляемость ГСК за счет увеличения активности и экспрессии CXCR4 и агрегации липидных рафтов [51]. Молекулы CXCR4 колокализуются в области повышенной плотности мембраны клетки (области липидных рафтов). При помощи гипертермии увеличивается как общее количество CXCR4 в клетке, путем увеличения его экспрессии, так и его концентрация на поверхности мембраны. Это дает значимо лучший ответ клетки на воздействие хемоаттрактанта SDF-1, тем самым облегчая хемотаксис ГСК в нишу. Данный эффект был показан при трансплантации человеческих ГСК на мышинной модели. В ходе исследования клетки инкубировали в течение 4 часов перед трансплантацией при температуре 39,5°C. В результате процент человеческих CD45+ клеток в костном мозге мышей спустя сутки после трансплантации составил 0,05 %, в контрольной группе этот показатель был равен 0,01 %. Спустя месяц после трансплантации в исследуемой группе наблюдалось увеличение человеческих CD45+ в костном мозге до 13 %, а в контрольной группе этот показатель составил 7 %. Вовлечение в механизм действия метода участков мембраны повышенной плотности было проверено при помощи метил-β-циклодекстрин (MβCD), агента, блокирующего агрегацию липидных рафтов. Данный метод имеет множество положительных свойств. Он демонстрирует выраженное улучшение приживления стволовых клеток, не требует больших финансовых затрат, не подразумевает прямого воздействия на пациента и может использоваться совместно с любыми другими методами.

Воздействие на дипептидилпептидазу 4. Дипептидилпептидаза 4 (DPP4/CD26) представляет собой экзопроtease клеточной поверхности, локализованную во многих тканях организма (печень, легкие, почки), а также находится в крови и других жидкостях организма в своей растворенной форме [52]. DPP4 расщепляет N-конец SDF-1, ключевой молекулы в процессе хоуминга, превращая его в неактивную форму [53]. Улучшение процесса хоуминга при специфическом ингибировании DPP4 было продемонстрировано на мышинной модели [54]. В результате наблюдалась повышенная выживаемость животных после трансплантации разведенной клеточной массы, повышенная долгосрочная приживаемость трансплантата и ускорение восстановления лимфоцитарного ростка гемопоэза. Дальнейшие клинические исследования показали, что ситаглиптин (использующийся в клинике гипогликемический препарат, являющийся ингибитором DPP4) также способствует

ускорению восстановления кроветворения. Более того, присутствовал дозозависимый эффект: в группе пациентов, получавших 600 мг ситаглиптина каждые 12 часов, наблюдалось более быстрое восстановление нейтрофилов периферической крови, чем в группе пациентов, получавших этот препарат каждые 24 часа [55]. Данный метод является достаточно перспективным, так как не требует больших финансовых затрат, необходимые препараты уже повсеместно используются в клинической практике, не требуются какие-либо манипуляции с клетками *ex vivo*, а также его свободно можно использовать в комбинации с другими способами улучшения хоуминга.

Воздействие при помощи простагландина E2. PGE2 способен улучшать процесс хоуминга, повышая количество мРНК CXCR4 (рецептор к SDF-1) в ГСК, тем самым повышая его экспрессию внутри клетки [56]. На мышинной модели было продемонстрировано увеличение донорского химеризма практически в 2 раза у группы животных, получавших PGE2, по сравнению с контрольной группой на 12-й неделе после первичной трансплантации. Примечательно, что после вторичной трансплантации наблюдался равнозначный химеризм у обеих групп [57]. В клинических испытаниях у пациентов, получавших трансплантат, обработанный производным (инкубирование клеток пуповинной крови с dmPGE2 в течение 60–120 мин.), было отмечено более раннее приживание нейтрофилов в сравнении с контрольной группой (17-й и 21-й дни соответственно). Кроме того, была продемонстрирована лучшая приживаемость и двухлетняя выживаемость без рецидива болезни у пациентов, получавших PGE2 [58]. Плюсами данного метода являются низкая стоимость и возможная комбинация с другими методами. К его минусам можно отнести необходимость взаимодействия с клетками *ex vivo*, а следовательно — необходимость создания методик и протоколов предтрансплантационной обработки клеток.

Трансплантация вместе с МСК. Мезенхимальные стволовые клетки являются важными компонентами поддержания гомеостаза ниши ККМ. При совместной трансплантации ГСК и МСК сокращаются сроки приживания нейтрофилов и тромбоцитов [59]. Кроме того, при их котрансплантации снижается частота РТПХ, что было продемонстрировано на животной модели [60]. В клиническом исследовании у детей, получавших совместную трансплантацию ГСК и МСК, нейтрофилы периферической крови восстанавливались в среднем на 11-й день после трансплантации [61]. В контрольной группе, получавшей

при трансплантации только ГСК, восстановление нейтрофилов достигалось в среднем на 25-й день. Восстановление тромбоцитов также было значительно ускорено: 32-й день в экспериментальной и 69-й день в контрольной группе. Также была снижена частота смертности от побочных эффектов трансплантации. Вероятно, это связано с иммуносупрессивным действием МСК [62]. Данный метод является достаточно перспективным, так как при его использовании достигается и улучшение приживления, и снижение побочных эффектов трансплантации. Кроме того, метод хорошо показал себя в клинических испытаниях и может осуществляться в комплексе с другими способами улучшения приживления.

Заключение

Несмотря на значительное развитие процедуры трансплантации костного мозга, многие проблемы, связанные с ней, остаются по-прежнему актуальны. Среди них: недостаточное количество ГСК (особенно при трансплантации пуповинной крови), гипопункция трансплантата, РТПХ. Эти проблемы могут быть частично преодолены разработкой методов, модифицирующих процедуру трансплантации. Особенно актуальными и перспективными выглядят комбинации различных методов, показывающих свою эффективность при отдельном применении. Например: методы, требующие введения ГСК совместно с введением другого вещества (DPP4, PGE2) или МСК, способны комбинироваться как друг с другом, так и с другими методами. Некоторые из способов, такие как краткосрочное воздействие гипертермии или сбор и трансплантация ГСК в состоянии гипоксии, требуют дополнительной разработки рациональных клинических протоколов для повсеместного внедрения. Способ селективного разделения клеток требует дальнейшего исследования не только процесса трансплантации, но и общих принципов физиологии ГСК, их поверхностного строения и вариантов дифференцировки, так как вопрос определения принадлежности клеток к фенотипу долгоживущих стволовых клеток крови остается очень актуальным.

Пути, идентифицированные при изучении хоуминга, в перспективе могут быть применимы при трансплантации других видов клеток. Кроме того, они могут быть задействованы в процессе метастазирования опухолевых клеток. Поэтому их углубленное изучение и способов регуляции хоуминга также могут быть важны для понимания и разработки способов влияния на процессы распространения опухолевых клеток.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Sugimura R. The significance and application of vascular niche in the development and maintenance of hematopoietic stem cells. *International journal of hematology*. 2018;107(6):642–645. <https://doi.org/10.1007/s12185-018-2450-2>
2. Schleicher WE, Hoag B, De Dominici M, et al. CHIP: a clonal odyssey of the bone marrow niche. *The Journal of clinical investigation*. 2024;134(15):e180068. <https://doi.org/10.1172/JCI180068>
3. Sánchez-Lanzas R, Kalampalika F, Ganuza M. Diversity in the bone marrow niche: classic and novel strategies to uncover niche composition. *British journal of haematology*. 2022;199(5):647–664. <https://doi.org/10.1111/bjh.18355>
4. Zanetti C, Krause DS. «Caught in the net»: the extracellular matrix of the bone marrow in normal hematopoiesis and leukemia. *Experimental hematology*. 2020;89:13–25. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2020.07.010>
5. Aerts-Kaya F, Ulum B, Mammadova A, et al. Neurological regulation of the bone marrow niche. *Advances in experimental medicine and biology*. 2020;1212:127–153. https://doi.org/10.1007/5584_2019_398
6. Okada K, Nishioka M, Kaji H. Roles of fibrinolytic factors in the alterations in bone marrow hematopoietic stem/progenitor cells during bone repair. *Inflammation and regeneration*. 2020;40:22. <https://doi.org/10.1186/s41232-020-00128-5>
7. Ding P, Gao C, Gao Y, et al. Osteocytes regulate senescence of bone and bone marrow. *eLife*. 2022;11:e81480. <https://doi.org/10.7554/eLife.81480>
8. Busch C, Nyamondo K, Wheadon H. Complexities of modeling the bone marrow microenvironment to facilitate hematopoietic research. *Experimental hematology*. 2024;135:104233. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2024.104233>
9. Sato M, Asada N, Kawano Y, et al. Osteocytes regulate primary lymphoid organs and fat metabolism. *Cell Metab*. 2013;18(5):749–58. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.014>
10. Dore-Duffy P. Pericytes: pluripotent cells of the blood brain barrier. *Curr Pharm Des*. 2008;14(16):1581–93. <https://doi.org/10.2174/138161208784705469>
11. Yu VW, Scadden DT. Hematopoietic stem cell and its bone marrow niche. *Curr Top Dev Biol*. 2016;118:21–44. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2016.01.009>
12. Sugiyama T, Kohara H, Noda M, Nagasawa T. Maintenance of the hematopoietic stem cell pool by CX-CL12-CXCR4 chemokine signaling in bone marrow stro-

- mal cell niches. *Immunity*. 2006;25(6):977–988. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.10.016>
13. Omatsu Y, Sugiyama T, Kohara H, et al. The essential functions of adipo-osteogenic progenitors as the hematopoietic stem and progenitor cell niche. *Immunity*. 2010;33(3):387–99. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.08.017>
 14. Pinho S, Lacombe J, Hanoun M, et al. PDGFR α and CD51 mark human nestin⁺ sphere-forming mesenchymal stem cells capable of hematopoietic progenitor cell expansion. *J Exp Med*. 2013;210(7):1351–1367. <https://doi.org/10.1084/jem.20122252>
 15. Winkler IG, Barbier V, Nowlan B, et al. Vascular niche E-selectin regulates hematopoietic stem cell dormancy, self-renewal and chemoresistance. *Nat Med*. 2012;18(11):1651–1657. <https://doi.org/10.1038/nm.2969>
 16. Sipkins DA, Wei X, Wu JW, et al. In vivo imaging of specialized bone marrow endothelial microdomains for tumour engraftment. *Nature*. 2005;435(7044):969–973. <https://doi.org/10.1038/nature03703>
 17. Kobayashi H, Butler JM, O'Donnell R, et al. Angiocrine factors from Akt-activated endothelial cells balance self-renewal and differentiation of haematopoietic stem cells. *Nat Cell Biol*. 2010;12(11):1046–1056. <https://doi.org/10.1038/ncb2108>
 18. Naveiras O, Nardi V, Wenzel PL, et al. Bone-marrow adipocytes as negative regulators of the haematopoietic microenvironment. *Nature*. 2009;460(7252):259–263. <https://doi.org/10.1038/nature08099>
 19. Trottier MD, Naaz A, Li Y, Fraker PJ. Enhancement of hematopoiesis and lymphopoiesis in diet-induced obese mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(20):7622–7629. <https://doi.org/10.1073/pnas.1205129109>
 20. Ludin A, Itkin T, Gur-Cohen S, et al. Monocytes-macrophages that express α -smooth muscle actin preserve primitive hematopoietic cells in the bone marrow. *Nat Immunol*. 2012;13(11):1072–1082. <https://doi.org/10.1038/ni.2408>
 21. Gray AL, Pun N, Ridley AJL, Dyer DP. Role of extracellular matrix proteoglycans in immune cell recruitment. *Int J Exp Pathol*. 2022;103(2):34–43. <https://doi.org/10.1111/iep.12428>
 22. Williams DA, Rios M, Stephens C, Patel VP. Fibronectin and VLA-4 in haematopoietic stem cell-microenvironment interactions. *Nature*. 1991;352(6334):438–441. <https://doi.org/10.1038/352438a0>
 23. Morra L, Moch H. Periostin expression and epithelial-mesenchymal transition in cancer: a review and an update. *Virchows Arch*. 2011;459(5):465–475. <https://doi.org/10.1007/s00428-011-1151-5>
 24. Khurana S, Schouteden S, Manesia JK, et al. Outside-in integrin signalling regulates haematopoietic stem cell function via Periostin-Itgav axis. *Nat Commun*. 2016;7:13500. <https://doi.org/10.1038/ncomms13500>
 25. Verma D, Kumar R, Pereira RS, et al. Vitamin K antagonism impairs the bone marrow microenvironment and hematopoiesis. *Blood*. 2019;134(3):227–238. <https://doi.org/10.1182/blood.2018874214>
 26. Itkin T, Gur-Cohen S, Spencer JA, et al. Distinct bone marrow blood vessels differentially regulate haematopoiesis. *Nature*. 2016;532(7599):323–328. <https://doi.org/10.1038/nature17624>
 27. Wright DE, Wagers AJ, Gulati AP, et al. Physiological migration of hematopoietic stem and progenitor cells. *Science*. 2001;294(5548):1933–1936. <https://doi.org/10.1126/science.1064081>
 28. Cao TM, Mitchell MJ, Liesveld J, King MR. Stem cell enrichment with selectin receptors: mimicking the pH environment of trauma. *Sensors*. 2013;13(9):12516–12526. <https://doi.org/10.3390/s130912516>
 29. Schweitzer KM, Dräger AM, van der Valk P, Thijssen SF, Zevenbergen A, Theijssmeijer AP, van der Schoot CE, Langenhuijsen MM. Constitutive expression of E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 on endothelial cells of hematopoietic tissues. *Am J Pathol*. 1996;148(1):165–175.
 30. Nabors LK, Wang LD, Wagers AJ, Kansas GS. Overlapping roles for endothelial selectins in murine hematopoietic stem/progenitor cell homing to bone marrow. *Exp Hematol*. 2013;41(7):588–596. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2013.02.014>
 31. Bonig H, Priestley GV, Papayannopoulou T. Hierarchy of molecular-pathway usage in bone marrow homing and its shift by cytokines. *Blood*. 2006;107(1):79–86. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-05-2023>
 32. Rademakers T, Goedhart M, Hoogenboezem M, et al. Hematopoietic stem and progenitor cells use podosomes to transcellularly cross the bone marrow endothelium. *Haematologica*. 2020;105(12):2746–2756. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.196329>
 33. Lapidot T, Dar A, Kollet O. How do stem cells find their way home? *Blood*. 2005;106(6):1901–1910. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1417>
 34. Grenier JMP, Testut C, Fauriat C, et al. Adhesion molecules involved in stem cell niche retention during normal haematopoiesis and in acute myeloid leukaemia. *Front Immunol*. 2021;12:756231. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.756231>
 35. Hasan T, Pasala AR, Hassan D, et al. Homing and engraftment of hematopoietic stem cells following transplantation: a pre-clinical perspective. *Curr Oncol*. 2024;31(2):603–616. <https://doi.org/10.3390/curroncol31020044>
 36. Gao J, Li Y, Lu S, et al. Enhanced in vivo motility of human umbilical cord blood hematopoietic stem/progenitor cells introduced via intra-bone marrow injection into xenotransplanted NOD/SCID mouse. *Exp Hematol*. 2009;37(8):990–997. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2009.05.006>
 37. Okada M, Yoshihara S, Taniguchi K, et al. Intrabone marrow transplantation of unwashed cord blood using reduced-intensity conditioning treatment: a phase I study. *Biol*

- Blood Marrow Transplant.* 2012;18(4):633–639. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2011.08.010>
38. Frassoni F, Gualandi F, Podestà M, et al. Direct intrabone transplant of unrelated cord-blood cells in acute leukaemia: a phase I/II study. *The Lancet. Oncology.* 2008;9(9):831–839. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70180-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70180-3)
 39. Juopperi TA, Schuler W, Yuan X, et al. Isolation of bone marrow-derived stem cells using density-gradient separation. *Exp Hematol.* 2007;35(2):335–341. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2006.09.014>
 40. Lemieux ME, Eaves CJ. Identification of properties that can distinguish primitive populations of stromal-cell-responsive lympho-myeloid cells from cells that are stromal-cell-responsive but lymphoid-restricted and cells that have lympho-myeloid potential but are also capable of competitively repopulating myeloablated recipients. *Blood.* 1996;88(5):1639–1648.
 41. Kasow KA, Sims-Poston L, Eldridge P, Hale GA. CD34(+) hematopoietic progenitor cell selection of bone marrow grafts for autologous transplantation in pediatric patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(5):608–614. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.01.074>
 42. Lehnertz B, Chagraoui J, MacRae T, et al. HLF expression defines the human hematopoietic stem cell state. *Blood.* 2021;138(25):2642–2654. <https://doi.org/10.1182/blood.2021010745>
 43. Tajer P, Pike-Overzet K, Arias S, et al. Ex vivo expansion of hematopoietic stem cells for therapeutic purposes: lessons from development and the niche. *Cells.* 2019;8(2):169. <https://doi.org/10.3390/cells8020169>
 44. Rossmannith T, Schröder B, Bug G, et al. Interleukin 3 improves the ex vivo expansion of primitive human cord blood progenitor cells and maintains the engraftment potential of scid repopulating cells. *Stem Cells.* 2001;19(4):313–320. <https://doi.org/10.1634/stemcells.19-4-313>
 45. Chaurasia P, Gajzer DC, Schaniel C, et al. Epigenetic reprogramming induces the expansion of cord blood stem cells. *J Clin Invest.* 2014;124(6):2378–2395. <https://doi.org/10.1172/JCI70313>
 46. Fares I, Chagraoui J, Gareau Y, et al. Cord blood expansion. Pymidoindole derivatives are agonists of human hematopoietic stem cell self-renewal. *Science.* 2014;345(6203):1509–1512. <https://doi.org/10.1126/science.1256337>
 47. Saiyin T, Kirkham AM, Bailey AJ, et al. Clinical outcomes of umbilical cord blood transplantation using ex vivo expansion: a systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Transplantation and cellular therapy.* 2023;29(2):1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.11.007>
 48. Mantel CR, O'Leary HA, Chitteti BR, et al. Enhancing hematopoietic stem cell transplantation efficacy by mitigating oxygen shock. *Cell.* 2015;161(7):1553–1565. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.04.054>
 49. Papa L, Djedaini M, Hoffman R. Ex vivo HSC expansion challenges the paradigm of unidirectional human hematopoiesis. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1466(1):39–50. <https://doi.org/10.1111/nyas.14133>
 50. Ito K, Bonora M, Ito K. Metabolism as master of hematopoietic stem cell fate. *Int J Hematol.* 2019;109(1):18–27. <https://doi.org/10.1007/s12185-018-2534-z>
 51. Capitano ML, Hangoc G, Cooper S, Broxmeyer HE. Mild heat treatment primes human CD34(+) cord blood cells for migration toward SDF-1 α and enhances engraftment in an NSG mouse model. *Stem Cells.* 2015;33(6):1975–1984. <https://doi.org/10.1002/stem.1988>
 52. Iwanaga T, Nio-Kobayashi J. Cellular expression of CD26/dipeptidyl peptidase IV. *Biomed Res.* 2021;42(6):229–237. <https://doi.org/10.2220/biomedres.42.229>
 53. Elmansi AM, Eisa NH, Periyasamy-Thandavan S, et al. DPP4-truncated CXCL12 alters CXCR4/ACKR3 signaling, osteogenic cell differentiation, migration, and senescence. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2022;6(1):22–39. <https://doi.org/10.1021/acscptsci.2c00040>
 54. Christopherson KW, Hangoc G, Mantel CR, Broxmeyer HE. Modulation of hematopoietic stem cell homing and engraftment by CD26. *Science.* 2004;305(5686):1000–1003. <https://doi.org/10.1126/science.1097071>
 55. Farag SS, Nelson R, Cairo MS, et al. High-dose sitagliptin for systemic inhibition of dipeptidylpeptidase-4 to enhance engraftment of single cord umbilical cord blood transplantation. *Oncotarget.* 2017;8(66):110350–110357. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22739>
 56. Wang Y, Lai S, Tang J, et al. Prostaglandin E2 promotes human CD34+ cells homing through EP2 and EP4 in vitro. *Mol Med Rep.* 2017;16(1):639–646. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6649>
 57. Hoggatt J, Mohammad KS, Singh P, Pelus LM. Prostaglandin E2 enhances long-term repopulation but does not permanently alter inherent stem cell competitiveness. *Blood.* 2013;122(17):2997–3000. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-515288>
 58. Cutler C, Multani P, Robbins D, et al. Prostaglandin-modulated umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2013;122(17):3074–3081. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-503177>
 59. Li T, Luo C, Zhang J, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stem cells co-infusion in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):246. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02304-x>
 60. Hansen M, Stahl L, Heider A, et al. Reduction of graft-versus-host-disease in NOD. Cg-Prkdcscid Il2rgtm-1Wjl/SzJ (NSG) mice by cotransplantation of syngeneic human umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells. *Transplantation and cellular therapy.* 2021;27(8):1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.04.018>
 61. Wu KH, Sheu JN, Wu HP, et al. Cotransplantation of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells promote hematopoietic engraftment in cord blood transplantation:

a pilot study. *Transplantation*. 2013;95(5):773–777. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31827a93dd>

62. Chan CK, Wu KH, Lee YS, et al. The comparison of interleukin 6-associated immunosuppressive effects of human ESCs, fetal-type MSCs, and adult-type MSCs. *Transplantation*. 2012;94(2):132–138. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31825940a4>

Информация об авторах:

Бутылин Павел Андреевич — кандидат биологических наук, доцент кафедры клеточной биологии и гистологии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Протасов Дмитрий Александрович — студент лечебного факультета ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Authors information:

Pavel A. Butylin, PhD, Associate professor in Institute of medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Dmitry A. Protasov, Student in Institute of medical Education, Almazov National Medical Research Centre.