

Регенеративна медицина: вихід за межі трансплантології

М.І. Гуменюк

ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. Оскільки можливості трансплантології обмежені, виникла потреба в тканинній інженерії та регенеративній медицині (РМ). У РМ застосовується низка високотехнологічних підходів: використання розчинних молекул, генна терапія, пересадка стовбурових клітин, тканинна інженерія, перепрограмування клітин і тканин тощо. Важливою складовою стратегій РМ є інноваційні матеріали, які можуть імітувати позаклітинний матрикс тканин, впливаючи на поведінку клітин і регулюючи структуру та функцію утвореної тканини, як-от 3D-полімерні каркаси, трансплантати з біоскла, нановолоконні сітки. Існує й безкаркасна тканинна інженерія, наприклад утворення листів клітин і вирощування клітин, здатних самоорганізуватися у відповідні суборганні структури (крипти кишківника, нефрони нирки й альвеоли легень). У напрямі безклітинної РМ увагу науковців привертають екзосоми – мікровезикули клітинного походження розміром 40-100 нм. Вони можуть нести «вантаж» білків, ліпідів, РНК та ДНК. Екзосоми мають потенціал для застосування в лікуванні нейродегенеративних, інфекційних, м'язово-скелетних і серцево-судинних хвороб. Завдяки фізіологічній природі екзосомам притаманні дуже низька імуногенність і потенціал проходження крізь гематоенцефалічний бар'єр. Для подальшого розвитку екзосомальної терапії потрібні вдосконалення методів їх виділення й очищення, а також дослідження з питань ефективності, безпеки, фармакокінетики та фармакодинаміки. Важливим джерелом клітин для РМ є мезенхімальні стовбурові клітини, які здатні диференціюватися практично в будь-яку клітинну лінію та реалізувати протизапальну, імунорегуляторну й імуносупресивну дії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: регенеративна медицина, тканинна інженерія, екзосоми, мезенхімальні стовбурові клітини.

Regenerative medicine: going beyond transplantology

M.I. Gumeniuk

National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

ABSTRACT. Since the possibilities of transplantology are limited, there is a need for tissue engineering and regenerative medicine (RM). Several high-tech approaches are used in RM: the use of soluble molecules, gene therapy, stem cell transplantation, tissue engineering, reprogramming of cells and tissues, etc. As an important component, RM strategies include innovative materials that can imitate the extracellular matrix of tissues, influencing the behavior of cells and regulating the structure and function of the formed tissue, for example, 3D polymer scaffolds, bioglass grafts, and nanofiber meshes. There is also no-scaffold tissue engineering, for example, the formation of cell sheets and the cultivation of cells capable of self-organization into appropriate sub-organ structures (intestinal crypts, kidney nephrons, and lung alveoli). In the direction of cell-free RM, the attention of scientists is attracted by exosomes – microvesicles of cellular origin sized 40-100 nm. They can carry a "cargo" of proteins, lipids, RNA, and DNA. Exosomes have the potential for use in the treatment of neurodegenerative, infectious, musculoskeletal, and cardiovascular diseases. Due to their physiological nature, exosomes have very low immunogenicity and the potential to pass through the blood-brain barrier. For the further development of exosomal therapy, it is necessary to improve the methods of their isolation and purification, as well as research on efficiency, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics. An important source of cells for RM is represented by mesenchymal stem cells, which are able to differentiate into almost any cell line and exert anti-inflammatory, immunoregulatory and immunosuppressive effects.

KEY WORDS: regenerative medicine, tissue engineering, exosomes, mesenchymal stem cells.

Регенеративная медицина: выход за пределы трансплантологии

Н.И. Гуменюк

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев, Украина

Конфликт интересов: отсутствует

РЕЗЮМЕ. Поскольку возможности трансплантологии ограничены, возникла потребность в тканевой инженерии и регенеративной медицине (РМ). В РМ применяется ряд высокотехнологичных подходов: использование растворимых молекул, генная терапия, пересадка стволовых клеток, тканевая инженерия, перепрограммирование клеток и тканей. Важной составляющей стратегий РМ являются инновационные материалы, которые могут имитировать внеклеточный матрикс тканей, воздействуя на поведение клеток и регулируя структуру и функцию искусственной ткани, как-то 3D-полимерные каркасы, трансплантаты из биостекла, нановолоконные сетки. Существует и бескаркасная тканевая инженерия, например образование листов клеток и выращивание клеток, способных самоорганизовываться в соответствующие суборганные структуры (крипты кишечника, нефроны почки и альвеолы легких). В направлении бесклеточной РМ внимание ученых привлекают экзосомы – микровезикулы клеточного происхождения размером 40-100 нм. Они могут нести «груз» белков, липидов, РНК и ДНК. Экзосомы обладают потенциалом для применения в лечении нейродегенеративных, инфекционных, мышечно-скелетных и сердечно-сосудистых заболеваний. Благодаря физиологической природе экзосомам присущи очень низкая иммуногенность и потенциал прохождения через гематоэнцефалический барьер. Для дальнейшего развития экзосомальной терапии необходимы усовершенствование методов их выделения и очистки, а также исследования по эффективности, безопасности, фармакокинетики и фармакодинамике. Важным источником клеток для РМ являются мезенхимальные стволовые клетки, способные дифференцироваться практически в любую клеточную линию и реализовать противовоспалительное, иммунорегуляторное и иммуносупрессивное действия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: регенеративная медицина, тканевая инженерия, экзосомы, мезенхимальные стволовые клетки.

У 1954 р. Joseph Murray здійснив першу трансплантацію в людини, пересадивши нирку одного близнюка іншому. У подальші роки трансплантація органів стала поширенішою, проте успіхи трансплантології швидко досягли фази плато й визначних проривів більше не відбувалося [1]. Основною перешкодою для поширення трансплантації стала обмежена доступність органів водночас зі збільшенням потреби в них у зв'язку зі старінням світової популяції [2]. Сполучення цих чинників створило передумови для розвитку тканинної інженерії та регенеративної медицини (РМ) [3].

Відповідно до визначення, РМ являє собою інноваційне міждисциплінарне поле досліджень і клінічного застосування методів, спрямованих на відновлення, заміну чи регенерацію клітин, тканин або органів із метою відновлення їхньої функції, порушеної внаслідок будь-яких причин (уроджених вад, хвороб, травм і старіння) [4]. У РМ застосовується низка високотехнологічних підходів, що виносить її за межі традиційної трансплантології та замісної терапії. Ці підходи включають застосування розчинних молекул, генну терапію, пересадку стовбурових клітин, тканинну інженерію, перепрограмування клітин і тканин тощо [3].

Термін РМ у своєму сучасному значенні запропонував у 1999 р. William Haseltine, проте ця галузь почала активно розвиватися наприкінці 1970-х рр., коли група науковців створила за допомогою тканинної інженерії штучну шкіру, яка дістала комерційну назву Epicel. Технологія виробництва передбачала ізоляцію кератиноцитів із біоптату шкіри та їх вирощування з формуванням шарів клітин, які застосовувались як автологічні трансплантати для пацієнтів з опіками [3, 5].

У 1990-х рр. сполучення методів тканинної інженерії та застосування нещодавно відкритих стовбурових клітин

дало змогу започаткувати РМ як нову галузь медицини [6, 7]. На жаль, у зв'язку з недостатнім вивченням нових продуктів у клінічних дослідженнях, їхньою високою вартістю, складним процесом схвалення керівними органами та невстановленими стратегіями відшкодування ринок засобів РМ практично зник [8].

У 2000-х рр. ця індустрія знову почала активізуватися. У 2006 р. було імплантовано перший штучно створений орган – сечовий міхур [6, 9]. Окрім того, було схвалено застосування трансплантатів гематопоетичних клітин як методу лікування гематологічних захворювань та імунодефіцитів [10].

Станом на сьогодні загальносвітова індустрія РМ змінюється. Очікується, що заробітки ринку РМ у 2023 р. становитимуть 8,7 млрд доларів США. На відміну від клітинної терапії, новіший підвид РМ – тканинна інженерія – передбачає створення штучних тканин, які за набором функцій подібні до природних. Зокрема, науковці Бостонської дитячої лікарні (США) нещодавно повідомили про успішне вирощування в лабораторних умовах окремих органодів нирок, які можуть стати альтернативою пересадці донорської нирки. Вивчається також генна терапія з упрощенням необхідних генів у клітини-мішені за допомогою носіїв вірусної (аденовірус) або невірусної (ліпосоми, наночастинки, дендримери) природи. Такі методи можуть бути застосовані для лікування новоутворень, цукрового діабету, хвороби Альцгеймера, м'язової дистрофії, гемофілії А. Крім того, наукові лабораторії активно роблять спроби створювати цілі органи, наприклад повністю штучне серце та легені [11].

Управління з контролю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) вже схвалило кілька засобів РМ (табл.). Прикладом успішного застосування РМ є, наприклад, Carticel – схвалений FDA біологічний

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ

продукт, у якому автологічні хондроцити застосовуються для лікування місцевих дефектів суглобового хряща. Для цього хондроцити отримують із власного хряща пацієнта, вирощують та імплантують в уражену ділянку, досягаючи зіставних результатів із методом мікропереломів і мозаїчної пластики [12]. Схожою технологією є laViv, яка передбачає ін'єкції автологічних фібробластів у носогубні зморшки. Недоліками таких методів є те, що застосування автологічних клітин потребує забір їх у пацієнта зі створенням ділянки ятрогенного ушкодження, а також те, що лікування включає період затримки, протягом якого вирощується культура клітин [13].

Важливою складовою стратегій РМ є інноваційні матеріали, які можуть імітувати позаклітинний матрикс тканин, впливаючи на поведінку клітин і регулюючи структуру та функцію утвореної тканини [14]. Наприклад, для вирощування хондроцитів і фібробластів застосовуються 3D-полімерні каркаси [15], а для покращення інтеграції кісткових імплантів – трансплантати з біоскла, здатні зливатися з кісткою [16]. У деякі біоматеріали інкорпоровані фактори росту (фактор росту тромбоцитарного походження, кісткові морфогенні білки 2 та 7), які поступово вивільняються, сприяючи загоєнню або регенерації [17].

Загалом ефективність продуктів для РМ, схвалених FDA, є вищою або щонайменше зіставною з ефективністю створених раніше засобів [12], але впровадження на медичний ринок нових продуктів утруднене значними фінансовими та часовими затратами. Зокрема, для ліків і біологічних препаратів процес від виникнення ідеї до потрапляння на ринок здебільшого потребує понад 10 років і від 802 млн до 2,6 млрд доларів США на один засіб [18, 19].

Оскільки архітектура тканин та органів тісно пов'язана з їхньою функцією, для успішного відновлення органа потрібно відновити його фізіологічну структуру [20]. Із цією метою застосовується децелюляризація – позбавлення донорських органів імуногенних клітин і молекул зі збереженням структури та механічних властивостей нативного позаклітинного матриксу. Після трансплантації проводиться рецелюляризація – повторне «заселення»

органа потрібними клітинами [21, 22]. Іншим способом формування структури органів є застосування каркасів із матеріалів природного походження (очищених компонентів позаклітинного матриксу або отриманого з водоростей альгінату) чи синтетичних полімерів (полілактид-когліколід, поліетиленгліколь, гідрогелі) [23, 24]. Ці полімери можуть бути біодеградувальними, що дає можливість поступового заміщення каркаса клітинами імплантата чи організму-господаря [25]. Поєднання матеріалів із різними властивостями може покращити якість каркаса: наприклад, для заміщення нативного сечового міхура застосовуються композитні полігліколід-колагенові каркаси, заселені відповідними клітинами [26], а для сприяння утворенню кістки в разі великих дефектів – нановолоконна сітка з пептидомодифікованим альгінатним гідрогелем, навантажена кістковим морфогенним білком-2 [27]. Із метою створення індивідуалізованих пристроїв для заміщення органів і тканин використовуються візуалізаційні технології – комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія [28]. Для оптимального розташування клітин усередині каркасів використовується так званий 3D-бідрук [29].

Існує й безкаркасна тканинна інженерія, наприклад утворення листів клітин, нашаровуючи які, можна сформувати конструкцію потрібної товщини [30]. Такий підхід застосовується, зокрема, в реконструкції рогівки: автологічні клітини слизової оболонки порожнини рота вирощують пошарово й імплантують пацієнту потрібну кількість [31]. Деяким клітинам притаманна здатність самостійно організовуватися у відповідні суборганні структури, як-от крипти кишківника, нефрони нирки й альвеоли легень [13].

Для того, щоб успішно функціонувати на користь організму, імплантовані трансплантати мають інтегруватися в тіло людини. Для клітинних імплантів найважливішою є інтеграція із судинною системою організму-господаря. Більшість клітин у тілі людини розташовані на відстані до 100 мкм від найближчого капіляра [32]. Для васкуляризації штучно створених тканин застосовуються ангіогенні фактори росту (судинний ендотеліальний фактор росту, ангіопоетин, фактор росту тромбоцитарного походження тощо) [33],

Таблиця. Схвалені FDA продукти для РМ [13]

Категорія	Назва	Біологічний агент	Застосування
Біологічні засоби	laViv	Автологічні фібробласти	Зменшення вираженості носогубних складок
	Carticel	Автологічні хондроцити	Усунення дефектів хряща, зумовлених гострими або повторними травмами
	Apligraf, GINTUIT	Алогенні культивовані кератиноцити та фібробласти в бічачому колагені	Лікування виразок ясен і слизової оболонки рота, трофічних виразок у разі цукрового діабету, зокрема при діабетичній стопі
	Пуповинна кров	Гематопоетичні клітини та клітини-попередники	Відновлення гемопоезу та стану імунної системи після мієлоабляційного лікування
Медичні пристрої на основі клітин	Dermagraft	Алогенні фібробласти	Виразки при діабетичній стопі
Біофармацевтичні засоби	GEM 125	Тромбоцитарний фактор росту BB, трикальцію фосфат	Дефекти тканин пародонту
	Regranex	Тромбоцитарний фактор росту BB	Виразки нижніх кінцівок у разі діабету
	Infuse, Inductos	Морфогенетичний білок кістки-2	Незрощення та переломи великогомілкової кістки, спондилодез
	Остеогенний білок-1	Морфогенетичний білок кістки-7	Незрощення великогомілкової кістки

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ

але у зв'язку з коротким періодом напіврозпаду *in vivo*, потенційною токсичністю та несприятливим системним впливом за умови болюсного введення застосування факторів росту потребує створення належного способу доставки [34]. Іншим способом сприяння васкуляризації трансплантата в організмі є васкуляризація самого трансплантата чи ділянки його встановлення до проведення імплантації. Із цією метою застосовують ендотеліальні клітини або їхні попередники, які при заселенні на відповідний каркас здатні самоорганізовуватися в судинні сітки [35-38].

Що стосується іннервації трансплантата, яка потрібна для моторного контролю над органом і відчуттів, її також можна досягти за допомогою факторів росту [39]. Для сприяння регенерації нервів після ушкодження використовують гідрогелеві каркаси з каналами належної форми, заповненими позаклітинним матриксом і факторами росту [40, 41].

Оскільки імплантація чужорідних клітин може спричинити імунну реакцію та відторгнення, для захисту імплантата може застосовуватися гідрогелева інкапсуляція клітинної суспензії або гідрогелеве обгортання всього органа, що імплантується. Це дає змогу подовжити час перебування клітин в організмі та зменшити ймовірність відторгнення алотрансплантата [42, 43]. Із цією метою імплантовані клітини також можуть покривати антитілами, пептидами та ліпідами, які виконують аналогічну захисну функцію [44].

У напрямі безклітинної PM увагу науковців привертають екзосоми – мікровезикули клітинного походження розміром 40-100 нм [45]. Екзосоми можуть нести «вантаж» білків, ліпідів, РНК та ДНК клітин, які їх секретували

[46-49]. Натепер описано 9769 видів білків, 2838 видів мікроРНК, 3408 видів матричних РНК та 1116 видів ліпідів, які можуть міститися в екзосомах [50]. Завдяки оптимальному розміру та властивостям, а також участі в численних патобіологічних процесах екзосоми мають потенціал для застосування в лікуванні нейродегенеративних, інфекційних, м'язово-скелетних і серцево-судинних хвороб (рис. 1) [51].

Екзосоми виділяють із супернатантів клітинної культури чи плазми й ідентифікують за фізичними та морфологічними характеристиками [52, 53]. Виділення екзосом може проводитися методами ультрацентрифугування, ультрафільтрації, преципітації, імуноафінного захоплення, мас-спектрометрії, магнітного сортування клітин тощо. Найчастіше застосовується ультрацентрифугування [51].

Утворюються екзосоми шляхом інвагінації плазматичної мембрани з формуванням внутрішньоклітинних мультивезикулярних тілець, які згодом заповнюються білками з комплексу Гольджі з утворенням ранніх ендосом, які після дозрівання та диференціації перетворюються на пізні ендосоми [54-56]. Останні зливаються з лізосомами або плазматичними мембранами, випускаючи свої везикули в позаклітинний простір (рис. 2) [51].

Наразі вивчається застосування екзосом у разі різних захворювань, у тому числі для прицільної доставки ліків до патологічного вогнища. Завдяки фізіологічній природі екзосомам притаманні дуже низька імуногенність і потенціал проходження крізь гематоенцефалічний бар'єр [57]. Стабільний подвійний ліпідний шар захищає вміст везикул екзосом від впливу імунних клітин і травних ферментів [58, 59].

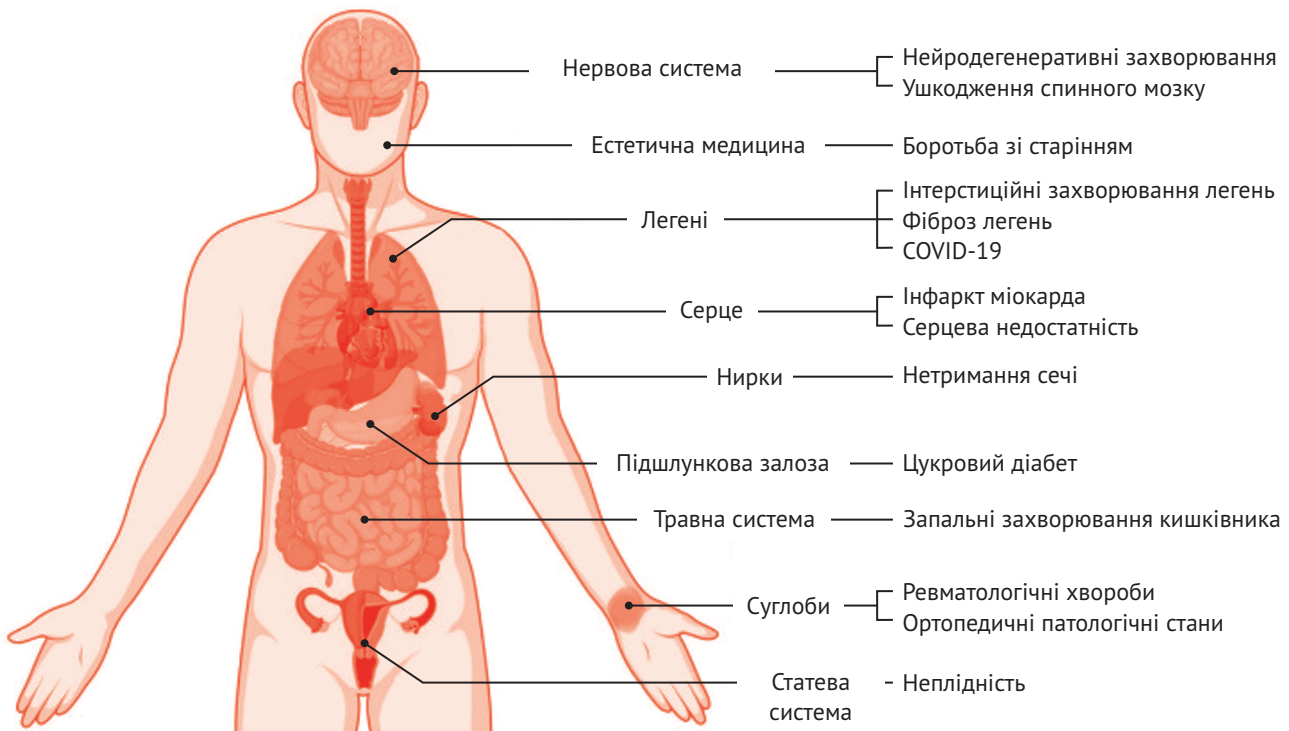


Рис. 1. Потенційне терапевтичне застосування екзосом

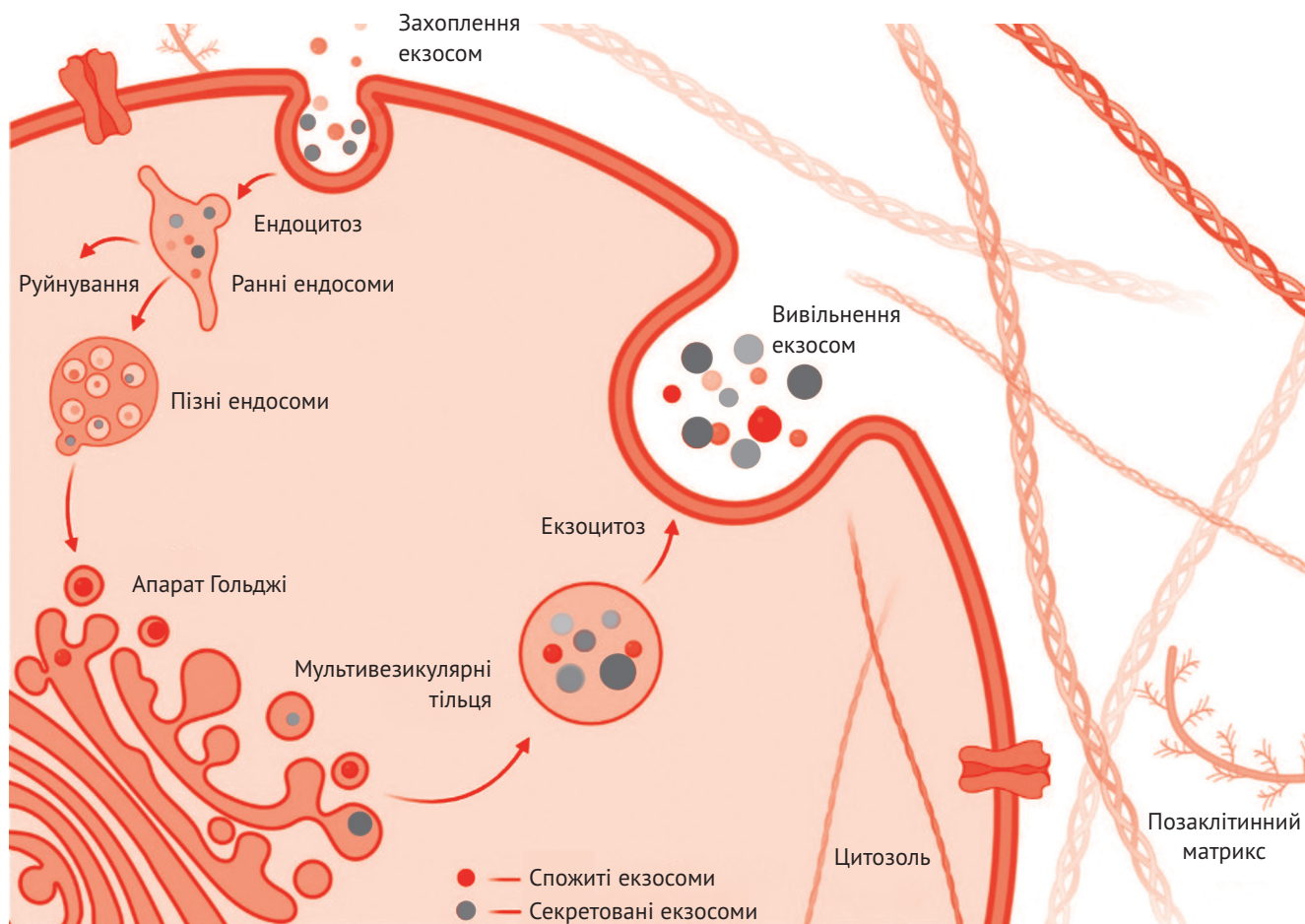


Рис. 2. Фізіологія утворення та деградації екзосом [51]

Перевага екзосом, навантажених потрібними речовинами, над стовбуровими клітинами полягає у відсутності невід'ємного ризику, притаманного застосуванню будь-якої клітинної терапії, відсутності потенціалу реплікації та злоякісної трансформації, відсутності імунної відповіді та прицільної дії в патологічному вогнищі [51].

Екзосоми, які ізолюють із мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) кісткового мозку, жирової тканини, плаценти, пуповини, ендометріальної й амніотичної рідини, мають різкий лікувальний і регенеративний потенціал (рис. 1) [60, 61].

Основним шляхом доставки екзосом в організм є внутрішньовенний [62]. Цей метод застосовується при ортопедичних, неопластичних і серцево-судинних хворобах [63]. Внутрішньом'язовий шлях введення використовують для лікування нейром'язових і м'язово-скелетних патологічних станів, а підшкірний – у косметології й естетичній медицині [64]. Для лікування ран і виразок можливе застосування топічних аерозолів, які містять екзосоми [65, 66].

Отже, екзосоми є природним засобом доставки біологічних речовин від клітини до клітини, які можуть також доставляти необхідні фармакопрепарати. Для подальшого розвитку екзосомальної терапії потрібні точніший, швидший, дешевший, простіший у виконанні стандартизований метод їх виділення й очищення, а також дослідження

з питань ефективності, безпеки, фармакокінетики та фармакодинаміки екзосом [51].

Важливим джерелом клітин для РМ є МСК. Вони наявні майже в усіх тканинах, включаючи кістковий мозок, жирову тканину й синовіальну рідину, та легко підлягають екстракції. МСК здатні диференціюватися практично в будь-яку клітинну лінію залежно від середовища вирощування та реалізувати протизапальну, імунорегуляторну й імуносупресивну дії (рис. 3) [67, 68].

МСК успішно застосовуються для заміщення кісткових дефектів у разі травми, артропластичних втручань або видалення пухлин кісткової тканини. Автологічна трансплантація кістки має низку недоліків (обмежена кількість автологічного матеріалу, значна крововтрата, велика тривалість операції, тимчасове порушення структури донорської ділянки кістки) [69], що робить відновлення за допомогою МСК оптимальним методом лікування [70]. Для індукції диференціації МСК в остеобласти застосовується кістковий морфогенетичний білок-2 [67].

Окрім відновлення кістки, хірурги-ортопеди часто стикаються з проблемою відновлення хряща. У зв'язку з аваскулярною природою хрящової тканини власні регенеративні властивості хряща обмежені. За наявності відповідних стимулювальних чинників МСК здатні диференціюватися в хондроцити [71, 72]. Для кращого результату застосовується кокультура хондроцитів і МСК [73]. Наявні

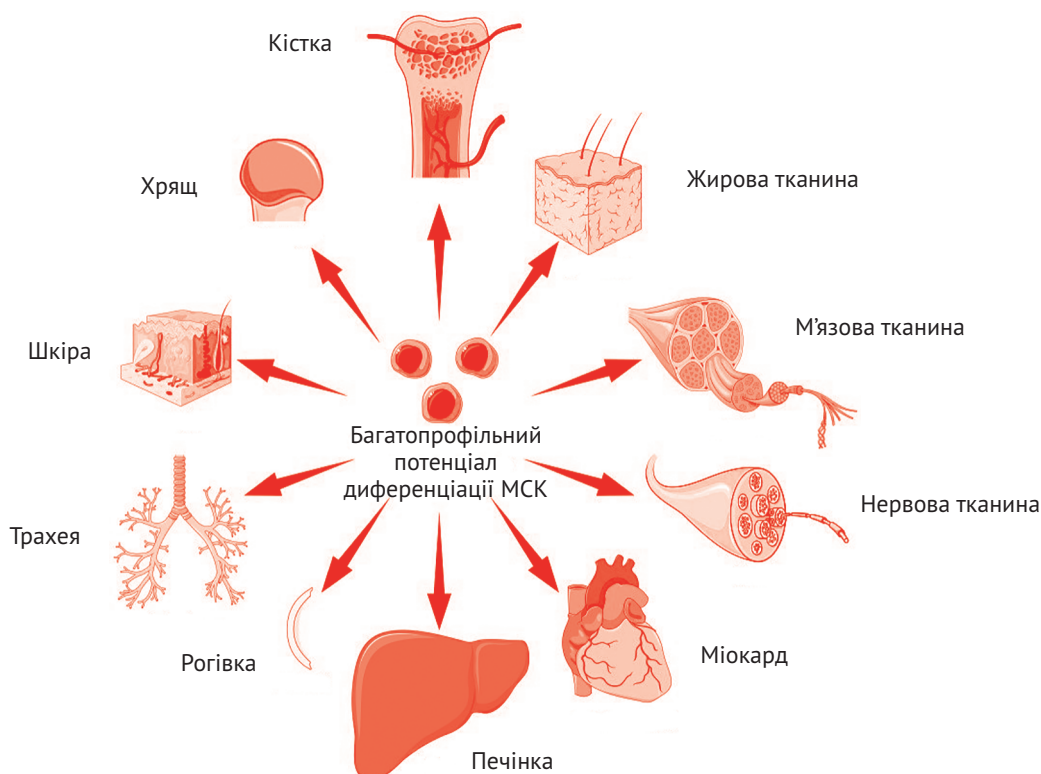


Рис. 3. Застосування МСК для відновлення різних типів тканин

результати клінічних досліджень свідчать про високу безпеку та результативність цього терапевтичного підходу, особливо при ранньому застосуванні МСК [74].

МСК використовуються і для регенерації інших м'язово-скелетних тканин: менісків, зв'язок, сухожилків, міжхребцевих дисків [67]. Як і при регенерації хряща, із цією метою застосовуються гідрогелеві та електропрядені каркаси, навантажені МСК [75, 76]. Для оптимальної регенерації ключовим є механічне навантаження на проблемний меніск або сухожилок [77, 78].

Центральна нервова система має дуже обмежені регенеративні властивості, тому ефективних методів лікування її ушкоджень наразі мало. МСК здатні зменшувати утворення шрамів у разі травм спинного мозку та сприяти регенерації аксонів [79]. Показано, що МСК *in vitro* можуть диференціюватися в нейроноподібні клітини [80], а також індукувати вивільнення паракринних протизапальних факторів на кшталт фактора росту пухлини- β , який має нейропротекторну дію [81]. Існують також дослідження із застосування МСК у разі розсіяного склерозу, аміотрофічного бічного склерозу, ішемічного інсульту та хвороби Паркінсона [67].

Золотим стандартом лікування ушкоджень периферичної нервової системи натеper є аутологічне протезування нервів (бриджинг). У моделі розчавлення сідничного нерва внутрішньовенна інфузія МСК сприяла відновленню функції ураженого нерва [82].

Про роль МСК у лікуванні ушкоджень міокарда вперше було повідомлено у 2002 р. [83]. При інфаркті міокарда мають значення міогенні й ангиогенні властивості МСК, їхня здатність виробляти велику кількість ангиогенних,

антиапоптотичних і мітогенних факторів, а також антифібротичний вплив [84, 85]. МСК здатні збільшувати фракцію викиду лівого шлуночка в пацієнтів із неішемічною кардіоміопатією [86]. Хороші результати також продемонстрували кокультури МСК із кардіоміоцитами [87].

Донедавна єдиною дієвою терапією печінкової недостатності була трансплантація печінки [88], проте донорських органів недостатньо, тому значна кількість пацієнтів не доживають до втручання. МСК можуть диференціюватися в гепатоцити, що робить їх привабливими клітинами-кандидатами для лікування термінальних стадій хвороб печінки [89]. Клінічне дослідження II фази показало, що МСК пригнічують фіброз і покращують функцію печінки при алкогольному цирозі [90].

Крім переліченого, МСК мають потенціал для лікування опіків, періанальних фістул, діабетичних виразок, бульозного епідермолізу та радіаційних уражень шкіри [67].

Можна сказати, що відновлення ушкоджених частин тіла протягом тривалого часу було мрією всього людства. МСК були вперше ідентифіковані близько 50 років тому, а протягом останніх років техніка роботи із цими клітинами значно вдосконалилася. Основними перевагами МСК є імунорегуляторні властивості, здатність виробляти фактори росту та диференціація в необхідні клітини. Для успішного подальшого використання МСК потрібно з'ясувати механізми імунорегуляторної дії цих клітин, вивчити впливи умов культивування на результат і сформувати стандартний протокол вирощування та пересадки МСК [67]. Тканинна інженерія на основі МСК має потужний потенціал у сфері РМ.

Література/References

- Barker C.F., Markmann J.F. Historical overview of transplantation. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013; 3: 1-18.
- Sampogna G., Guraya S.Y., Forgione A. Regenerative medicine: historical roots and potential strategies in modern medicine. *J. Microsc. Ultrastruct.* 2015; 3: 101-107.
- Jacques E., Suuronen E.J. The progression of regenerative medicine and its impact on therapy translation. *Clin. Transl. Sci.* 2020; 13: 440-450.
- Greenwood H.L., Thorsteinsdottir H., Perry G., Renihan J., Singer P., Daar A. Regenerative medicine: new opportunities for developing countries. *Int. J. Biotechnol.* 2006; 8: 60-77.
- Berthiaume F., Maguire T.J., Yarmush M.L. Tissue engineering and regenerative medicine: history, progress, and challenges. *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* 2011; 2: 403-430.
- Slingerland A.S., Smits A.I.P.M., Bouten C.V.C. Then and now: hopes and hopes of regenerative medicine. *Trends Biotechnol.* 2013; 31: 121-123.
- Kaul H., Ventikos Y. On the genealogy of tissue engineering and regenerative medicine. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2015; 21: 203-217.
- Lysaght M.J., Hazlehurst A.L. Tissue engineering: the end of the beginning. *Tissue Eng.* 2014; 383: 193-195.
- Alllickson J.G. Emerging translation of regenerative therapies. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2017; 101: 28-30.
- Terzic A., Pfenning M.A., Gores G.J., Harper C.M. Regenerative medicine build-out. *Stem Cells Transl. Med.* 2015; 4: 1373-1379.
- Available at: <https://linchpinseo.com/regenerative-medicine-industry-trends>.
- Dewan A.K., Gibson M.A., Elisseff J.H., Trice M.E. Evolution of autologous chondrocyte repair and comparison to other cartilage repair techniques. *BioMed. Res. Int.* 2014; 272481.
- Mao A.S., Mooney D.J. Regenerative medicine: current therapies and future directions. *PNAS.* 2015; 112 (47): 14452-14459.
- Huebsch N., Mooney D.J. Inspiration and application in the evolution of biomaterials. *Nature.* 2009; 462: 426-432.
- Harding K., Sumner M., Cardinal M. A prospective, multicentre, randomised controlled study of human fibroblast-derived dermal substitute (Dermagraft) in patients with venous leg ulcers. *Int. Wound J.* 2013; 10: 132-137.
- Oryan A., Alidadi S., Moshiri A., Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *J. Orthop. Surg.* 2014; 9: 18.
- Walsh G. Biopharmaceutical benchmarks. *Nat. Biotechnol.* 2010; 28: 917-924.
- DiMasi J.A., Hansen R.W., Grabowski H.G. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J. Health Econ.* 2003; 22: 151-185.
- Avorn J. The \$2.6 billion pill: methodologic and policy considerations. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1877-1879.
- Nelson C.M., Bissell M.J. Of extracellular matrix, scaffolds, and signaling: tissue architecture regulates development, homeostasis, and cancer. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2006; 22: 287-309.
- Crapo P.M., Gilbert T.W., Badyak S.F. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials.* 2011; 32: 3233-3243.
- Macchiarini P. et al. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *Lancet.* 2008; 372: 2023-2030.
- Kim B.S., Mooney D.J. Development of biocompatible synthetic extracellular matrices for tissue engineering. *Trends Biotechnol.* 1998; 16: 224-230.
- Drury J.L., Mooney D.J. Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications. *Biomaterials.* 2003; 24: 4337-4351.
- Wong T., et al. Potential of fibroblast cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol.* 2008; 128: 2179-2189.
- Atala A., Bauer S.B., Soker S., Yoo J.J., Retik A.B. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet.* 2006; 367: 1241-1246.
- Kolambkar Y.M., et al. An alginate-based hybrid system for growth factor delivery in the functional repair of large bone defects. *Biomaterials.* 2011; 32: 65-74.
- Ajallouei F., et al. Biomechanical and biocompatibility characteristics of electrospun polymeric tracheal scaffolds. *Biomaterials.* 2014; 35: 5307-5315.
- Ozbolat I.T. Bioprinting scale-up tissue and organ constructs for transplantation. *Trends Biotechnol.* 2015; 33: 395-400.
- Yamato M., Okano T. Cell sheet engineering. *Mater Today.* 2004; 7: 42-47.
- Nishida K., et al. Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1187-1196.
- Lovett M., Lee K., Edwards A., Kaplan D.L. Vascularization strategies for tissue engineering. *Tissue Eng. Part B Rev.* 2009; 15: 353-370.
- Battler A., et al. Intracoronary injection of basic fibroblast growth factor enhances angiogenesis in infarcted swine myocardium. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 2001-2006.
- Lee K., Silva E.A., Mooney D.J. Growth factor delivery-based tissue engineering: general approaches and a review of recent developments. *J. R. Soc. Interface.* 2011; 8: 153-170.
- Yuen W.W., Du N.R., Chan C.H., Silva E.A., Mooney D.J. Mimicking nature by codelivery of stimulant and inhibitor to create temporally stable and spatially restricted angiogenic zones. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107: 17933-17938.
- Nör J.E., et al. Engineering and characterization of functional human microvessels in immunodeficient mice. *Lab. Invest.* 2001; 81: 453-463.
- Chen X., et al. Prevascularization of a fibrin-based tissue construct accelerates the formation of functional anastomosis with host vasculature. *Tissue Eng. Part A.* 2009; 15: 1363-1371.
- Fedorovich N.E., Haverslag R.T., Dhert W.J., Alblas J. The role of endothelial progenitor cells in prevascularized bone tissue engineering: development of heterogeneous constructs. *Tissue Eng. Part A.* 2010; 16: 2355-2367.
- Suuronen E.J., et al. Functional innervation in tissue engineered models for in vitro study and testing purposes. *Toxicol. Sci.* 2004; 82: 525-533.
- Midha R., Munro C.A., Dalton P.D., Tator C.H., Shoichet M.S. Growth factor enhancement of peripheral nerve regeneration through a novel synthetic hydrogel tube. *J. Neurosurg.* 2003; 99: 555-565.
- Tsai E.C., Dalton P.D., Shoichet M.S., Tator C.H. Matrix inclusion within synthetic hydrogel guidance channels improves specific supraspinal and local axonal regeneration after complete spinal cord transection. *Biomaterials.* 2006; 27: 519-533.
- Brasile L. Immunocloaking. Regenerative medicine applications in organ transplantation. Eds. G. Orlando, J. Lerut, S. Soker, R.J. Stratta (Elsevier, London). 2014: 919-933.
- Tomei A.A., et al. Device design and materials optimization of conformal coating for islets of Langerhans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111: 10514-10519.
- Dennis J.E., Cohen N., Goldberg V.M., Caplan A.I. Targeted delivery of progenitor cells for cartilage repair. *J. Orthop. Res.* 2004; 22: 735-741.
- Carretero-González A., Otero I., Carril-Ajuria L., de Velasco G., Manso L. Exosomes: definition, role in tumor development and clinical implications. *Cancer Microenviron.* 2018; 11 (1): 13-21.
- Jeyaraman M., Muthu S., Gulati A., et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: a potential therapeutic avenue in knee osteoarthritis. *Cartilage.* 2020.
- Mathivanan S., Ji H., Simpson R.J. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication. *J. Proteomics.* 2010; 73: 1907-20.
- Sokolova V., Ludwig A.K., Hornung S., et al. Characterisation of exosomes derived from human cells by nanoparticle tracking analysis and scanning electron microscopy. *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* 2011; 87: 146-50.
- Kalra H., Adda C.G., Liem M., et al. Comparative proteomics evaluation of plasma exosome isolation techniques and assessment of the stability of exosomes in normal human blood plasma. *Proteomics.* 2013; 13: 3354-64.
- Mathivanan S., Fahner C.J., Reid G.E., et al. ExoCarta 2012: database of exosomal proteins, RNA and lipids. *Nucleic Acids Res.* 2012; 40: D1241-D1244.
- Muthu S., Bapat A., Jain R., Jeyaraman N., Jeyaraman M. Exosomal therapy – a new frontier in regenerative medicine. *Stem Cell Investig.* 2021; 8: 7.
- Bard M.P., Hegmans J.P., Hemmes A., et al. Proteomic analysis of exosomes isolated from human malignant pleural effusions. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2004; 51: 114-21.
- Navabi H., Croston D., Hobot J., et al. Preparation of human ovarian cancer ascites-derived exosomes for a clinical trial. *Blood Cells Mol. Dis.* 2005; 35: 149-52.
- Keller S., Sanderson M.P., Stoek A., et al. Exosomes: from biogenesis and secretion to biological function. *Immunol. Lett.* 2006; 107: 102-8.
- Buschow S.I., van Balkom B.W., Aalberts M., et al. MHC class II-associated proteins in B-cell exosomes and potential functional implications for exosome biogenesis. *Immunol. Cell Biol.* 2010; 88: 851-6.
- Stoorvogel W., Kleijmeer M.J., Geuze H.J., et al. The biogenesis and functions of exosomes. *Traffic.* 2002; 3: 321-30.
- Cho E., Nam G.H., Hong Y., et al. Comparison of exosomes and ferritin protein nanocages for the delivery of membrane protein therapeutics. *J. Control. Release.* 2018; 279: 326-35.
- György B., Hung M.E., Breakefield X.O., et al. Therapeutic applications of extracellular vesicles: clinical promise and open questions. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2015; 55: 439-64.
- Tian T., Zhang H.X., He C.P., et al. Surface functionalized exosomes as targeted drug delivery vehicles for cerebral ischemia therapy. *Biomaterials.* 2018; 150: 137-49.
- Wang K., Jiang Z., Webster K.A., et al. Enhanced cardioprotection by human endometrium mesenchymal stem cells driven by exosomal microRNA-21. *Stem Cells Transl. Med.* 2017; 6: 209-22.
- Tracy S.A., Ahmed A., Tigges J.C., et al. A comparison of clinically relevant sources of mesenchymal stem cell-derived exosomes: bone marrow and amniotic fluid. *J. Pediatr. Surg.* 2019; 54: 86-90.
- Ha D., Yang N., Nadithe V. Exosomes as therapeutic drug carriers and delivery vehicles across biological membranes: current perspectives and future challenges. *Acta Pharm. Sin. B.* 2016; 6: 287-296.
- Di Rocco G., Baldari S., Toietta G. Towards therapeutic delivery of extracellular vesicles: strategies for in vivo tracking and biodistribution analysis. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 5029619.
- Bunggulawa E.J., Wang W., Yin T., et al. Recent advancements in the use of exosomes as drug delivery systems. *J. Nanobiotechnology.* 2018; 16: 81.
- Ren S., Chen J., Duscher D., et al. Microvesicles from human adipose stem cells promote wound healing by optimizing cellular functions via AKT and ERK signaling pathways. *Stem Cell Res. Ther.* 2019; 10: 47.
- Zhang K., Yu L., Li F.R., et al. Topical application of exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells in combination with sponge spicules for treatment of photoaging. *Int. J. Nanomedicine.* 2020; 15: 2859-72.
- Han Y., Li X., Zhang Y., et al. Mesenchymal stem cells for regenerative medicine. *Cells.* 2019; 8 (8): 886.
- Chen Y., Shao J.Z., Xiang L.X., et al. Mesenchymal stem cells: a promising candidate in regenerative medicine. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2008; 40: 815-820.
- Younger E.M., Chapman M.W. Morbidity at bone graft donor sites. *J. Orthop. Trauma.* 1989; 3: 192-195.

70. Jiang Y.H., Jahagirdar B.N., Reinhardt R.L., et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*. 2002; 418: 41-49.
71. Ashton B.A., Allen T.D., Howlett C., et al. Formation of bone and cartilage by marrow stromal cells in diffusion chambers in vivo. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1980; 151: 294-307.
72. Owen M., Friedenstein A. Stromal stem cells: marrow-derived osteogenic precursors. *Ciba. Found Symp.* 1988; 136: 42-60.
73. Zou J.Y., Bai B., Yao Y.C. Progress of co-culture systems in cartilage regeneration. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2018; 18: 1151-1158.
74. de Windt T.S., Vonk L.A., Slaper-Cortenbach I.C., et al. Allogeneic mesenchymal stem cells stimulate cartilage regeneration and are safe for single-stage cartilage repair in humans upon mixture with recycled autologous chondrons. *Stem Cells*. 2017; 35: 256-264.
75. Sasaki H., Rothrauff B.B., Alexander P.G., et al. In vitro repair of meniscal radial tear with hydrogels seeded with adipose stem cells and TGF- β 3. *Am. J. Sports Med.* 2018; 46: 2402-2413.
76. Shimomura K., Rothrauff B.B., Hart D.A., et al. Enhanced repair of meniscal hoop structure injuries using an aligned electrospun nanofibrous scaffold combined with a mesenchymal stem cell-derived tissue engineered construct. *Biomaterials*. 2018; 192: 346-354.
77. Chen M.X., Guo W.M., Gao S., et al. Biomechanical stimulus based strategies for meniscus tissue engineering and regeneration. *Tissue Eng. Part B*. 2018; 24: 392-402.
78. Wang T., Thien C., Wang C., et al. 3D uniaxial mechanical stimulation induces tenogenic differentiation of tendon-derived stem cells through a PI3K/AKT signaling pathway. *FASEB J.* 2018; 32: 4804-4814.
79. Kim M., Kim K.H., Song S.U., et al. Transplantation of human bone marrow-derived clonal mesenchymal stem cells reduces fibrotic scar formation in a rat spinal cord injury model. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2018; 12: E1034-E1045.
80. Hou L.L., Cao H., Wang D.M., et al. Induction of umbilical cord blood mesenchymal stem cells into neuron-like cells in vitro. *Int. J. Hematol.* 2003; 78: 256-261.
81. de Araujo Farias V., Carrillo-Galvez A.B., Martin F., et al. TGF- β and mesenchymal stromal cells in regenerative medicine, autoimmunity and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018; 43: 25-37.
82. Matthes S.M., Reimers K., Janssen I., et al. Intravenous transplantation of mesenchymal stromal cells to enhance peripheral nerve regeneration. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 573169.
83. Toma C., Pittenger M.F., Cahill K.S., et al. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation*. 2002; 105: 93-98.
84. Nagaya N., Kangawa K., Itoh T., et al. Transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac function in a rat model of dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2005; 112: 1128-1135.
85. Gnechchi M., Danielli P., Cervio E. Mesenchymal stem cell therapy for heart disease. *Vascul. Pharmacol.* 2012; 57: 48-55.
86. Butler J., Epstein S.E., Greene S.J., et al. Intravenous allogeneic mesenchymal stem cells for nonischemic cardiomyopathy safety and efficacy results of a phase II – a randomized trial. *Circ. Res.* 2017; 120: 332-340.
87. Choe G., Park J., Jo H., et al. Studies on the effects of microencapsulated human mesenchymal stem cells in RGD-modified alginate on cardiomyocytes under oxidative stress conditions using in vitro biomimetic co-culture system. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018; 123: 512-520.
88. Bernal W., Wendon J. Acute liver failure. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 2525-2534.
89. Petersen B.E., Bowen W.C., Patrene K.D., et al. Bone marrow as a potential source of hepatic oval cells. *Science*. 1999; 284: 1168-1170.
90. Suk K.T., Yoon J.H., Kim M.Y., et al. Transplantation with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: phase 2 trial. *Hepatology*. 2016; 64: 2185-2197.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Гуменюк Микола Іванович

Провідний науковий співробітник відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіотерпії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Д-р мед. наук, професор.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID id: orcid.org/0000-0002-4365-6224

Gumeniuk Mykola Ivanovych

Leading researcher of the department of technologies of treatment of nonspecific lung diseases, SI "National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine".

MD, professor.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID id: orcid.org/0000-0002-4365-6224

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Гуменюк Микола Іванович

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

E-mail: mykolagumeniuk@gmail.com

DOI: 10.32902/2663-0338-2022-4-6-13