

УДК 576.311.346:576.54

ДОНОРСТВО МИТОХОНДРИЙ КАК МЕХАНИЗМ УЧАСТИЯ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В РЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ

© 2024 г. А. Д. Крупнова^а, Д. А. Цомартова^а, Е. В. Черешнева^а, М. Ю. Иванова^а,
Э. С. Цомартова^а, Т. А. Ломановская^а, М. С. Павлова^а, О. В. Паюшина^{а,*}

^аПервый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва, 119991 Россия

*e-mail: payushina@mail.ru

Поступила в редакцию 22.04.2024

После доработки 03.06.2024

Принята к печати 04.06.2024

Мезенхимные стромальные клетки (МСК) являются универсальными регуляторами регенеративных процессов благодаря способности к паракринному высвобождению регуляторных молекул или замещению погибших клеток путем дифференцировки в соответствующем направлении. Относительно недавно был открыт еще один механизм благотворного влияния МСК на поврежденную ткань – перенос митохондрий в ее клетки в ответ на сигналы стресса. МСК могут передавать митохондрии по туннельным нанотрубкам, образующим связующий мост между клетками, через щелевые контакты, путем высвобождения в составе внеклеточных везикул или в свободном виде, а также в результате полного или частичного слияния с клетками-реципиентами. В поврежденных клетках, получивших митохондрии от МСК, восстанавливается нарушенный энергетический метаболизм и уменьшается окислительный стресс, что сопровождается повышением выживаемости, а в ряде случаев также усилением пролиферации или изменением дифференцировочного статуса. Восстановление энергетики после переноса митохондрий от МСК оказывает благотворное влияние на функциональную активность клеток-реципиентов и способствует подавлению воспалительных реакций. На моделях повреждения различных органов у экспериментальных животных было неоднократно продемонстрировано, что перенос митохондрий из МСК в клетки-мишени вносит значительный вклад в терапевтическую эффективность МСК. Поэтому в настоящее время ведется поиск методов, позволяющих усилить процесс донорства митохондрий. Однако необходимо учитывать, что МСК способны передавать митохондрии малигнизированным клеткам, тем самым стимулируя рост опухоли и повышая ее устойчивость к химиотерапии. Эти данные заставляют с осторожностью относиться к перспективам применения МСК в клеточной терапии, но, с другой стороны, они могут служить основой для поиска новых терапевтических мишеней при лечении онкологических заболеваний.

Ключевые слова: мезенхимные стромальные клетки, перенос митохондрий, регенерация, опухоли

DOI: 10.31857/S0233475524040026, EDN: axeihp

ВВЕДЕНИЕ

Мезенхимные стромальные клетки (МСК) на протяжении уже более трех десятилетий привлекают к себе внимание исследователей как универсальные регуляторы физиологической и репаративной регенерации и перспективный ресурс для клеточных технологий, направленных на восстановление функциональности поврежденных тканей и органов при широком спектре

заболеваний. Прорегенеративные эффекты МСК связаны главным образом с паракринным высвобождением растворимых молекул (факторов роста, цитокинов, хемокинов) и внеклеточных везикул, стимулирующих выживание и пролиферацию клеток, а также модулирующих воспаление, ангиогенез и фиброгенез. Кроме того, в ряде случаев МСК замещают погибшие клеточные элементы ткани, дифференцируясь в соответствующем направлении [1].

Относительно недавно был открыт еще один механизм благотворного влияния МСК на поврежденную ткань – перенос митохондрий в ее клетки. Являясь главным источником энергии для клеток, митохондрии играют фундаментальную роль в активации как катаболических, так и анаболических процессов. В них происходит окисление пирувата, жирных кислот и аминокислот, в результате чего электроны направляются в электрон-транспортную цепь с последующим синтезом АТФ. По всей видимости, активация функций митохондрий сопровождается увеличением количества активных форм кислорода (АФК) и кислородных радикалов. Кроме того, эти органеллы участвуют в биосинтезе белков, липидов и углеводов [2]. Очевидно, нарушение их функционирования негативно сказывается на жизнеспособности клеток, восстановить которую можно путем введения митохондрий извне. В экспериментах по прямой инъекции митохондриальной массы в зону ишемического поражения сердца была показана быстрая интернализация экзогенных митохондрий кардиомиоцитами и фибробластами, приводившая к уменьшению зоны инфаркта и улучшению функции миокарда [3]. Возможность внедрения в клетки донорских митохондрий продемонстрирована также при их внутривенном введении крысам, реанимированным после остановки сердца. В этом случае введенные митохондрии, включившись в клетки мозга, почек и селезенки, улучшали выживаемость животных и неврологическое восстановление [4].

В многочисленных экспериментах *in vitro* и на модельных животных МСК продемонстрировали способность к межклеточному переносу митохондрий в ответ на сигналы стресса, такие как высвобождение из клеток-реципиентов поврежденных митохондрий и их компонентов, в частности митохондриальной ДНК, а также повышенные уровни АФК [5]. Способность к донорству митохондрий показана и для других клеток, таких, например, как астроциты, передающие их поврежденным нейронам [6], но именно МСК с учетом их регенеративного потенциала и широких перспектив применения в медицине представляют наибольший интерес с этой точки зрения. В настоящем обзоре будут рассмотрены механизмы переноса митохондрий из МСК в клетки-реципиенты, влияние этого процесса на состояние клеток и тканей и подходы к изменению его эффективности в терапевтических целях.

МЕХАНИЗМ ПЕРЕНОСА МИТОХОНДРИЙ

Туннельные нанотрубки. Туннельные нанотрубки (ТНТ) представляют собой ограниченные плазматической мембраной тонкие выросты цитоплазмы диаметром 50–1000 нм, образующие связующий мост между клетками. ТНТ имеют цитоскелет, состоящий в основном из фибриллярного актина и тубулина [7, 8]. Их образование показано как между однотипными клетками, например, в культуре почечного эпителия [9] или клеток глиобластомы [10], так и при сокультивировании разных клеточных популяций – в частности, МСК с эндотелиоцитами [11–13], фибробластами [14], кардиомиоцитами [15], нейральными стволовыми клетками [16], клетками эпителия роговицы [17] или пульпозного ядра межпозвонкового диска [18]. Формирование ТНТ стимулируется различными стрессовыми факторами, такими как гипоксия, изменение рН, воспаление или недостаток питательных веществ [19]. В эксперименте оно может быть вызвано, например, облучением [10], снижением концентраций глюкозы и кислорода [11], бактериальным липополисахаридом (ЛПС) [20] или такими токсинами, как ротенон [17], зеоцин [9], цитарабин [12].

Известны два способа образования ТНТ. При одном из них две клетки сближаются и частично сливаются, после чего расходятся с сохранением цитоплазматического мостика, который преобразуется в ТНТ. Второй способ, не требующий подвижности клеток, – образование клеткой-донором выроста, конец которого достигает мембраны клетки-мишени с последующим слиянием [21]. На первом этапе этого процесса в плазмалемме принимающей клетки изменяется пространственное распределение молекул фосфатидилсерина, которые выступают в качестве сигналов для распознавания клеткой-донором [11]. Образование ТНТ требует полимеризации актина и не происходит при ее ингибировании [9, 14, 16, 22]. Показано, что в формировании ТНТ важную роль играет p53, усиление экспрессии которого в стрессированных клетках ведет к активации сигнального пути АКТ-PI3K-mTOR, следствием чего является индукция синтеза белка M-Sec [23]. Этот белок способствует появлению выростов плазмалеммы, впоследствии становящихся ТНТ [24]. Кроме того, в клетках, инициирующих образование ТНТ, p53 активирует каспазу-3, что приводит к расщеплению белка S100A4 и уменьшению его концентрации. Создающийся при этом градиент концентрации

S100A4 – от низкой в иницирующей клетке к высокой в клетке-мишени – определяет направление роста ТНТ [25].

ТНТ способны транспортировать между клетками ионы, РНК, транспортные везикулы и органеллы, включая митохондрии [9, 15, 19]. В переносе митохондрий по ТНТ активно участвуют малые GTP-азы Miro1 и Miro2, локализованные в наружной митохондриальной мембране. Они связывают митохондрии с кинезином и динеином, регулируя их перемещение вдоль микротрубочек [26]. Кроме того, белки Miro способны взаимодействовать с миозином XIX, обеспечивая движение митохондрий вдоль актиновых филаментов [19]. При совместном культивировании МСК со сверхэкспрессией Miro1 с поврежденными клетками наблюдалось усиленное формирование ТНТ наряду с увеличением числа транспортируемых митохондрий [17, 27], тогда как нокадаун гена Miro1 в МСК, напротив, подавлял перемещение митохондрий [18]. Что же касается Miro2, то он, по-видимому, играет доминирующую роль в передаче на короткие расстояния и в большей степени, чем Miro1, участвует в модуляции связи митохондрий с актиновым цитоскелетом [28].

Хотя белки Miro способны обеспечивать транспорт митохондрий по ТНТ в обоих направлениях [19], перенос происходит в основном из здоровых клеток в поврежденные [11, 18, 27]. Очевидно, передача функционально нормальных митохондрий из МСК направлена на восстановление энергетического статуса принимающих клеток. В то же время в условиях стресса описано и обратное перемещение митохондрий через ТНТ от поврежденных клеток в МСК для их деградации путем митофагии [29]. В этом случае поврежденные митохондрии могут выступать в качестве сигнала об опасности, стимулируя в МСК экспрессию цитопротективного фермента гемоксигеназы-1 и биогенез их собственных митохондрий для более эффективной передачи последних клеткам-реципиентам [30, 31].

Щелевые контакты. Щелевые контакты образованы коннексаонами, состоящими из шести идентичных молекул трансмембранного белка коннексина и соединяющими цитоплазму двух клеток сквозным каналом. У позвоночных известно более 20 изоформ коннексина, наиболее широко экспрессируемой и тщательно изученной из которых является коннексин-43 [28]. Каналы щелевых контактов позволяют клеткам обмениваться ионами (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и другими),

вторичными мессенджерами (например, инозитол-3-фосфатом, cAMP, cGMP) и другими малыми молекулами [32]. О возможности переноса митохондрий через щелевые каналы свидетельствуют результаты исследования, в котором в легкие мышей, поврежденные ЛПС, вводили МСК, после чего наблюдали образование щелевых контактов между МСК и альвеолоцитами и появление донорских митохондрий в последних. При введении МСК с мутацией в гене коннексина 43, неспособных образовывать функциональные щелевые контакты, передачи митохондрий не происходило [20]. Имеются данные, что при ингибировании образования щелевых контактов подавляется перенос митохондрий из МСК в сокультивируемые с ними клетки – эпителиоциты бронхов [33], нейроны [34, 35], подвергнутые различным стрессовым воздействиям хондроциты [36], а также в клетки линии A549 (полученной из карциномы легкого), лишенные митохондрий путем обработки бромистым этидием [37]. Показано также, что в костном мозге в ответ на введение ЛПС или бактериальную инфекцию увеличивается количество митохондрий в кроветворных стволовых клетках, получающих их от МСК через щелевые контакты. При этом открытие щелевых контактов индуцируется АФК посредством активации фосфоинозитид-3-киназы [38].

Внеклеточные везикулы. Внеклеточные везикулы представляют собой ограниченные двуслойной фосфолипидной мембраной сферические образования, содержащие белки, нуклеиновые кислоты и другие химические и структурные компоненты клетки [39]. Основные их типы – это микровезикулы, отпочковывающиеся с поверхности клетки и имеющие диаметр 20–1000 нм, и экзосомы диаметром 40–100 нм, имеющие эндосомальное происхождение [40]. Слияние мембран везикул с плазмалеммой клетки-мишени позволяет доставлять их содержимое в цитоплазму без необходимости непосредственного межклеточного контакта.

Ряд авторов полагают, что из-за малого размера экзосомы вряд ли могут переносить целые митохондрии между клетками, в то время как микровезикулы, сопоставимые по размеру с митохондриями, вполне подходят для их переноса [2, 8]. Однако в некоторых работах все же была показана возможность межклеточного переноса митохондрий с помощью экзосом [41].

Участие внеклеточных везикул в переносе митохондрий от МСК в клетки, нуждающиеся в восстановлении энергетики, было

неоднократно показано экспериментально. В частности, в вышеупомянутой работе по введению МСК мышам с индуцированным ЛПС повреждением легких альвеолоциты получали донорские митохондрии не только через щелевые контакты, но и путем поглощения отщепляющихся от МСК микровезикул [20]. Передача митохондрий была обнаружена при добавлении полученных от МСК внеклеточных везикул к культивируемым нейронам [35] или хондроцитам с митохондриальной дисфункцией, индуцированной ротеноном и антимицином [42], а также при непрямом сокультивировании МСК с лишенными митохондрий клетками A549 [37], причем в последнем случае она не происходила при ингибировании эндоцитоза. У макрофагов, обработанных внеклеточными везикулами от МСК, усиливались противовоспалительные свойства; о роли митохондрий в этом эффекте свидетельствует его отсутствие в случае подавления окислительного фосфорилирования в макрофагах или использования везикул от МСК с митохондриальной дисфункцией [43]. В то же время в условиях окислительного стресса МСК могут передавать макрофагам в микровезикулах и частично деполяризованные митохондрии, которые в цитоплазме макрофага восстанавливают свою функциональную активность за счет слияния с его собственными митохондриями. Такая передача, с одной стороны, повышает выживаемость клетки-донора, избавляя ее от поврежденных органелл, с другой — улучшает энергетический статус клетки-реципиента [44].

Экзоцитоз и эндоцитоз митохондрий. Результаты ряда исследований свидетельствуют о возможности высвобождения митохондрий из клеток не только в составе внеклеточных везикул, но и в свободном виде, как в поврежденном или неактивном состоянии, так и с сохранением функциональной активности [45]. Митохондриальный экзоцитоз (митохондриальный экзоцитоз) может служить для поддержания митохондриального гомеостаза клетки в стрессовых условиях. При этом поврежденные митохондрии заключаются в мембранные структуры, называемые миграсомами, и впоследствии удаляются из клетки [46]. Сохранение поврежденных митохондрий обуславливает накопление большого количества АФК, и при таких обстоятельствах клетки склонны вытеснять митохондрии в межклеточное пространство. Митохондрии или их компоненты также могут быть экстрадированы и интернализованы другими клетками без носителя посредством процессов экзоцитоза и эндоцитоза [47]. Внеклеточные митохондрии могут выступать

в качестве сигналов опасности при взаимодействии с другими клетками, влияя, в частности, на активность иммунной системы [45]. Однако их энергетическая активность и функциональность подвергаются сомнению [48], и остается неизвестным, происходит ли выброс из МСК во внеклеточную среду интактных митохондрий, способных восстанавливать биоэнергетику поврежденных клеток-реципиентов.

Слияние клеток. Слияние клеток, при котором временно или постоянно объединяются их органеллы и цитоплазматические компоненты, у высших эукариот редко происходит в физиологических условиях, но может быть индуцировано повреждением или воспалением и вносить свой вклад в передачу митохондрий [28]. МСК, трансплантированные в организм реципиента, способны сливаться с гепатоцитами, нейронами и кардиомиоцитами с образованием многоядерных клеток [49]. В совместной культуре МСК и кардиомиоцитов обнаружены случаи не только полного слияния с исчезновением границ между клетками и равномерным распределением митохондрий МСК в цитоплазме гибридной клетки, но и частичного, при котором митохондрии мигрировали через область контакта и локализовались вокруг ядра кардиомиоцита [15]. Было показано, что межклеточные структуры, образующиеся между МСК и кардиомиоцитами при частичном слиянии и обеспечивающие передачу митохондрий, содержат микротрубочки и актиновые микрофиламенты [50], что свидетельствует о вероятном участии белков Mito в транспорте митохондрий по этим структурам. В экспериментах по искусственно вызванному частичному слиянию фибробластов было показано, что эффективность переноса митохондрий тем выше, чем короче область соединения клеток, однако единичные митохондрии могут проходить и через туннели длиной 10 мкм [51].

Во многих случаях МСК сочетают несколько способов донорства митохондрий, при этом их соотношение неодинаково для разных клеток. Так, в исследовании [33] МСК костного мозга передавали митохондрии сокультивируемому с ними эпителиальным клеткам бронхов через ТНТ, микровезикулы и щелевые контакты, а МСК, выделенные из ткани легкого, — только через ТНТ и микровезикулы. Главными путями переноса митохондрий от высокоочищенных МСК костного мозга к клеткам линии A549 являлись внеклеточные везикулы и щелевые контакты [37]. В то же время МСК из пульпы молочных зубов передавали митохондрии

эмбриональным стволовым клеткам через ТНТ, но не через щелевые контакты или везикулы [52]. Следует также отметить, что различные механизмы переноса митохондрий не являются полностью независимыми друг от друга. В частности, ТНТ могут соединяться с принимающей клеткой через щелевые контакты [2]. Показано также, что белок щелевых контактов коннексин-43 играет роль в переносе митохондрий как через ТНТ, так и с помощью микровезикул [20].

ВЛИЯНИЕ ДОНОРСТВА МИТОХОНДРИЙ НА КЛЕТКИ-МИШЕНИ

В поврежденных клетках, получивших тем или иным способом митохондрии от МСК, восстанавливается нарушенный энергетический метаболизм, о чем свидетельствуют повышение мембранного потенциала митохондрий [13, 14, 16, 18, 22, 34, 53, 54] и активности компонентов электрон-транспортной цепи [18, 55], усиление потребления кислорода [14, 17, 22, 55] и продукции АТР [13, 14, 22, 34, 53, 54–55]. При этом снижается содержание АФК [14, 18, 22, 54] и усиливается экспрессия антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [53, 54]. Уменьшение окислительного стресса сопровождается повышением выживаемости клеток [16, 17, 35, 55]. Клетки, получившие митохондрии от МСК, демонстрируют повышенную устойчивость не только к апоптозу [11–14, 18, 22, 34, 53, 54, 56, 57], который, как известно, может быть индуцирован окислительным стрессом и деполяризацией мембран митохондрий [22], но и к гибели путем пироптоза [58] и ферроптоза [59].

Перенос митохондрий от МСК способен стимулировать пролиферацию клеток-мишеней. В частности, это было показано для астроцитов [27], фибробластов [14], эндотелиоцитов [12, 54], теноцитов [22]. Интересно, что и сами МСК при сокультивировании с дифференцированными клетками, такими как гладкие миоциты, могут усиливать свою пролиферативную активность под влиянием получаемых от них митохондрий [60].

По некоторым данным, в определенных условиях донорство митохондрий может изменять дифференцировочный статус клетки-реципиента. Сообщалось, что частичное слияние МСК со зрелыми кардиомиоцитами приводит к перепрограммированию последних в клетки с характеристиками ранних предшественников сердечной мышечной ткани, экспрессирующие такие маркеры, как GATA-4, MEF-2C и Nkx2.5,

и теряющие маркеры дифференцированных кардиомиоцитов. Перепрограммирование не происходило, если МСК были лишены функционально активных митохондрий путем обработки бромистым этидием [50]. О способности переносимых между клетками митохондрий влиять на дифференцировку свидетельствуют также результаты эксперимента по сокультивированию МСК с клетками почечных канальцев. В этом случае перенос происходил по ТНТ преимущественно в направлении МСК и вызывал приобретение ими фенотипических признаков эпителия канальцев [61]. Однако вклад донорских митохондрий в наблюдаемые изменения состояния клеток остается не вполне ясным, так как в обеих работах клетки-реципиенты получали от МСК не только митохондрии, но и другие компоненты цитоплазмы.

Восстановление энергетики после переноса митохондрий от МСК оказывает благотворное влияние на функциональную активность клеток-реципиентов, прежде всего на энергозависимые процессы, такие, например, как рост аксонов мотонейронов [56], фагоцитарная активность макрофагов [43], секреция компонентов хрящевого матрикса хондроцитами [53] и инсулина β -клетками панкреатических островков [62]. Многие данные свидетельствуют о том, что противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты МСК также по крайней мере отчасти опосредованы переносом митохондрий как в поврежденные клетки тканей, так и в специализированные клетки иммунной системы. В частности, было показано, что клетки эндотелия почечных клубочков, поврежденные высоким уровнем глюкозы, при получении митохондрий от МСК снижают уровень экспрессии провоспалительных цитокинов [54], макрофаги активируются в направлении противовоспалительного фенотипа M2 [43, 63], Т-хелперы субпопуляции Th17 уменьшают выработку интерлейкина-17 [64], а у Т-регуляторных клеток усиливается способность подавлять иммунные реакции [65, 66].

ЭФФЕКТЫ ПЕРЕНОСА МИТОХОНДРИЙ ОТ МСК *IN VIVO*

Роль донорства митохондрий в прорегенеративных эффектах МСК была неоднократно продемонстрирована на моделях повреждения различных органов у экспериментальных животных. Так, трансплантация МСК мышам с острым поражением легких, индуцированным ЛПС, уменьшала выраженность патологических

изменений, причем защитный эффект не наблюдался при использовании МСК с дисфункциональными митохондриями [20] или подавлении образования ТНТ [13]. На той же модели было показано, что воспаление и повреждение легких уменьшаются после введения животным макрофагов, предварительно прокультивированных с внеклеточными везикулами от МСК, содержащими функционально активные митохондрии [43]. В случае введения МСК мышам с бактериальной пневмонией также наблюдали перенос митохондрий в альвеолярные макрофаги, приводящий к усилению фагоцитарной активности последних, но при ингибировании образования ТНТ МСК не оказывали антимикробного действия [67].

На модели диабетической нефропатии введение под капсулу почки выделенных из МСК митохондрий улучшало морфологию клеток канальцевого эпителия, структуру базальной мембраны и щеточной каемки [68], а макрофаги, к которым эти митохондрии были добавлены *in vitro*, при введении животным вызывали снижение уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке и гистологических признаков повреждения почки. Обработка МСК ротеноном, нарушающим функции митохондрий, отменяла эффект макрофагов [63].

Благотворное действие полученных от МСК митохондрий было продемонстрировано и при различных повреждениях нервной ткани. У крыс с травмой спинного мозга трансплантация в область повреждения как МСК, так и изолированных митохондрий улучшала восстановление двигательных функций [34]. Уменьшение неврологического дефицита было показано и при введении МСК животным с экспериментальным ишемическим инсультом, причем МСК со сверхэкспрессией *Miro1*, обеспечивающего транспорт митохондрий по ТНТ, оказывали более выраженный эффект [27]. При введении МСК в стекловидное тело глаза мышей с генетически обусловленной дегенерацией ганглионарных клеток сетчатки улучшались выживаемость ганглионарных клеток и функции сетчатки, но лишь при наличии в МСК функционально активных митохондрий [69].

Имеются также данные о противовоспалительном эффекте трансплантации МСК крысам с индуцированной коллагеназой тендинопатией ахиллова сухожилия, который предотвращался при подавлении переноса митохондрий цитохалазином [22]. О возможном вкладе переноса митохондрий в регенеративные процессы

свидетельствуют и результаты экспериментов по трансплантации МСК в область химического ожога роговицы [17] и в печень мышей с неалкогольным стеатогепатитом [70], а также по введению Т-регуляторных клеток, предварительно культивированных совместно с МСК, мышам с реакцией трансплантат против хозяина [65]. В этих случаях улучшение состояния поврежденных тканей сопровождалось появлением в клетках донорских митохондрий.

ПОДХОДЫ К ПОВЫШЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДОНОРСТВА МИТОХОНДРИЙ

Поскольку перенос митохондрий из МСК в клетки-мишени вносит значительный вклад в терапевтическую эффективность МСК, ведется поиск методов усиления этого процесса. Повысить эффективность переноса митохондрий возможно путем стимуляции их образования в клетках-донорах. В частности, МСК могут быть обработаны *in vitro* фармакологическими агентами, усиливающими экспрессию АМР-активируемой протеинкиназы – ключевого регулятора биогенеза митохондрий [71]. Возможно фармакологическое воздействие и на молекулярные механизмы, обеспечивающие сам процесс переноса. Показано, например, что стимуляция межклеточной коммуникации через щелевые контакты с помощью ретиноевой кислоты приводит к увеличению числа митохондрий, переносимых из МСК в культивируемые совместно с ними поврежденные нейроны [34]. В соответствии с данными о роли сигналинга через фактор некроза опухолей- α (TNF- α) в образовании ТНТ [58] активация этого пути также приводит к усилению межклеточного транспорта митохондрий, что было показано при сокультивировании МСК с фибробластами в условиях метаболического стресса [72]. Число ТНТ, содержание митохондрий и интенсивность их передачи стрессированным клеткам увеличивались также при обработке МСК антиоксидантами, такими как *N*-ацетил-*L*-цистеин и 2-фосфо-*L*-аскорбат [73].

Способность МСК к переносу митохондрий можно усилить путем генетической модификации, в частности, сверхэкспрессии генов, кодирующих коннексин-43 [74], *Miro1* [16, 27, 75], а также мембранный гликопротеин CD157, предположительно регулирующий экзоцитоз и интернализацию митохондрий [56].

Еще одна стратегия может заключаться в preconditionировании МСК, предназначенных

для трансплантации реципиенту, путем совместного культивирования с клетками той ткани, для лечения которой они предназначены. Так, было показано, что после взаимодействия с нейронами *in vitro*, сопровождавшегося передачей митохондрий, МСК усиливают экспрессию *Miro1* и способность уменьшать повреждение мозга при трансплантации крысам с экспериментальным ишемическим инсультом [76]. Прекодиционирование МСК различными цитокинами, фармакологическими препаратами или физическими факторами, призванное сделать клетки более устойчивыми к неблагоприятным условиям патологически измененного микроокружения, также рассматривается в качестве способа повышения их эффективности в качестве доноров митохондрий. В частности, высказываются предположения о целесообразности трансплантации таких МСК при ассоциированной с ожирением астме, в патогенезе которой, как известно, играет роль митохондриальная дисфункция [77].

Наконец, для терапевтического применения могут быть отобраны популяции МСК, обладающие наиболее высокой способностью к донорству митохондрий. Сообщалось, что выделенные из костного мозга человека путем сортировки отдельных клеток высокоочищенные клоны МСК, характеризующихся быстрым размножением и высокой степенью функциональной однородности, переносят в клетки-реципиенты больше митохондрий, чем несортированные МСК из того же источника [37, 78]. Для МСК, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, также была показана повышенная по сравнению с МСК из костного мозга эффективность переноса митохондрий в кардиомиоциты как *in vitro*, так и в сердце мышей с кардиомиопатией, в связи с усиленной экспрессией этими клетками *Miro1* и их повышенной чувствительностью к *TNF-α* [79].

Кроме того, возможна непосредственная трансплантация пациенту митохондрий, в том числе выделенных из МСК, путем совместной инкубации с его стволовыми клетками, прямой инъекции в пораженный орган, внутриартериального, ингаляционного или назального введения, доставки в спинной мозг. Точечный иммуноферментный анализ (ELISpot), иммуноферментный анализ (ELISA), активируемая флуоресценцией сортировка клеток (FACS) и мультиплексный анализ показывают отсутствие прямого или косвенного иммунного ответа и воспалительных эффектов, связанных с трансплантацией митохондрий [80].

РОЛЬ ДОНОРСТВА МИТОХОНДРИЙ В РАЗВИТИИ ОПУХОЛЕЙ

Способность МСК передавать митохондрии клеткам-мишеням не только обуславливает их благотворное влияние на поврежденные ткани, но и может представлять серьезную проблему в случае онкологических заболеваний. МСК способны включаться в строю злокачественных опухолей, приобретая характеристики ассоциированных с раком фибробластов (CAF) [81]. Передавая митохондрии малигнизированным клеткам, они стимулируют рост и инвазию опухоли [82, 83] и повышают ее устойчивость к химиотерапии [84, 85]. Получаемые от МСК митохондрии оказывают на клетки опухоли те же эффекты, что и на любые клетки в стрессовых условиях – усиливают энергетический метаболизм [82, 84, 85], снижают уровень АФК [84], предотвращают апоптоз [81, 83], стимулируют пролиферативную активность [85]. В основе повышения химиорезистентности опухолевых клеток может также лежать перестройка их метаболизма. Так, клетки глиобластомы под действием митохондрий из МСК переходят с питания глюкозой на использование глутамина и усиливают синтез пиримидинов и пуринов, что придает им устойчивость к противоопухолевому препарату темозоломиду, нарушающему синтез ДНК [85].

Эти данные заставляют с определенной осторожностью относиться к перспективам применения МСК в клеточной терапии, но, с другой стороны, они могут служить основой для поиска новых терапевтических мишеней при лечении онкологических заболеваний. Показано, в частности, что подавление митохондриального переноса в опухолевые клетки путем различных воздействий, направленных на ингибирование биогенеза митохондрий в МСК [83], предотвращение полимеризации тубулина [81] или экспрессии поверхностного гликопротеина CD38, контролирующего образование ТНТ [86], способно замедлить рост опухоли у экспериментальных животных и улучшить их выживаемость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Донорство митохондрий представляет собой сложный процесс, который осуществляется с помощью нескольких механизмов обмена между клетками и стимулируется различными факторами внутренней и внешней среды. Данные многочисленных исследований, полученные как *in vitro* при сокультивировании различных клеточных популяций, так и *in vivo* при экспериментальном

повреждении тканей и органов, свидетельствуют о том, что антиапоптотические, иммуномодулирующие и прорегенеративные эффекты МСК по крайней мере отчасти могут быть связаны с передачей митохондрий поврежденным клеткам, хотя соотношение этого механизма с паракринной продукцией регуляторных факторов остается не вполне ясным и, вероятно, неодинаково в разных ситуациях. Дальнейшего исследования требуют такие вопросы, как роль транспортируемых митохондрий в качестве сигнальных оргanelл, передающих информацию между клетками, молекулярные механизмы, определяющие направление переноса митохондрий, длительность сохранения донорских митохондрий в клетках-реципиентах. Можно надеяться, что детальное изучение механизмов передачи митохондрий и стимулирующих этот процесс факторов позволит углубить понимание биологической роли МСК как регуляторов тканевой регенерации, а совершенствование стратегий управления межклеточным транспортом митохондрий (его усиления для восстановления биоэнергетики поврежденных клеток или подавления при онкологических заболеваниях) станет основой для разработки новых подходов к лечению многих патологических состояний. Особенно актуальным представляется проведение клинических исследований для оценки эффективности и безопасности применения методов регуляции митохондриального переноса в клеточной терапии различных заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования. Работа выполнена за счет бюджетных средств Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России.

Соответствие принципам этики. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Andrzejewska A., Lukomska B., Janowski M. 2019. Concise review: Mesenchymal stem cells: From roots to boost. *Stem Cells*. **37** (7), 855–864.
2. Bagheri H.S., Bani F., Tasoglu S., Zarebkohan A., Rahbarghazi R., Sokullu E. 2020. Mitochondrial donation in translational medicine; from imagination to reality. *J. Transl. Med.* **18** (1), 367.
3. Cowan D.B., Yao R., Akurathi V., Snay E.R., Thedsanamoorthy J.K., Zurakowski D., Ericsson M., Friehs I., Wu Y., Levitsky S., Del Nido P.J., Packard A.B., McCully J.D. 2016. Intracoronary delivery of mitochondria to the ischemic heart for cardioprotection. *PLoS One*. **11** (8), e0160889.
4. Hayashida K., Takegawa R., Endo Y., Yin T., Choudhary R.C., Aoki T., Nishikimi M., Murao A., Nakamura E., Shoaib M., Kuschner C., Miyara S.J., Kim J., Shinozaki K., Wang P., Becker L.B. Exogenous mitochondrial transplantation improves survival and neurological outcomes after resuscitation from cardiac arrest. 2023. *BMC Med.* **21** (1), 56.
5. Paliwal S., Chaudhuri R., Agrawal A., Mohanty S. 2018. Regenerative abilities of mesenchymal stem cells through mitochondrial transfer. *J. Biomed. Sci.* **25** (1), 31.
6. Cheng X.Y., Biswas S., Li J., Mao C.J., Chechneva O., Chen J., Li K., Li J., Zhang J.R., Liu C.F., Deng W.B. 2020. Human iPSCs derived astrocytes rescue retene-induced mitochondrial dysfunction and dopaminergic neurodegeneration *in vitro* by donating functional mitochondria. *Transl. Neurodegener.* **9** (1), 13.
7. Sahinbegovic H., Jelinek T., Hrdinka M., Bago J.R., Turi M., Sevcikova T., Kurtovic-Kozaric A., Hajek R., Simicek M. 2020. Intercellular mitochondrial transfer in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)*. **12** (7), 1787.
8. Кит О.И., Франциянц Е.М., Шихлярова А.И., Нескубина И.В. 2023. Механизмы естественного переноса митохондрий в норме и при онкопатологии. *Ульяновский медико-биологический журнал*. (3), 14–29.
9. Domhan S., Ma L., Tai A., Anaya Z., Beheshti A., Zeier M., Hlatky L., Abdollahi A. 2011. Intercellular communication by exchange of cytoplasmic material via tunneling nano-tube like structures in primary human renal epithelial cells. *PLoS One*. **6** (6), e21283.
10. Pinto G., Saenz-de-Santa-Maria I., Chastagner P., Perthame E., Delmas C., Toulas C. 2021. Patient-derived glioblastoma stem cells transfer mitochondria through tunneling nanotubes in tumor organoids. *Biochem. J.* **478** (1), 21–39.
11. Liu K., Ji K., Guo L., Wu W., Lu H., Shan P., Yan C. 2014. Mesenchymal stem cells rescue injured endothelial cells in an *in vitro* ischemia-reperfusion model via tunneling nanotube like structure-mediated mitochondrial transfer. *Microvasc. Res.* **92**, 10–18.
12. Feng Y., Zhu R., Shen J., Wu J., Lu W., Zhang J., Zhang J., Liu K. 2019. Human bone marrow mesenchymal stem cells rescue endothelial cells experiencing chemotherapy stress by mitochondrial transfer via tunneling nanotubes. *Stem Cells Dev.* **28** (10), 674–682.
13. Zhang F., Zheng X., Zhao F., Li L., Ren Y., Li L., Huang H., Yin H. 2023. TFAM-Mediated mitochondrial transfer of MSCs improved the permeability barrier in sepsis-associated acute lung injury. *Apoptosis*. **28** (7–8), 1048–1059.
14. Lin T.K., Chen S.D., Chuang Y.C., Lan M.Y., Chuang J.H., Wang P.W., Hsu T.Y., Wang F.S., Tsai M.H., Huang S.T., Wang X.W., Tsai P.C., Lin H.Y., Liou C.W. 2019. Mitochondrial transfer of Wharton's jelly mesenchymal stem cells eliminates

- mutation burden and rescues mitochondrial bioenergetics in rotenone-stressed MELAS fibroblasts. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2019**, 9537504.
15. Ma Z., Yang H., Liu H., Xu M., Runyan R.B., Eisenberg C.A., Markwald R.R., Borg T.K., Gao B.Z. 2013. Mesenchymal stem cell-cardiomyocyte interactions under defined contact modes on laser-patterned biochips. *PLoS One.* **8** (2), e56554.
 16. Boukelmoune N., Chiu G.S., Kavelaars A., Heijnen C.J. 2018. Mitochondrial transfer from mesenchymal stem cells to neural stem cells protects against the neurotoxic effects of cisplatin. *Acta Neuropathol. Commun.* **6** (1), 139.
 17. Jiang D., Gao F., Zhang Y., Wong D.S., Li Q., Tse H.F., Xu G., Yu Z., Lian Q. 2016. Mitochondrial transfer of mesenchymal stem cells effectively protects corneal epithelial cells from mitochondrial damage. *Cell Death Dis.* **7** (11), e2467.
 18. Yang F., Zhang Y., Liu S., Xiao J., He Y., Shao Z. 2022. Nanotube-mediated mitochondrial tunneling rescues nucleus pulposus cells from mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2022**, 3613319.
 19. Nahacka Z., Novak J., Zobalova R., Neuzil J. 2022. Miro proteins and their role in mitochondrial transfer in cancer and beyond. *Front. Cell. Dev. Biol.* **10**, 937753.
 20. Islam M.N., Das S.R., Emin M.T., Wei M., Sun L., Westphalen K., Rowlands D.J., Quadri S.K., Bhattacharya S., Bhattacharya J. 2012. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury. *Nat. Med.* **18** (5), 759.
 21. Matejka N., Reindl J. 2019. Perspectives of cellular communication through tunneling nanotubes in cancer cells and the connection to radiation effects. *Radiat. Oncol.* **14** (1), 218.
 22. Wei B., Ji M., Lin Y., Wang S., Liu Y., Geng R., Hu X., Xu L., Li Z., Zhang W., Lu J. 2023. Mitochondrial transfer from bone mesenchymal stem cells protects against tendinopathy both *in vitro* and *in vivo*. *Stem Cell Res. Ther.* **14** (1), 104.
 23. Wang Y., Cui J., Sun X., Zhang Y. 2011. Tunneling-nanotube development in astrocytes depends on p53 activation. *Cell Death Differ.* **18** (4), 732–742.
 24. Hase K., Kimura S., Takatsu H., Ohmae M., Kawano S., Kitamura H., Ito M., Watarai H., Hazelett C.C., Yeaman C., Ohno H. 2009. M-Sec promotes membrane nanotube formation by interacting with Ral and the exocyst complex. *Nat. Cell Biol.* **11** (12), 1427–1432.
 25. Sun X., Wang Y., Zhang J., Tu J., Wang X.J., Su X.D., Wang L., Zhang Y. 2012. Tunneling-nanotube direction determination in neurons and astrocytes. *Cell Death Dis.* **3** (12), e438.
 26. López-Doménech G., Covill-Cooke C., Ivankovic D., Half E.F., Sheehan D.F., Norkett R., Birsá N., Kitter J.T. 2018. Miro proteins coordinate microtubule- and actin-dependent mitochondrial transport and distribution. *EMBO J.* **37** (3), 321–336.
 27. Babenko V.A., Silachev D.N., Popkov V.A., Zorova L.D., Pevzner I.B., Plotnikov E.Y., Sukhikh G.T., Zorov D.B. 2018. Miro1 enhances mitochondria transfer from multipotent mesenchymal stem cells (MMSC) to neural cells and improves the efficacy of cell recovery. *Molecules.* **23** (3), 687.
 28. Guo X., Can C., Liu W., Wei Y., Yang X., Liu J., Jia H., Jia W., Wu H., Ma D. 2023. Mitochondrial transfer in hematological malignancies. *Biomark. Res.* **11** (1), 89.
 29. Rodriguez A.M., Nakhle J., Griessinger E., Vignais M.L. 2018. Intercellular mitochondria trafficking highlighting the dual role of mesenchymal stem cells as both sensors and rescuers of tissue injury. *Cell Cycle.* **17** (6), 712–721.
 30. Mahrouf-Yorgov M., Augeul L., Da Silva C.C., Jourdan M., Rigolet M., Manin S., Ferrera R., Ovize M., Henry A., Guguin A., Meningaud J.P., Dubois-Randé J.L., Motterlini R., Foresti R., Rodriguez A.M. 2017. Mesenchymal stem cells sense mitochondria released from damaged cells as danger signals to activate their rescue properties. *Cell Death Differ.* **24** (7), 1224–1238.
 31. Murray L.M. A., Krasnodembskaya A.D. 2019. Concise review: Intercellular communication via organelle transfer in the biology and therapeutic applications of stem cells. *Stem cells.* **37** (1), 14–25.
 32. Beyer E.C., Berthoud V.M. 2018. Gap junction gene and protein families: Connexins, innexins, and pannexins. *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* **1860** (1), 5–8.
 33. Sinclair K.A., Yerkovich S.T., Hopkins P.M., Chambers D.C. 2016. Characterization of intercellular communication and mitochondrial donation by mesenchymal stromal cells derived from the human lung. *Stem Cell Res. Ther.* **7** (1), 91.
 34. Li H., Wang C., He T., Zhao T., Chen Y.Y., Shen Y.L., Zhang X., Wang L.L. 2019. Mitochondrial transfer from bone marrow mesenchymal stem cells to motor neurons in spinal cord injury rats via gap junction. *Theranostics.* **9** (7), 2017–2035.
 35. Tarasiuk O., Ballarini E., Donzelli E., Rodriguez-Menendez V., Bossi M., Cavaletti G., Scuteri A. 2022. Making connections: Mesenchymal stem cells manifold ways to interact with neurons. *Int. J. Mol. Sci.* **23** (10), 5791.
 36. Fahey M., Bennett M., Thomas M., Montney K., Vivancos-Koopman I., Pugliese B., Browning L., Bonassar L.J., Delco M. 2022. Mesenchymal stromal cells donate mitochondria to articular chondrocytes exposed to mitochondrial, environmental, and mechanical stress. *Sci. Rep.* **12** (1), 21525.
 37. Yang J., Liu L., Oda Y., Wada K., Ago M., Matsuda S., Hattori M., Goto T., Ishibashi S., Kawashima-Sonoyama Y., Matsuzaki Y., Taketani T. 2023. Extracellular vesicles and Cx43-gap junction channels are the main routes for mitochondrial transfer from ultra-purified mesenchymal stem cells, RECs. *Int. J. Mol. Sci.* **24** (12), 10294.
 38. Mistry J.J., Marlein C.R., Moore J.A., Hellmich C., Wojtowicz E.E., Smith J.G.W., Macaulay I., Sun Y., Morfakis A., Patterson A., Horton R.H., Divekar D., Morris C.J., Haestier A., Di Palma F., Beraza N., Bowles K.M., Rushworth S.A. 2019. ROS-mediated PI3K activation drives mitochondrial transfer from stromal cells to hematopoietic stem cells in response

- to infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **116** (49), 24610–24619.
39. Foo J.B., Looi Q.H., Chong P.P., Hassan N.H., Yeo G.E. C., Ng C.Y., Koh B., How C.W., Lee S.H., Law J. X. 2021. Comparing the therapeutic potential of stem cells and their secretory products in regenerative medicine. *Stem Cells Int*. **2021**, 2616807.
 40. Шевелева О.Н. Домарацкая Е.И., Паюшина О.В. 2019. Внеклеточные везикулы и перспективы их использования для регенерации тканей. *Биол. мембраны*. **36** (1), 3–14.
 41. Hough K.P., Trevor J.L., Strenkowski J.G., Wang Y., Chacko B.K., Tousif S., Chanda D., Steele C., Antony V.B., Dokland T., Ouyang X., Zhang J., Duncan S.R., Thannickal V.J., Darley-Usmar V.M., Deshane J.S. 2018. Exosomal transfer of mitochondria from airway myeloid-derived regulatory cells to T cells. *Redox Biol*. **18**, 54–64.
 42. Thomas M.A., Fahey M.J., Pugliese B.R., Irwin R.M., Antonyak M.A., Delco M.L. 2022. Human mesenchymal stromal cells release functional mitochondria in extracellular vesicles. *Front. Bioeng. Biotechnol*. **10**, 870193.
 43. Morrison T.J., Jackson M.V., Cunningham E.K., Kissenpfennig A., McAuley D.F., O’Kane C.M., Krasnodembskaya A.D. 2017. Mesenchymal stromal cells modulate macrophages in clinically relevant lung injury models by extracellular vesicle mitochondrial transfer. *Am.J. Respir. Crit. Care Med*. **196** (10), 1275–1286.
 44. Phinney D.G., Di Giuseppe M., Njah J., Sala E., Shiva S., St Croix C.M., Stolz D.B., Watkins S.C., Di Y.P., Leikauf G.D., Kolls J., Riches D.W., Deiuliis G., Kaminski N., Boregowda S.V., McKenna D.H., Ortiz L.A. 2015. Mesenchymal stem cells use extracellular vesicles to outsource mitophagy and shuttle microRNAs. *Nat. Commun*. **6**, 8472.
 45. Caicedo A., Zambrano K., Sanon S., Luis Vélez J., Montalvo M., Jara F., Moscoso S.A., Vélez P., Maldonado A., Velarde G. 2021. The diversity and co-existence of extracellular mitochondria in circulation: A friend or foe of the immune system. *Mitochondrion*. **58**, 270–284.
 46. Jiao H., Jiang D., Hu X., Du W., Ji L., Yang Y., Li X., Sho T., Wang X., Li Y., Wu Y.T., Wei Y.H., Hu X., Yu L. 2021. Mitocytosis, a migrasome-mediated mitochondrial quality-control process. *Cell*. **184** (11), 2896–2910.e13.
 47. Liu D., Gao Y., Liu J., Huang Y., Yin J., Feng Y., Shi L., Meloni B.P., Zhang C., Zheng M., Gao J. 2021. Intercellular mitochondrial transfer as a means of tissue revitalization. *Signal Transduct. Target Ther*. **6** (1), 65.
 48. Stier A. 2021. Human blood contains circulating cell-free mitochondria, but are they really functional? *Am.J. Physiol. Metab*. **320**, e859–863.
 49. Alvarez-Dolado M., Pardal R., Garcia-Verdugo J.M., Fike J.R., Lee H.O., Pfeffer K., Lois C., Morrison S.J., Alvarez-Buylla A. 2003. Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature*. **425** (6961), 968–973.
 50. Acquistapace A., Bru T., Lesault P.F., Figeac F., Couderc A.E., le Coz O., Christov C., Baudin X., Auber F., Yiou R., Dubois-Randé J.L., Rodriguez A.M. 2011. Human mesenchymal stem cells reprogram adult cardiomyocytes toward a progenitor-like state through partial cell fusion and mitochondria transfer. *Stem Cells*. **29** (5), 812–824.
 51. Wada K.I., Hosokawa K., Ito Y., Maeda M. 2017. Quantitative control of mitochondria transfer between live single cells using a microfluidic device. *Biol. Open*. **6** (12), 1960–1965.
 52. Karbalaie K., Kiani-Esfahani A., Rasouli K., Hossein Nasr-Esfahani M. 2022. Stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED) have mitochondrial transfer ability in stromal-derived inducing activity (SDIA) co-culture system. *Neurosci. Lett*. **769**, 136392.
 53. Wang R., Maimaitijuma T., Ma Y.Y., Jiao Y., Cao Y.P. 2020. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived mesenchymal stromal cells to chondrocytes protects against cartilage degenerative mitochondrial dysfunction in rats chondrocytes. *Chin. Med. J. (Engl)*. **134** (2), 212–218.
 54. Tang L.X., Wei B., Jiang L.Y., Ying Y.Y., Li K., Chen T.X., Huang R.F., Shi M.J., Xu H. 2022. Intercellular mitochondrial transfer as a means of revitalizing injured glomerular endothelial cells. *World J. Stem Cells*. **14** (9), 729–743.
 55. Lin H.Y., Liou C.W., Chen S.D., Hsu T.Y., Chuang J.H., Wang P.W., Huang S.T., Tiao M.M., Chen J.B., Lin T.K., Chuang Y.C. 2015. Mitochondrial transfer from Wharton’s jelly-derived mesenchymal stem cells to mitochondria-defective cells recaptures impaired mitochondrial function. *Mitochondrion*. **22**, 31–44.
 56. Li J., Li H., Cai S., Bai S., Cai H., Zhang X. 2021. CD157 in bone marrow mesenchymal stem cells mediates mitochondrial production and transfer to improve neuronal apoptosis and functional recovery after spinal cord injury. *Stem Cell Res. Ther*. **12** (1), 289.
 57. Michaeloudes C., Li X., Mak J.C.W., Bhavsar P.K. 2021. Study of mesenchymal stem cell-mediated mitochondrial transfer in *in vitro* models of oxidant-mediated airway epithelial and smooth muscle cell injury. *Methods Mol. Biol*. **2269**, 93–105.
 58. Wang K., Zhou L., Mao H., Liu J., Chen Z., Zhang L. 2023. Intercellular mitochondrial transfer alleviates pyroptosis in dental pulp damage. *Cell Prolif*. **56** (9), e13442.
 59. Yao S., Pang M., Wang Y., Wang X., Lin Y., Lv Y., Xie Z., Hou J., Du C., Qiu Y., Guan Y., Liu B., Wang J., Xiang A.P., Rong L. 2023. Mesenchymal stem cell attenuates spinal cord injury by inhibiting mitochondrial quality control-associated neuronal ferroptosis. *Redox Biol*. **67**, 102871.
 60. Vallabhaneni K.C., Haller H., Dumler I. 2012. Vascular smooth muscle cells initiate proliferation of mesenchymal stem cells by mitochondrial transfer via tunneling nanotubes. *Stem Cells Dev*. **21** (17), 3104–3113.
 61. Plotnikov E.Y., Khryapenkova T.G., Galkina S.I., Sukhikh G.T., Zorov D.B. 2010. Cytoplasm and organelle transfer between mesenchymal multipotent stromal cells and renal tubular cells in co-culture. *Exp. Cell Res*. **316** (15), 2447–2455.
 62. Rackham C.L., Hubber E.L., Czajka A., Malik A.N., King A.J.F., Jones P.M. 2020. Optimizing beta cell

- function through mesenchymal stromal cell-mediated mitochondria transfer. *Stem Cells*. **38** (4), 574–584.
63. Yuan Y., Yuan L., Li L., Liu F., Liu J., Chen Y., Cheng J., Lu Y. 2021. Mitochondrial transfer from mesenchymal stem cells to macrophages restricts inflammation and alleviates kidney injury in diabetic nephropathy mice via PGC-1 α activation. *Stem Cells*. **39** (7), 913–928.
 64. Luz-Crawford P., Hernandez J., Djouad F., Luque-Campos N., Caicedo A., Carrère-Kremer S., Brondello J.M., Vignais M.L., Pène J., Jorgensen C. 2019. Mesenchymal stem cell repression of Th17 cells is triggered by mitochondrial transfer. *Stem Cell Res. Ther.* **10** (1), 232.
 65. Do J.S., Zwick D., Kenyon J.D., Zhong F., Askew D., Huang A.Y., Van't Hof W., Finney M., Laughlin M.J. 2021. Mesenchymal stromal cell mitochondrial transfer to human induced T-regulatory cells mediates FOXP3 stability. *Sci. Rep.* **11** (1), 10676.
 66. Piekarska K., Urban-Wójciuk Z., Kurkowiak M., Pelikant-Małecka I., Schumacher A., Sakowska J., Spodnik J.H., Arcimowicz Ł., Zielińska H., Tymoniuk B., Renkielska A., Siebert J., Słomińska E., Trzonkowski P., Hupp T., Marek-Trzonkowska N.M. 2022. Mesenchymal stem cells transfer mitochondria to allogeneic Tregs in an HLA-dependent manner improving their immunosuppressive activity. *Nat. Commun.* **13** (1), 856.
 67. Jackson M.V., Morrison T.J., Doherty D.F., McAuley D.F., Matthay M.A., Kissenpennig A., O’Kane C.M., Krasnodembskaya A.D. 2016. Mitochondrial transfer via tunneling nanotubes is an important mechanism by which mesenchymal stem cells enhance macrophage phagocytosis in the *in vitro* and *in vivo* models of ARDS. *Stem Cells*. **34** (8), 2210–2223.
 68. Konari N., Nagaishi K., Kikuchi S., Fujimiya M. 2019. Mitochondria transfer from mesenchymal stem cells structurally and functionally repairs renal proximal tubular epithelial cells in diabetic nephropathy *in vivo*. *Sci. Rep.* **9** (1), 5184.
 69. Jiang D., Xiong G., Feng H., Zhang Z., Chen P., Yan B., Chen L., Gandhervin K., Ma C., Li C., Han S., Zhang Y., Liao C., Lee T.L., Tse H.F., Fu Q.L., Chiu K., Lian Q. 2019. Donation of mitochondria by iPSC-derived mesenchymal stem cells protects retinal ganglion cells against mitochondrial complex I defect-induced degeneration. *Theranostics*. **9** (8), 2395–2410.
 70. Nickel S., Christ M., Schmidt S., Kosacka J., Kühne H., Roderfeld M., Longerich T., Tietze L., Bosse I., Hsu M.J., Stock P., Roeb E., Christ B. 2022. Human mesenchymal stromal cells resolve lipid load in high fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in mice by mitochondria donation. *Cells*. **11** (11), 1829.
 71. Jorgensen C., Khoury M. 2021. Musculoskeletal progenitor/stromal cell-derived mitochondria modulate cell differentiation and therapeutical function. *Front. Immunol.* **12**, 606781.
 72. Melcher M., Danhauser K., Seibt A., Degistirici Ö., Baertling F., Kondadi A.K., Reichert A.S., Koopman W.J.H., Willems P.H.G.M., Rodenburg R.J., Mayatepek E., Meisel R., Distelmaier F. 2017. Modulation of oxidative phosphorylation and redox homeostasis in mitochondrial NDUFS4 deficiency via mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res. Ther.* **8** (1), 150.
 73. Li C.J., Chen P.K., Sun L.Y., Pang C.Y. 2017. Enhancement of mitochondrial transfer by antioxidants in human mesenchymal stem cells. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2017**, 8510805.
 74. Yao Y., Fan X.L., Jiang D., Zhang Y., Li X., Xu Z.B., Fang S.B., Chiu S., Tse H.F., Lian Q., Fu Q.L. 2018. Connexin 43-mediated mitochondrial transfer of iPSC-MSCs alleviates asthma inflammation. *Stem Cell Reports*. **11** (5), 1120–1135.
 75. Lin Y.H., Lin K.L., Wang X.W., Lee J.J., Wang F.S., Wang P.W., Lan M.Y., Liou C.W., Lin T.K. 2024. Miro1 improves the exogenous engraftment efficiency and therapeutic potential of mitochondria transfer using Wharton’s jelly mesenchymal stem cells. *Mitochondrion*. **76**, 101856.
 76. Babenko V.A., Silachev D.N., Zorova L.D., Pevzner I.B., Khutornenko A.A., Plotnikov E.Y., Sukhikh G.T., Zorov D.B. 2015. Improving the post-stroke therapeutic potency of mesenchymal multipotent stromal cells by cocultivation with cortical neurons: The role of crosstalk between cells. *Stem Cells Transl. Med.* **4** (9), 1011–1020.
 77. Hartsoe P., Holguin F., Chu H.W. 2024. Mitochondrial dysfunction and metabolic reprogramming in obesity and asthma. *Int. J. Mol. Sci.* **25** (5), 2944.
 78. Yang J., Liu L., Oda Y., Wada K., Ago M., Matsuda S., Hattori M., Goto T., Kawashima Y., Matsuzaki Y., Taketani T. 2023. Highly-purified rapidly expanding clones, RECs, are superior for functional-mitochondrial transfer. *Stem Cell Res. Ther.* **14** (1), 40.
 79. Zhang Y., Yu Z., Jiang D., Liang X., Liao S., Zhang Z., Yue W., Li X., Chiu S.M., Chai Y.H., Liang Y., Chow Y., Han S., Xu A., Tse H.F., Lian Q. 2016. iPSC-MSCs with high intrinsic MIRO1 and sensitivity to TNF- α yield efficacious mitochondrial transfer to rescue anthracycline-induced cardiomyopathy. *Stem Cell Reports*. **7** (4), 749–763.
 80. McCully J.D., Del Nido P.J., Emani S.M. 2023. Mitochondrial transplantation: The advance to therapeutic application and molecular modulation. *Front. Cardiovasc. Med.* **10**, 1268814.
 81. Burt R., Dey A., Aref S., Aguiar M., Akarca A., Bailey K., Day W., Hooper S., Kirkwood A., Kirschner K., Lee S.W., Lo Celso C., Manji J., Mansour M.R., Marafioti T., Mitchell R.J., Muirhead R.C., Cheuk Yan Ng K., Pospori C., Puccio I., Zuborne-Alapi K., Sahai E., Fielding A.K. 2019. Activated stromal cells transfer mitochondria to rescue acute lymphoblastic leukemia cells from oxidative stress. *Blood*. **134** (17), 1415–1429.
 82. Caicedo A., Fritz V., Brondello J.M., Ayala M., Dennemont I., Abdellaoui N., de Fraipont F., Moisan A., Prouteau C.A., Boukhaddaoui H., Jorgensen C., Vignais M.L. 2015. MitoCeption as a new tool to assess the effects of mesenchymal stem/stromal cell mitochondria on cancer cell metabolism and function. *Sci. Rep.* **5**, 9073.
 83. Kumar P.R., Saad M., Hellmich C., Mistry J.J., Moore J.A., Conway S., Morris C.J., Bowles K.M., Moncrieff M.D., Rushworth S.A. 2022. PGC-1 α induced mitochondrial biogenesis in stromal cells

- underpins mitochondrial transfer to melanoma. *Br.J. Cancer.* **127** (1), 69–78.
84. Matula Z., Mikala G., Lukácsi S., Matkó J., Kovács T., Monostori É., Uher F., Vályi-Nagy I. 2021. Stromal cells serve drug resistance for multiple myeloma via mitochondrial transfer: A study on primary myeloma and stromal cells. *Cancers (Basel).* **13** (14), 3461.
85. Nakhle J., Khattar K., Özkan T., Boughlita A., Abba Moussa D., Darlix A., Lorcy F., Rigau V., Bauchet L., Gerbal-Chaloin S., Daujat-Chavanieu M., Bellvert F., Turchi L., Virolle T., Hugnot J.P., Buisine N., Galloni M., Dardalhon V., Rodriguez A.M., Vignais M.L. 2023. Mitochondria transfer from mesenchymal stem cells confers chemoresistance to glioblastoma stem cells through metabolic rewiring. *Cancer Res. Commun.* **3** (6), 1041–1056.
86. Marlein C.R., Piddock R.E., Mistry J.J., Zaitseva L., Hellmich C., Horton R.H., Zhou Z., Auger M.J., Bowles K.M., Rushworth S.A. 2019. CD38-driven mitochondrial trafficking promotes bioenergetic plasticity in multiple myeloma. *Cancer Res.* **79** (9), 2285–2297.

Mitochondrial Donation as a Mechanism of Participation by Mesenchymal Stromal Cells in Regenerative Processes

A. D. Krupnova¹, D. A. Tsomartova¹, E. V. Chereshneva¹, M. Yu. Ivanova¹, E. S. Tsomartova¹, T. A. Lomanovskaya¹, M. S. Pavlova¹, O. V. Payushina^{1,*}

¹Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

*e-mail: payushina@mail.ru

Mesenchymal stromal cells (MSCs) are universal regulators of regenerative processes due to their ability to secrete regulatory molecules or replace dead cells through differentiation in the appropriate direction. Recently, another mechanism for the beneficial effects of MSCs on damaged tissue has been discovered, such as the transfer of mitochondria into its cells in response to stress signals. MSCs can transfer mitochondria through tunneling nanotubes that form a communication bridge between cells, through gap junctions, by release as part of extracellular vesicles or in free form, and as a result of complete or partial fusion with recipient cells. In damaged cells that received mitochondria from MSCs, impaired energy metabolism is restored and oxidative stress is reduced, which is accompanied by increased survival, and in some cases also increased proliferation or a change in differentiation status. The restoration of energy after the transfer of mitochondria from MSCs has a beneficial effect on the functional activity of recipient cells and suppresses inflammatory reactions. A significant contribution of the MSC mitochondrial donation to the therapeutic efficacy of MSCs has been repeatedly demonstrated in models of damage to various organs in experimental animals. This stimulates the search for methods to enhance the process of mitochondrial donation. However, it should be taken into account that MSCs are able to transfer mitochondria to malignant cells as well, thereby stimulating tumor growth and increasing its resistance to chemotherapy. These data make it necessary to evaluate the prospects for the use of MSCs in cell therapy with caution. On the other hand, they can serve as a basis for the search for new therapeutic targets in the treatment of oncological diseases.

Keywords: mesenchymal stromal cells, transfer of mitochondria, mitochondrial donation, regeneration, tumors