



Ткани перинатального происхождения: уникальный источник клеток для регенеративной медицины.

Часть II. Пупочный канатик

Романов Ю.А.^{1,2},
Романов А.Ю.³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

² ООО «КриоЦентр», Москва

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Уже на протяжении многих лет ткани перинатального происхождения являются объектом повышенного внимания в связи с перспективами использования содержащихся в них так называемых мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в терапии достаточно широкого спектра приобретенных или наследственных заболеваний. Сотни научных, экспериментальных и клинических исследований направлены на изучение биологических свойств МСК плаценты, пупочного канатика и амниотической жидкости, безопасности и эффективности их применения в различных областях регенеративной медицины: кардиологии, неврологии, ангиологии, травматологии и ортопедии, при заболеваниях печени, почек, репродуктивной системы и т.д. В данной части обзора суммированы данные, касающиеся свойств и использования в регенеративной медицине МСК, выделяемых из стромы пупочного канатика, и получаемых на их основе бесклеточных продуктов.

Ключевые слова:

перинатальные ткани, пупочный канатик, мезенхимальные стволовые клетки, клеточная терапия, регенеративная медицина

Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 3. С. 54–73.

doi: 10.24411/2308-2402-2018-13002.

Статья поступила в редакцию: 12.07.2018. Принята в печать: 07.08.2018.

Tissues of perinatal origin: a unique source of cells for regenerative medicine. Part II. Umbilical cord

Romanov Yu.A.^{1,2}, Romanov A.Yu.³

¹ National Medical Research Center for Cardiology, Moscow

² LLC «CryoCenter», Moscow

³ V.I. Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology National Medical Research Center of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

For many years, tissues of perinatal origin attract an increased attention due to the prospects of using the so-called mesenchymal stem cells (MSC) in the treatment of a wide range of acquired or hereditary diseases. Hundreds of researches, experimental and clinical studies are directed to examine the biological properties of MSC from placenta, umbilical cord stroma and amniotic fluid, safety and efficacy of their application in various fields of regenerative medicine: cardiology, neurology, angiology, traumatology and orthopedics,

in diseases of the liver, kidneys, reproductive system, etc. In this part of the review authors summarize the data concerning the properties and use in regenerative medicine of MSC obtained from umbilical cord tissue and cell-free MSC-derived products.

Keywords:

perinatal tissues, umbilical cord, mesenchymal stem cells, cell therapy, regenerative medicine

Neonatology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (3): 54–73.

doi: 10.24411/2308-2402-2018-13002.

Received: 12.07.2018. Accepted: 07.08.2018.

Пупочный канатик (лат. – *funiculus umbilicalis*, англ. – *umbilical cord*), он же – пуповина, представляет собой крайне интересное как с анатомической, так и с функциональной точки зрения образование длиной 50–70 и толщиной 1,5–2 см. На ранних стадиях развития эмбриона пупочный канатик содержит 2 артерии и 2 вены, а также собственную капиллярную сеть, обеспечивающую его трофику. В дальнейшем из 2 вен остается одна, а капиллярная сеть утрачивается: пуповина зрелого плода имеет уже всем привычный вид и содержит 3 сосуда (2 артерии и 1 вену), окруженные студенистой стромой. По ним течет пуповинная кровь, свойствам которой была посвящена первая часть обзора [1].

Исторически именно сосуды пуповины (преимущественно вена) на протяжении многих десятилетий являлись источником эндотелиальных клеток (ЭК) для исследований в области биологии сосудистой стенки. Даже сегодня при наличии охарактеризованных линий ЭК экспериментаторы чаще отдают предпочтение проверенным «хьювекам» (Human Umbilical Vein Endothelial Cells, HUVEC).

Но не только эндотелием и другими не менее интересными клетками сосудистой стенки ценен пупочный канатик: в 2003 г. появились первые сообщения о присутствии в его составе особой популяции клеток-предшественников – мезенхимальных стволовых клеток (МСК) [2, 3]. И именно МСК, а точнее МСК из ткани пупочного канатика (МСК-ТПК), будет посвящен данный раздел обзора.

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, или попросту МСК, по праву можно считать одним из наиболее интересных и изученных типов стволовых клеток человека (табл. 1). Еще в начале 1970-х гг. они были описаны А.Я. Фриденштейном и соавт. как костномозговые колониеобразующие единицы фибробластов (КОЕ-ф) [4, 5].

Однако наибольшей популярностью среди клеточных биологов и терапевтов до последнего времени пользовался термин «мезенхимальные стволовые клетки», предложенный в 1990-е гг. А. Caplan и соавт. [6]. Одна из причин в том, что, помимо костного мозга, МСК могут быть выделены практически из любой ткани человеческого организма: сосудистой стенки, фетальной печени, кожи, жировой ткани, периферической, пуповинной и менструальной крови, амниотической жидкости и даже из пульпы выпавших молочных зубов [2, 7–12].

Впоследствии с целью разграничения клеточных популяций, присутствующих непосредственно в тканях либо получаемых в результате селекции и культивирования вне организма, по инициативе Международного общества по клеточной терапии (ISCT), последние было предложено именовать мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками с сохранением привычной всем аббревиатуры. Согласно изданным ISCT в 2005–2006 гг. заявлениям [13, 14], были определены и минимальные критерии, позволяющие отнести МСК именно к этому типу клеток: способность прикрепляться к пластику и расти на нем, дифференцироваться в экспериментальных условиях, по крайней мере в трех направлениях (остео-, адипо- и хондро-генном) и нести на поверхности определенный набор маркеров (минимум, CD73, CD90 и CD105).

Мезенхимальные стромальные клетки ткани пупочного канатика: основные характеристики

МСК могут быть выделены из всех компартментов пуповины: субэндотелиального слоя сосудов, периваскулярного пространства, вартонова геля и субамниотической зоны. Для их получения предложены десятки методических приемов, основанных либо на извлечении клеток из внеклеточного матрикса с помощью ферментативной обработки ткани, либо на применении техники эксплантов [15, 16]. При этом, несмотря на некоторые различия между клетками, получаемыми разными способами и из различных отделов пупочного канатика, а также в зависимости от состава применяемых сред, в процессе дальнейшего культивирования МСК-ТПК характеризуются достаточной гомогенностью: имеют фибробластоподобную морфологию, высокую скорость пролиферации, характерный фенотип и способность к дифференцировке. Иными словами, МСК-ТПК в полной мере удовлетворяют предъявляемым к ним требованиям.

Фенотип. Помимо обязательных маркеров (CD73, CD90 и CD105), МСК-ТПК несут на своей поверхности достаточно обширный набор рецепторов и молекул адгезии, позволяющих им взаимодействовать как друг с другом, так и с другими типами клеток. Среди них CD13, CD29, CD44, CD49, CD54, CD71, CD106 и некоторые другие представители класса CD (кластеров дифференцировки) [16, 17]. В то же время МСК являются негативными в отношении маркеров клеток эндотелиальной природы или гематогенного происхождения (CD11, CD14, CD31, CD34, CD133, HLA-II).

Таблица 1. Публикационная активность и клинические исследования в области изучения мезенхимальных стволовых клеток

Ключевые слова	Публикации*		Клинические исследования***	
	всего	Россия**	всего	Россия
Mesenchymal Stem Cells (мезенхимальные стволовые клетки)	53 892	332	853	16
Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells (мезенхимальные стволовые клетки костного мозга)	19 338	142	349	10
Adipose Mesenchymal Stem Cells (мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани)	5745	52	135	2
Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (мезенхимальные стволовые клетки пупочного канатика)	3047	8	175	–

Примечание. * – по данным PubMed; ** – по данным русскоязычных изданий; *** – www.Clinicaltrials.gov (по состоянию на 2 июля 2018 г.).

Способность к дифференцировке. Так же как и МСК, выделенные из других источников, МСК-ТПК при соответствующей индукции способны дифференцироваться в различные типы клеток мезодермального и немезодермального происхождения. Точнее, правильнее было бы говорить о приобретении ими отдельных свойств (экспрессии некоторых специфических маркеров или секреции определенных белков) этих клеток. Так, МСК-ТПК могут быть успешно превращены в адипоциты, остеоциты и хондроциты [16, 18–21]. Однако, в отличие от МСК костного мозга или жировой ткани, МСК-ТПК делают это менее охотно, а сам процесс дифференцировки занимает больше времени. Помимо этого, в литературе имеются сообщения о способности дифференцировки МСК-ТПК в эндотелиальные клетки [21, 22], миоциты [23], кардиомиоциты [18, 24] и клетки нейронального ряда [19, 25–27], причем экспрессия отдельных генов, характерных для клеток нейронов и нейроглии (например, нестина или глиального фибриллярного белка GFAP), может быть выявлена даже в случае недифференцированных клеток [28]. По последним данным, МСК-ТПК способны превращаться не только в клетки тканей мезодермального происхождения, но и в производные других зародышевых листков [29, 30], в частности в гепатоциты и инсулин-продуцирующие клетки поджелудочной железы [31–33].

Иммуномодуляция. Многочисленные исследования подтверждают иммуносупрессивные эффекты МСК-ТПК в отношении Т-лимфоцитов, благодаря способности ингибировать их активацию и пролиферацию как в присутствии, так и в отсутствие дополнительных стимулов [34–38]. Сходный эффект (торможение пролиферации и снижение выработки антител *in vitro*) МСК-ТПК оказывают и в отношении В-лимфоцитов, правда, сведения в этой области пока ограничены [39]. Еще одним свойством МСК-ТПК можно считать снижение аллореактивности лимфоцитов в смешанных реакциях [40]. Интересно, что иммунные характеристики МСК могут изменяться при активации провоспалительными цитокинами и/или интерфероном γ [34, 36, 41].

Взрослые vs перинатальные источники мезенхимальных стромальных клеток

Как уже отмечалось, практически любой уголок нашего тела содержит то или иное количество МСК. К наиболее перспективным их источникам (с точки зрения последующего

клинического применения) до недавнего времени можно было отнести два: костный мозг и жировую ткань, стабильно сохранявших лидирующие позиции на протяжении двух последних десятилетий как по числу научных публикаций, так и количеству проводимых клинических исследований (табл. 1). Это и понятно: выделение и эффективное размножение МСК из большинства других источников по большей части проблематично в связи с крайне низкой концентрацией искоемых клеток (менее тысячных долей процента в случае пуповинной крови при доношенной беременности) либо сложностями в получении этих тканей в достаточных количествах.

Между тем по сравнению с жировой тканью и костным мозгом ткани перинатального происхождения обладают целым рядом неоспоримых преимуществ. Во-первых, этот источник практически неиссякаем: по последним статистическим данным, в мире ежегодно происходит более 130 млн родов. Во-вторых, заготовка большинства из них (пуповины, в частности) не требует специального хирургического вмешательства, безопасна, безболезненна и, как правило, проводится уже после свершившихся родов. В-третьих, содержание МСК в ткани пупочного канатика значительно превосходит их концентрацию в тканях взрослого организма: около 5×10^4 клеток/см пуповины vs 5×10^3 клеток/г жировой ткани и 0,01% моноклеарной фракции костного мозга [12]. И, наконец, четвертое: биологические свойства молодых клеток (пролиферативная и синтетическая активность, способность к разнонаправленной дифференцировке и т.п.) выгодно отличают их от взрослых МСК, уже исчерпавших значительную часть заложенного в них от природы потенциала.

Примечательно, что, являясь самыми молодыми среди клеток постнатального происхождения, МСК-ТПК несут некоторые черты эмбриональных стволовых клеток (ЭСК), в частности экспрессируют гены плюрипотентности *Oct-4*, *Nanog* и *SOX-2* [42–44]. Однако, в отличие от ЭСК, они не являются опухоленными (не формируют тератомы) при введении иммунодефицитным животным [45, 46]. Возможно, это связано с высоким уровнем экспрессии генов-супрессоров [47], позволяющих клеткам активно пролиферировать без угрозы малигнизации. Сходный механизм может быть задействован и при развитии так называемого противоопухолевого эффекта МСК-ТПК, проявляемого как *in vitro*, так и *in vivo* [48]. Так, в целом ряде работ было показано, что

клеточные лизаты и кондиционированная среда МСК-ТПК ингибируют рост клеток рака молочной железы, карциномы яичников, остеосаркомы, рака мочевого пузыря и клеток лимфомы [49–52], а при введении непосредственно в опухоль способствуют снижению объема и веса опухолевой ткани [53–56].

Иммунопривилегированность мезенхимальных стромальных клеток

Способность уходить от иммунной системы реципиента является одним из обоснований возможности применения в терапевтических целях клеток аллогенного (донорского) происхождения. Исследования и споры в этой области не прекращаются, однако уже сегодня известно, что МСК-ТПК экспрессируют незначительные количества антигенов гистосовместимости I класса (HLA-I) и не несут HLA-II, что позволяет им избегать лизиса NK-лимфоцитами [35, 57]. Этому же способствует отсутствие на их поверхности некоторых дополнительных молекул (CD40, CD80 и CD86), а также продукция ингибиторов иммунитета, таких как индоламин-2,3-диоксигенана (IDO) и простагландин E_2 . Более того, МСК-ТПК экспрессируют высокий уровень HLA-G6 – антигена, присутствующего также в клетках трофобласта и защищающего эмбрион от возможных иммунных атак [58]. Приведенные данные говорят в пользу возможности использования МСК-ТПК без предварительного HLA-типирования, однако вопрос о возможной утрате привилегированных свойств в процессе дифференцировки клеток остается открытым [59, 60]. К тому же при введении животным с нормальным иммунитетом МСК достаточно быстро элиминируются макрофагами реципиента [61].

Экспериментальные и доклинические исследования

Способность к дифференцировке, противовоспалительные, ангиогенные и иммуномодулирующие свойства МСК-ТПК, выявленные *in vitro* [62–66], не могли не подтолкнуть исследователей на более детальное изучение их терапевтического потенциала на лабораторных животных [67–71]. Количество экспериментальных работ, обзорных статей

и монографий, посвященных доклиническим исследованиям МСК-ТПК, исчисляется сотнями, в связи с чем авторы сочли возможным сконцентрироваться на результатах исследований клинических, число которых, равно как и отчетов по части из них, оказалось вполне достаточным для обсуждения.

Клинические исследования с использованием мезенхимальных стромальных клеток из ткани пупочного канатика

Первое клиническое исследование, посвященное изучению безопасности и эффективности терапии с применением МСК-ТПК, было зарегистрировано в 2008 г. [72]. К концу 2014 г. их число достигло 51. Согласно последним данным, доступным на сайте www.clinicaltrials.gov, число проводимых в мире клинических исследований уже перевалило за сотню. Что касается их результатов, на сегодняшний день накоплено достаточно сведений, опубликованных в научных и медицинских периодических изданиях и отражающих реальное состояние дел в этой области.

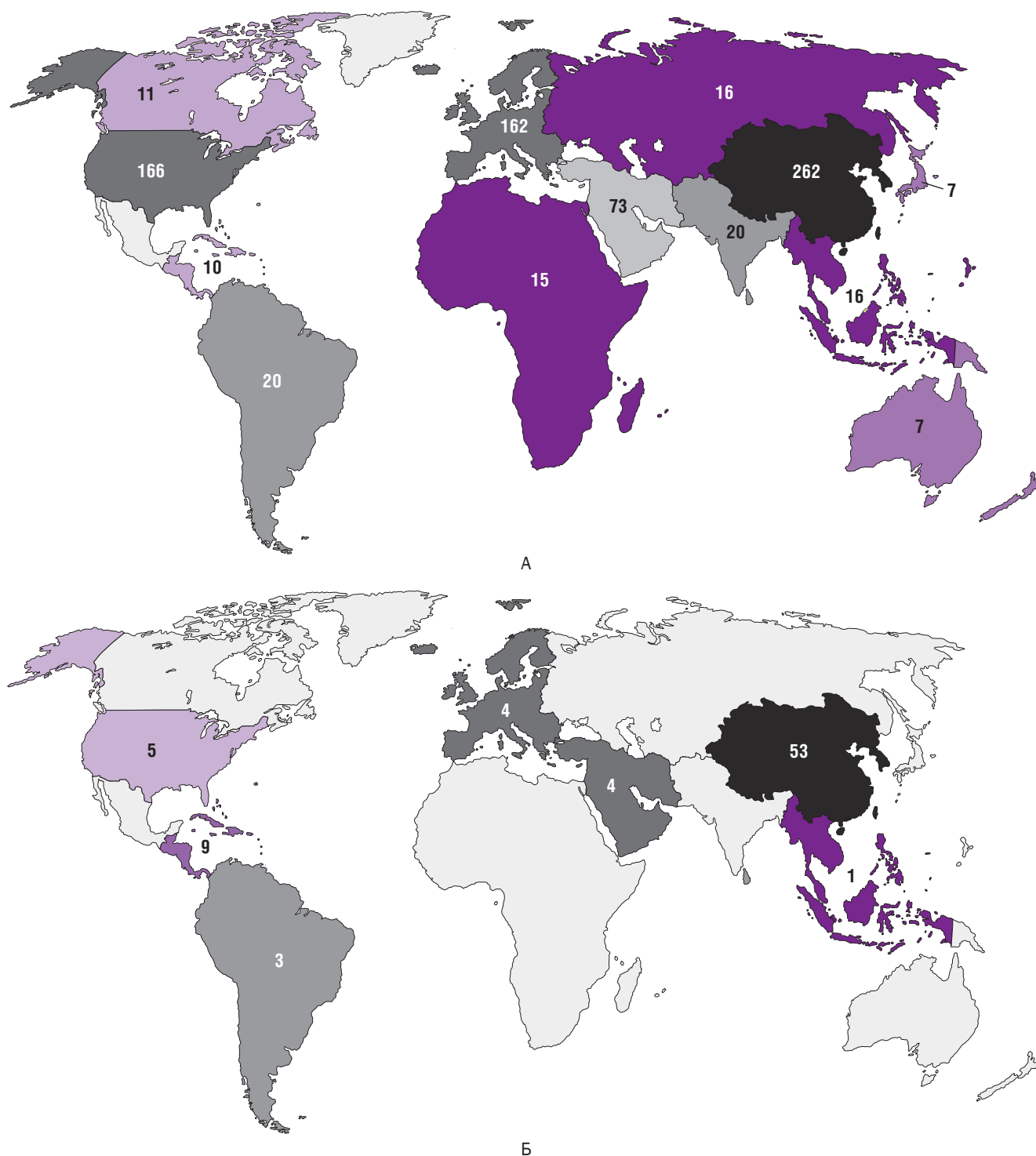
Первый отчет по единственному клиническому случаю рассеянного склероза увидел свет уже в 2009 г.; к середине 2017 г. число опубликованных работ (без учета персональных сообщений) превысило 90 (табл. 2).

Более подробные данные по наиболее часто встречающимся в литературе областям применения МСК-ТПК приведены ниже. Как это ни удивительно, но если в предшествующее десятилетие большинство исследований МСК проводилось в США и в странах Западной Европы (см. рис. А), сейчас лидером в изучении МСК-ТПК стал Китай (см. рис. Б).

Гематологические заболевания. Несостоятельность трансплантата, его отторжение или развитие реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) являются наиболее грозными осложнениями трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК). В ходе предшествующих исследований, как экспериментальных, так и клинических, было установлено, что совместная трансплантация МСК костного мозга и ГСК способствует лучшему приживлению последних, снижает риск и тяжесть РТПХ, ускоряет восстановление формулы крови и уменьшает риск отторжения трансплантата

Таблица 2. Число публикаций в рецензируемых изданиях, содержащих отчеты о клинической эффективности применения мезенхимальных стромальных клеток из тканей пупочного канатика при различных заболеваниях (по данным A. Cap и соавт., 2017 [72])

Группа заболеваний	Публикации			Всего
	статьи	описания клинических случаев	в том числе на английском языке	
Гематологические заболевания	18	1	12	19
Неврологические заболевания	18	5	23	23
Болезни иммунной системы	14	1	13	15
Болезни печени	9	–	8	9
Сердечно-сосудистые заболевания	5	1	6	6
Болезни эндокринной системы	6	–	5	6
Болезни опорно-двигательного аппарата	5	1	6	6
Болезни легких	2	1	1	3
Кожные болезни	2	–	2	2



Географическое распределение клинических исследований, проводимых с применением мезенхимальных стромальных клеток (А) и мезенхимальных стромальных клеток из тканей пупочного канатика (Б) (по данным www.clinicaltrials.gov на 5 июля 2018 г.)

[73, 74]. Последующие работы были посвящены изучению аналогичных свойств уже МСК-ТПК наряду с их способностью поддерживать кроветворение и способствовать размножению кроветворных предшественников *in vitro*. Так, в 2011 г. Y. Chao и соавт. сообщили о первом применении котрансплантации МСК-ТПК (около 4×10^6 клеток/кг) и HLA-совместимых аллогенных ГСК от неродственного донора у 2 пациентов детского возраста с апластической анемией

[75]. Через месяц после трансплантации в формуле крови был достигнут 100-процентный донорский химеризм, свидетельствующий о полном приживлении трансплантированных ГСК; признаков острой или хронической РТПХ не отмечено. Два года позднее данный подход был использован уже у 22 пациентов с тяжелой апластической анемией с сопоставимыми результатами [76]. Сходные результаты были получены и другими авторами [77–79].

Группа под руководством К. Wu стала первой, кто сообщил о применении МСК-ТПК при трансплантации ГСК пуповинной крови пациентам с лейкозом высокого риска [80]. В результате восстановление нейтрофилов и тромбоцитов в этой группе было достигнуто значительно раньше, чем у пациентов, которым трансплантировали только ГСК. Последующие за этими исследования подтвердили относительную безопасность и достаточно высокую эффективность (снижение сроков восстановления форменных элементов, меньшая тяжесть острой и/или хронической, в том числе устойчивой к терапии стероидами РТПХ, снижение смертности и т.п.) применения МСК-ТПК при лечении весьма широкого спектра гематологических заболеваний (острый миело- и лимфолейкоз, лимфома, тяжелые формы РТПХ). В последних случаях, помимо описания отдельных пациентов, данные основывались уже на достаточных выборках (от 10 до ≥ 60 пациентов), а работы проводились не только в рамках I фазы, но и в качестве рандомизированных ослепленных контролируемых многоцентровых исследований с достаточно длительным (до 3–5 лет) временем наблюдения [81–83].

Неврологические заболевания. Среди клинических исследований, посвященных терапевтическому потенциалу МСК-ТПК (как и в случае применения клеток пуповинной крови [1]), неврологические заболевания занимают лидирующее место как по числу исследований, так и по количеству опубликованных работ. Одними из первых L. Chen и соавт. исследовали эффекты МСК-ТПК и некоторых других типов клеток у 10 пациентов с последствиями ишемического или геморрагического инсульта [84]. Клетки вводили внутривенно, до 3 раз в дозе $1\text{--}2,3 \times 10^7$ МСК. На протяжении последующих 12 мес наблюдения авторы отмечали снижение патологического мышечного тонуса, нарастание мышечной силы и улучшение походки. Сходная динамика была получена и в другом исследовании [85], в том числе с использованием модифицированной шкалы Рэнкина (mRSS), позволяющей оценить уровень дееспособности пациента в повседневной жизни. На протяжении последующих 6 мес ни у одного из пациентов не выявлено никаких осложнений.

В 2009 г. мир облетело сообщение о «поднятии на ноги» 55-летней парализованной женщины с рассеянным склерозом. Основанием для этого стала публикация J. Liang и соавт., в которой авторы применили комбинированное введение (внутривенное и интратекальное) 10 и 20 млн клеток соответственно [86]. В другом аналогичном случае 25-летнему мужчине с тем же заболеванием клетки ТПК вводили уже четырежды в дозе $1,2\text{--}3,2 \times 10^8$ (для простоты восприятия, 120–320 млн), причем после 5 введений аутологических МСК костного мозга и с примерно таким же ошеломляющим эффектом [87]. Конечно, приведенные работы далеки от идеала, но возможно именно они дали толчок к развитию исследований в этом направлении. Так, в исследовании I/II фазы, проведенном J. Li и соавт. [88], 23 пациента с рассеянным склерозом (13 в группе клеточной терапии и 10 в контрольной) получили 3 последовательных (с интервалом в 2 нед) внутривенных введения МСК-ТПК в дозе 4×10^6 клеток/кг. Через 12 мес в группе клеточной терапии было

констатировано значительное улучшение показателей по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale, расширенная шкала оценки недееспособности), в отличие от пациентов группы сравнения. Никаких серьезных осложнений в данной работе не описано.

Особое место среди неврологических заболеваний занимают травматические поражения головного и спинного мозга. Так, в работе J. Liu и соавт. приводятся результаты интратекального введения МСК-ТПК (1×10^6 /кг, 2–4 введения) 22 пациентам с неполным разрывом спинного мозга [89]. В результате лечения авторы отметили значимое улучшение клинической симптоматики (порога болевой и тактильной чувствительности, моторных функций, повседневной активности) у 81% пациентов. А вот у пациентов с полным разрывом положительной динамики достичь не удалось. Сходные данные описаны в работах других авторов, показавших преимущество клеточной терапии по сравнению с традиционной реабилитацией [90, 91]. Примечательно, что во всех исследованиях не отмечено осложнений или существенных негативных реакций на введение МСК, за исключением кратковременной головной боли и/или иррадирующей невралгии.

Гипотеза об эффективности МСК-ТПК при травматических поражениях головного мозга была проверена S. Wang и соавт. на 40 пациентах (20 в контрольной группе и 20 в группе клеточной терапии): МСК-ТПК (1×10^7 на инъекцию) вводили в субарахноидальное пространство 4-кратно с интервалами 5–7 сут и последующим наблюдением в течение полугода [92]. В результате улучшения были отмечены при оценке показателей самообслуживания, двигательной активности, сенсорной чувствительности и коммуникативности. В отличие от предшествующих исследователей, авторами были констатированы некоторые побочные реакции в виде кратковременного повышения внутричерепного давления, головокружения, головной боли, тошноты или рвоты при отсутствии осложнений в отдаленный период наблюдения.

Отдельную группу составили исследования безопасности и эффективности клеточной терапии при детском церебральном параличе и гипоксической/ишемической энцефалопатии. В первом случае X. Wang и соавт. [93] посредством люмбарной пункции трансплантировали МСК-ТПК ($4\text{--}6 \times 10^6$ клеток) в субарахноидальное пространство (4 повторных введения с промежутком 5–7 сут) с последующей оценкой главных моторных функций и мелкой моторики через 3 и 6 мес. При этом обе шкалы показали тенденцию к улучшению уже через месяц, тогда как достоверные различия были выявлены только для главных моторных функций и только через полгода после проведенного лечения.

Наглядным примером применения МСК-ТПК при гипоксической энцефалопатии можно считать работу Y. Xie и соавт. [94]. Видимо, учитывая высокий уровень риска осложнений, описанный предшественниками, авторы предпочли внутривенное введение клеток: 1×10^8 (100 млн) 12 пациентам с последующей балльной оценкой по шкалам NIHSS, MMSE, индексу Бартела и шкале Гамильтона через 6 мес. В результате положительная динамика была отмечена у всех пациентов начиная со 2-й недели наблюдения. Негативных последствий не выявлено.

Относительно недавно стали доступны результаты клинического исследования по использованию МСК-ТПК при лечении сосудистой деменции у пациентов пожилого возраста [95]. 10 пациентам было выполнено внутривенное введение клеток в дозе $1-2 \times 10^6$ /кг с повторным курсом через 20 сут. При этом достоверное улучшение показателей (шкала MMSE и индекс Бартела) были отмечены через 3 мес наблюдения, а еще через полгода эти значения возвращались практически к исходному уровню.

Сердечно-сосудистые заболевания. Поражения коронарных артерий и, как следствие, инфаркт миокарда и хроническая сердечная недостаточность по-прежнему занимают лидирующее место среди причин смертности и нетрудоспособности населения развитых стран. Не удивительно, что целая плеяда клинических исследований направлена на борьбу с этими заболеваниями, в том числе с использованием различных клеточных разновидностей. Клеточно-терапевтические подходы к регенерации миокарда прежде всего направлены на стимуляцию ангиогенеза в ишемизированных тканях, предотвращение дальнейшей гибели кардиомиоцитов и их апоптоза, возможную стимуляцию эндогенных стволовых клеток сердца [96–99].

Определенную нишу в этом направлении заняли и МСК-ТПК [100–107]. Сразу можно оговориться: несмотря на различные способы доставки клеток в миокард (внутривенно [101], внутрикоронарно [102, 103, 105], интрамиокардиально [106] или ретроградно через венозный синус [108]) и достаточно широкий спектр использованных способов оценки его состояния (от оценки сократительной функции и фракции выброса до позитронной и однофотонной эмиссионной томографии) однозначно трактовать полученные результаты достаточно сложно.

Так, в исследовании, проведенном X. Le и соавт. [103], в результате внутрикоронарного введения $3-5 \times 10^6$ МСК 15 пожилым пациентам (возраст от 81 до 92 лет) с сердечной недостаточностью на фоне хронической коронарной окклюзии удалось в течение 2 лет добиться 15-процентного повышения фракции выброса левого желудочка, 21-процентного уменьшения размера инфаркта и снизить класс сердечной недостаточности с III до I (!!! – *Прим. авторов*). В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [102] с участием 116 пациентов с инфарктом миокарда выявлено увеличение фракции выброса левого желудочка (7,8% vs 2,8% в группе сравнения), снижение остаточного систолического и диастолического объема через 18 мес от начала интервенции. Сразу в 2 исследованиях [101, 105] проведена оценка безопасности и эффективности внутрикоронарного введения МСК-ТПК: оба показали увеличение фракции выброса, снижение остаточного диастолического объема и снижение класса функциональной недостаточности. И наконец, в открытом проспективном исследовании RESQUE-HF клетки вводили ретроградно в венозный синус сердца после его окклюзии баллон-катетером [108]. Доза однократно трансплантированных клеток составляла 100, 200 и 400×10^6 МСК. В результате проведенной терапии через 12 мес отмечено достоверное увеличение фракции выброса и снижение класса функциональной недостаточности с III–IV до I–II. Авторы отме-

чают, что наилучшие результаты были достигнуты при максимальной дозе вводимых клеток. Следует, правда, отметить, что серьезные вопросы к данному исследованию возникли не только у кардиологов, но и у «клеточников», т.е. у людей, с аналогичными клетками непосредственно работающих.

Как бы то ни было, почти все авторы сходятся во мнении, что использованные ими подходы возможны и относительно безопасны. Если говорить о самих результатах, их неоднозначность (помимо способа введения клеток) может быть связана с несколькими факторами: дозами использованного материала, варьирующими от единиц до сотен миллионов клеток, достаточно гетерогенной популяцией пациентов по возрасту, критериям включения и исключения, стадии и тяжести заболевания, продолжительности наблюдения.

Другие заболевания. В последние годы терапевтический потенциал МСК-ТПК активно исследуется и при других социально значимых заболеваниях: циррозе печени, болезнях эндокринной системы, опорно-двигательного аппарата, а также в пульмонологии и офтальмологии [72]. Так, в работе Z. Zang и соавт. 30 пациентам с декомпенсированным циррозом печени было проведено 3-кратное (с интервалом в 1 мес) введение $0,5 \times 10^6$ /кг МСК-ТПК [109]. Через год отмечено значительное снижение объема асцита, улучшение показателей функции печени и снижение уровня маркеров фиброза. Сходные результаты (достоверное улучшение клинической симптоматики и биохимических показателей крови) через 6–24 мес после терапии описаны в работах и других авторов [110–113]. Примечательно, что в большинстве приведенных исследований клетки вводили не внутривенно, а непосредственно в печеночную артерию, что повышало шанс задержки клеток именно в ткани печени.

Не менее интересными представляются попытки применения МСК-ТПК при лечении диабета типа 1 и 2 и его осложнений (диабетической стопы) [114–116]. В частности, в работе X. Liu и соавт. приводятся данные о лечении 23 пациентов: через 3 мес после введения клеток (10^6 клеток/кг внутривенно и столько же в питающую артерию) у большинства пациентов отмечено снижение уровней HbA_{1c}, глюкозы и C-пептида, а также снижение в среднем на 50% принимаемой дозы противодиабетических препаратов. Анализ биохимических показателей крови выявил достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6 [114].

В травматологии и ортопедии МСК-ТПК (по аналогии с МСК из костного мозга или жировой ткани) пытаются применять для локального лечения сложных переломов трубчатых костей или некроза головки бедренной кости [117–120].

Таким образом, несмотря на пока небольшое количество проводимых клинических исследований и опубликованных результатов, можно с уверенностью говорить о несомненном терапевтическом потенциале МСК-ТПК. Большинство приведенных протоколов основано на включении взрослых пациентов, однако при ряде патологических состояний (детский церебральный паралич, аутизм, черепно-мозговая травма, РТПХ) их участниками становятся и дети.

Таблица 3. Ключевые биологически активные факторы, продуцируемые мезенхимальными стромальными клетками из ткани пупочного канатика человека

Фактор	Полное название	Биологическая роль
BDNF	Мозговой нейротрофический фактор	Способствует выживанию и дифференцировке нейронов, уменьшает размер инфаркта
EGF	Эпидермальный ростовой фактор	Стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток
FGF	Фактор роста фибробластов	Стимулирует ангиогенез, ингибирует апоптоз
HGF	Фактор роста гепатоцитов	Способствует мобилизации прогениторных клеток, стимулирует ангиогенез и пролиферацию клеток, ингибирует пролиферацию иммунных клеток
IGF	Инсулиноподобный фактор роста	Способствует пролиферации, ингибирует апоптоз
VEGF	Фактор роста сосудистого эндотелия	Стимулирует ангиогенез, способствует мобилизации стволовых клеток, ингибирует апоптоз
GDNF	Глиальный нейротрофический фактор	Способствует выживанию нейронов, стимулирует аксональный рост, снижает размер инфаркта
G-CSF	Гранулоцитарный ростовой фактор	Индуктирует пролиферацию стволовых клеток, способствует нейрональной дифференцировке
GM-CSF	Гранулоцитарно-макрофагальный ростовой фактор	Способствует выработке гранулоцитов и макрофагов
M-CSF	Макрофагальный колониестимулирующий фактор	Способствует пролиферации, дифференцировке и выживанию моноцитов, макрофагов и стволовых клеток
SCF	Фактор стволовых клеток	Индуктирует пролиферацию стволовых клеток, способствует нейрональной дифференцировке
SDF-1	Фактор, выделяемый стромальными клетками	Регулирует мобилизацию стволовых клеток
MCP-1	Хемотактический белок моноцитов	Способствует ангиогенезу, индуцирует миграцию МСК, ингибирует апоптоз
IL-6	Интерлейкин-6	Стимулирует пролиферацию стволовых клеток, способствует ангиогенезу
IL-8	Интерлейкин-8	Участвует в митогенезе
IL-9	Интерлейкин-9	Стимулирует пролиферацию, ингибирует апоптоз
IL-10	Интерлейкин-10	Противовоспалительные цитокины
IL-13	Интерлейкин-13	
IL-12p70	Интерлейкин-12p70	

МСК – мезенхимальные стромальные клетки.

Мезенхимальные стромальные клетки: чудесные целители или дремлющие убийцы?

Как следует из вышеприведенных данных, потребовалось относительно немного времени, чтобы с момента открытия МСК стали одним из главных объектов для клинических исследований. И хотя использование МСК в клинике было встречено с энтузиазмом, а число зарегистрированных исследований исчисляется уже сотнями, большинство вопросов, касающихся безопасности и отдаленных последствий клеточной терапии пока остается без однозначного ответа. Как уже отмечалось, эффективность МСК была убедительно продемонстрирована для таких заболеваний, как РТПХ, болезнь Крона, ревматоидный артрит, ишемический инсульт, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет типа 1 и 2, травмы спинного мозга, костные переломы, поражения суставного хряща, цирроз печени, боковой амиотрофический склероз, детский церебральный паралич и т.д. Не стоит, однако, забывать, что конечной точкой для большинства проводимых исследований стали параметры пользы, а не безопасности, особенно в отдаленном периоде. Не секрет, что спонсорами проводимых иссле-

дований часто являются фирмы-производители клеточных продуктов, преследующие определенный коммерческий интерес.

Между тем именно под таким заголовком (*“Mesenchymal stem cells: miraculous healers or dormant killers?”*) в мае 2018 г. вышел аналитический обзор, посвященный потенциальным рискам применения МСК в клинике [121]. Ниже мы приводим лишь отдельные сведения из него, свидетельствующие о той крайней осторожности, с которой данный тип клеток (а скорее всего, и другие) должен быть применен к реципиенту.

Как это не удивительно, но ряд более ранних работ подтверждал противоопухолевую активность МСК [106, 122, 123]. Громом среди ясного неба в 2007 г. стала публикация А. Карпоу и соавт., показавших, что одновременное введение МСК и клеток линии рака молочной железы ускоряет рост опухоли и процесс метастазирования [124]. Данное наблюдение дало толчок к появлению целого ряда экспериментальных исследований на животных, направленных на выяснение действительного баланса между про- и противоопухолевыми свойствами этих клеток. В результате была обнаружена способность эндогенных или введенных извне МСК целенаправленно мигрировать к уже существующей опухоли и

встраиваться в ее микроокружение [125–128]. Выяснилось, что присутствие в опухоли МСК или их производных (опухоль-ассоциированных фибробластов – ОАФ) способствует выходу опухолевых клеток из дормантного состояния и их пролиферации [129], развитию устойчивости к терапии [130], активации ангио- и лимфоангиогенеза [131–134], подавляет противоопухолевый иммунитет [130], повышает стволовость опухолевых клеток [135–140] и, возможно, играет непосредственную роль опухоль-инициирующих клеток [141, 142]. К счастью, способностью к спонтанной трансформации при длительном культивировании обладают лишь клетки грызунов (преимущественно мышей); в отношении МСК человека аналогичных сведений нет.

Тем не менее данную вероятность не следует сбрасывать со счетов при планировании клинических исследований на пациентах, принимая все необходимые меры по исключению как уже существующего опухолевого процесса, так и возможности его инициации. Подтверждением участия МСК в опухолевом росте можно считать работы D. Worthley и соавт., обнаруживших содержащие Y-хромосому ОАФ в ткани рака желудка у женщины после трансплантации мужского костного мозга [143], и других авторов, показавших присутствие среди клеток остеосаркомы элементов донорского происхождения через 17 лет после проведенной трансплантации [144].

Бесклеточные «клеточные» продукты: новый арсенал терапевтических средств

Изначально предполагалось, что в силу своих способностей дифференцироваться в клетки различных органов и тканей МСК непосредственно участвуют в процессах репаративной регенерации, замещая собой поврежденные клетки и восполняя тканевые дефекты. Однако последующие исследования показали, что при системном (внутривенном) введении ткани-мишени достигают лишь единичные МСК, да и при локальном введении они, как правило, задерживаются ненадолго [121]. Сегодня все больше исследователей сходятся во мнении, что эффекты МСК достигаются благодаря иным механизмам, в том числе так называемой паракринной регуляции [145, 146].

Большинство клеток, включая МСК-ТПК, способны синтезировать и секретировать в окружающее пространство целую плеяду биологически активных соединений и структур: цитокинов, гормонов, факторов роста, пептидов, микрочастиц, равно как и различных компонентов внеклеточного матрикса. Каждое из них несет определенный сигнал, способный либо инициировать болезнь, либо, наоборот, регулировать регенерацию. И все они могут быть объединены под одним общим термином – «секретом» [147]. Причем и секретом в целом, и каждый из его компонентов рассматривается сегодня как потенциальный терапевтический агент для регенеративной медицины [148].

В отличие от терапевтических продуктов, содержащих живые клетки, секретом бесклеточен и теоретически должен обладать меньшим риском в случае применения. В наиболее типичном случае секретом в виде среды, кондициониро-

ванной несколькими десятками миллионов МСК, представляет собой практически готовый терапевтический продукт [149, 150]. Уже достаточное количество публикаций свидетельствует о возможной применимости секрета МСК как иммуномодулирующего, противовоспалительного, антиапоптотического и нейропротективного агента (см. ниже). Перечень и свойства ключевых растворимых составляющих секрета МСК приведены в табл. 3. Большинство из них обладают выраженным ангиогенным (VEGF, HGF, FGF, IL-6, MCP-1), антиапоптотическим (VEGF, HGF, FGF, GM-CSF, IL-6), иммуномодулирующим (HGF, IL-6) или нейропротекторным (BDNF, NGF, GDNF) эффектом, причем некоторые могут регулировать сразу несколько звеньев регуляции [151].

Еще одним компонентом клеточного секрета являются так называемые экстрацеллюлярные (внеклеточные) везикулы (ЭВ). Впервые эти образования были описаны в 1983 г. как один из продуктов секреции ретикулоцитов [151]. Впоследствии выяснилось, что ЭВ продуцируются и другими типами клеток: Т- и В-лимфоцитами, дендритными клетками, тромбоцитами, эпителиальными и эндотелиальными клетками и т.д., включая ЭСК и МСК [152]. Присутствие ЭВ показано в различных биологических жидкостях, таких как плазма крови, грудное молоко, спинномозговая, внутрисуставная и амниотическая жидкости, асцит и т.п. [146]. Впоследствии было установлено, что ЭВ играют не последнюю роль в межклеточных взаимодействиях, участвуя в регуляции иммунных реакций, системы свертывания крови, воспаления и ангиогенеза, т.е. принимают участие как в физиологических, так и в патологических звеньях регуляции гомеостаза. Основными представителями ЭВ являются различающиеся по размерам и механизмам формирования экзосомы, микровезикулы и апоптотические тельца.

Экзосомы. Эти самые мелкие (40–100 нм) представители класса ЭВ образуются в результате экзоцитоза (отсюда их название) компонентов мультивезикулярных телец. Считается, что экзосомы могут выступать в качестве контейнеров для доставки к клеткам-мишеням различных биологически активных молекул: белков, липидов и нуклеиновых кислот [153]. Двухслойная структура мембраны экзосом позволяет им путешествовать на значительные расстояния, не подвергаясь дегенерации, и передавать содержащуюся в них информацию путем рецепторного взаимодействия, адгезии, эндоцитоза или путем встраивания в мембрану клетки-реципиента.

Микровезикулы (МВ). Основной механизм образования МВ – отшнуровка выпячиваний наружной клеточной мембраны [145, 146]. При размере 100–1000 нм МВ являются транспортерами целого ряда компонентов, имеющих отношение как к наружной мембране клетки (клеточные рецепторы), так и к ее внутреннему содержимому (белки, липиды, мРНК и микроРНК) [154], а их взаимодействие с клеткой-мишенью происходит с участием мембранных рецепторов.

Апоптотические тельца (АТ). Как следует из названия, АТ образуются в результате апоптоза и гибели клетки [151, 155]. Это уже достаточно крупные образования раз-

мером от 1 до 5 мкм (размер среднего тромбоцита). Что же касается их состава и возможной биологической роли, об этом пока мало известно.

Примечательно, что терапевтический потенциал внеклеточных везикул в последние годы исследуется не менее активно, чем свойства самих МСК. Многочисленные работы уже подтверждают эффективность МВ при экспериментальных поражениях почек [156–159], печени [160–162], сердечно-сосудистой системы [163–165] и в моделях неврологических заболеваний [166–170].

Таким образом, продукты секреции МСК, включая ЭВ, могут представлять не меньший интерес, чем сами МСК. Об этом свидетельствует не только возрастающее число публикаций, но и появление (пока единичных) клинических исследований по их применению. При этом некоторые авторы рассматривают секретом МСК как более выгодный терапевтический продукт в силу относительной простоты и низкой стоимости получения, хорошей сохранности входящих в него компонентов при хранении, возможности более стро-

гого контроля качества при производстве, а также отсутствия потенциальных рисков, связанных с использованием целых клеток [145].

Заключение

Успехи, достигнутые в изучении биологии МСК человека *in vitro* и на экспериментальных моделях *in vivo*, не могли не привлечь к себе внимание практических врачей. Количество клинических исследований, официально объявляемых в разных странах мира, неуклонно возрастает, равно как и число отчетов, свидетельствующих об эффективности клеточной терапии при различных патологических состояниях. Гораздо реже на страницах научных и медицинских изданий можно встретить сообщения об осложнениях или побочных эффектах применения клеточных технологий. И то, и другое указывает на необходимость дальнейших фундаментальных и прикладных исследований в этой относительно молодой области.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Романов Юрий Аскольдович – кандидат медицинских наук, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник научно-практической лаборатории стволовых клеток человека ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, директор по научным исследованиям Банка пуповинной крови «КриоЦентр», Москва
E-mail: romanov@cryocenter.ru

Романов Андрей Юрьевич – клинический ординатор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва
E-mail: romanov1553@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Романов Ю.А., Романов А.Ю. Ткани перинатального происхождения – уникальный источник клеток для регенеративной медицины. Ч. I. Пуповинная кровь // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6, № 2. С. 64–77.
2. Romanov Y.A., Svintsitskaya V.A., Smirnov V.N. Searching for alternative sources of postnatal human mesenchymal stem cells: candidate MSC-like cells from umbilical cord // Stem Cells. 2003. Vol. 21, N 1. P. 105–110.
3. Covas D.T., Siufi J.L.C., Silva A.R.L., Orellana M.D. Isolation and culture of umbilical vein mesenchymal stem cells // Braz. J. Med. Biol. Res. = Rev Bras Pesqui medicas e Biol. 2003. Vol. 36, N 9. P. 1179–1183.
4. Friedenstein A.J., Chailakhjan R.K., Lalykina K.S. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells // Cell Tissue Kinet. 1970. Vol. 3, N 4. P. 393–403.
5. Kuznetsov S.A., Friedenstein A.J., Robey P.G. Factors required for bone marrow stromal fibroblast colony formation in vitro // Br. J. Haematol. 1997. Vol. 97, N 3. P. 561–570.
6. Caplan A.I. Mesenchymal stem cells // J. Orthop. Res. 1991. Vol. 9, N 5. P. 641–650.
7. Gronthos S., Franklin D.M., Leddy H.A., Robey P.G. et al. Surface protein characterization of human adipose tissue-derived stromal cells // J. Cell. Physiol. 2001. Vol. 189, N 1. P. 54–63.
8. Igura K., Zhang X., Takahashi K., Mitsuru A. et al. Isolation and characterization of mesenchymal progenitor cells from chorionic villi of human placenta // Cytotherapy. 2004. Vol. 6, N 6. P. 543–553.
9. Tsai M.-S., Lee J.-L., Chang Y.-J., Hwang S.-M. Isolation of human multipotent mesenchymal stem cells from second-trimester amniotic fluid using a novel two-stage culture protocol // Hum. Reprod. 2004. Vol. 19, N 6. P. 1450–1456.
10. Zvaifler N.J., Marinova-Mutafchieva L., Adams G., Edwards C.J. et al. Mesenchymal precursor cells in the blood of normal individuals // Arthritis Res. 2000. Vol. 2, N 6. P. 477–488.
11. Campagnoli C., Roberts I.A., Kumar S., Bennett P.R. et al. Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver, and bone marrow // Blood. 2001. Vol. 98, N 8. P. 2396–2402.
12. Kalaszczynska I., Ferdyn K. Wharton's jelly derived mesenchymal stem cells: future of regenerative medicine? Recent findings and clinical significance // Biomed. Res. Int. 2015. Vol. 2015. Article ID 430847.
13. Horwitz E.M., Le Blanc K., Dominici M., Mueller I. et al. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement // Cytotherapy. 2005. Vol. 7, N 5. P. 393–395.
14. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I. et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement // Cytotherapy. 2006. Vol. 8, N 4. P. 315–317.
15. Ding D.-C., Chang Y.-H., Shyu W.-C., Lin S.-Z. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: a new era for stem cell therapy // Cell Transplant. 2015. Vol. 24, N 3. P. 339–347.

16. Романов Ю.А., Балашова Е.Е., Волгина Н.Е., Кабаева Н.В. и др. Оптимизированный протокол выделения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток пупочного канатика человека // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2015. № 3. С. 174–180.
17. Batsali A.K., Kastrinaki M.-C., Papadaki H.A., Pontikoglou C. Mesenchymal stem cells derived from Wharton's Jelly of the umbilical cord: biological properties and emerging clinical applications // *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 2013. Vol. 8, N 2. P. 144–155.
18. Wang H.-S., Hung S.-C., Peng S.-T., Huang C.-C. et al. Mesenchymal stem cells in the Wharton's jelly of the human umbilical cord // *Stem Cells*. 2004. Vol. 22, N 7. P. 1330–1337.
19. Karahuseyinoglu S., Cinar O., Kilic E., Kara F. et al. Biology of stem cells in human umbilical cord stroma: in situ and in vitro surveys // *Stem Cells*. 2007. Vol. 25, N 2. P. 319–331.
20. Huang Y.-C., Parolini O., La Rocca G., Deng L. Umbilical cord versus bone marrow-derived mesenchymal stromal cells // *Stem Cells Dev.* 2012. Vol. 21, N 15. P. 2900–2903.
21. Chen M.-Y., Lie P.-C., Li Z.-L., Wei X. Endothelial differentiation of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells in comparison with bone marrow-derived mesenchymal stem cells // *Exp. Hematol.* 2009. Vol. 37, N 5. P. 629–640.
22. Wu K.H., Zhou B., Lu S.H., Feng B. et al. In vitro and in vivo differentiation of human umbilical cord derived stem cells into endothelial cells // *J. Cell. Biochem.* 2007. Vol. 100, N 3. P. 608–616.
23. Conconi M.T., Burra P., Di Liddo R., Calore C. et al. CD105(+) cells from Wharton's jelly show in vitro and in vivo myogenic differentiative potential // *Int. J. Mol. Med.* 2006. Vol. 18, N 6. P. 1089–1096.
24. Pereira W.C., Khushnooma I., Madkaikar M., Ghosh K. Reproducible methodology for the isolation of mesenchymal stem cells from human umbilical cord and its potential for cardiomyocyte generation // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2008. Vol. 2, N 7. P. 394–399.
25. Mitchell K.E., Weiss M.L., Mitchell B.M., Martin P. et al. Matrix cells from Wharton's jelly form neurons and glia // *Stem Cells*. 2003. Vol. 21, N 1. P. 50–60.
26. Ma L., Feng X., Cui B., Law F. et al. Human umbilical cord Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells differentiation into nerve-like cells // *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2005. Vol. 118, N 23. P. 1987–1993.
27. Fu Y.-S., Cheng Y.-C., Lin M.-Y.A., Cheng H. et al. Conversion of human umbilical cord mesenchymal stem cells in Wharton's jelly to dopaminergic neurons in vitro: potential therapeutic application for Parkinsonism // *Stem Cells*. 2006. Vol. 24, N 1. P. 115–124.
28. Nekanti U., Rao V.B., Bahirvani A.G., Jan M. et al. Long-term expansion and pluripotent marker array analysis of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells // *Stem Cells Dev.* 2010. Vol. 19, N 1. P. 117–130.
29. Anzalone R., Lo Iacono M., Corrao S., Magno F. et al. New emerging potentials for human Wharton's jelly mesenchymal stem cells: immunological features and hepatocyte-like differentiative capacity // *Stem Cells Dev.* 2010. Vol. 19, N 4. P. 423–438.
30. Campard D., Lysy P.A., Najimi M., Sokal E.M. Native umbilical cord matrix stem cells express hepatic markers and differentiate into hepatocyte-like cells // *Gastroenterology*. 2008. Vol. 134, N 3. P. 833–848.
31. Wu L.-F., Wang N.-N., Liu Y.-S., Wei X. Differentiation of Wharton's jelly primitive stromal cells into insulin-producing cells in comparison with bone marrow mesenchymal stem cells // *Tissue Eng. Part A*. 2009. Vol. 15, N 10. P. 2865–2873.
32. Chao K.C., Chao K.F., Fu Y.S., Liu S.H. Islet-like clusters derived from mesenchymal stem cells in Wharton's Jelly of the human umbilical cord for transplantation to control type 1 diabetes // *PLoS One*. 2008. Vol. 3, N 1. Article ID e1451.
33. Anzalone R., Lo Iacono M., Loria T., Di Stefano A. et al. Wharton's jelly mesenchymal stem cells as candidates for beta cells regeneration: extending the differentiative and immunomodulatory benefits of adult mesenchymal stem cells for the treatment of type 1 diabetes // *Stem Cell Rev.* 2011. Vol. 7, N 2. P. 342–363.
34. Deuse T., Stubbendorff M., Tang-Quan K., Phillips N. et al. Immunogenicity and immunomodulatory properties of umbilical cord lining mesenchymal stem cells // *Cell Transplant.* 2011. Vol. 20, N 5. P. 655–667.
35. Zhou C., Yang B., Tian Y., Jiao H. et al. Immunomodulatory effect of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on lymphocytes // *Cell. Immunol.* 2011. Vol. 272, N 1. P. 33–38.
36. Yoo K.H., Jang I.K., Lee M.W., Kim H.E. et al. Comparison of immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells derived from adult human tissues // *Cell. Immunol.* 2009. Vol. 259, N 2. P. 150–156.
37. Chen K., Wang D., Du W.T., Han Z.-B. et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells hUC-MSCs exert immunosuppressive activities through a PGE2-dependent mechanism // *Clin. Immunol.* 2010. Vol. 135, N 3. P. 448–458.
38. Najar M., Raicevic G., Boufker H.I., Fayyad Kazan H. et al. Mesenchymal stromal cells use PGE2 to modulate activation and proliferation of lymphocyte subsets: Combined comparison of adipose tissue, Wharton's Jelly and bone marrow sources // *Cell. Immunol.* 2010. Vol. 264, N 2. P. 171–179.
39. Che N., Li X., Zhou S., Liu R. et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells suppress B-cell proliferation and differentiation // *Cell Immunol.* 2012. Vol. 274, N 1–2. P. 46–53.
40. Ennis J., Gotherstrom C., Le Blanc K., Davies J.E. In vitro immunologic properties of human umbilical cord perivascular cells // *Cytotherapy*. 2008. Vol. 10, N 2. P. 174–181.
41. Valencic E., Piscianz E., Andolina M., Ventura A. et al. The immunosuppressive effect of Wharton's jelly stromal cells depends on the timing of their licensing and on lymphocyte activation // *Cytotherapy*. 2010. Vol. 12, N 2. P. 154–160.
42. Yoon J.H., Roh E.Y., Shin S., Jung N.H. et al. Comparison of explant-derived and enzymatic digestion-derived MSCs and the growth factors from Wharton's jelly // *Biomed. Res. Int.* 2013. Vol. 2013. Article ID 428726.
43. Nekanti U., Mohanty L., Venugopal P., Balasubramanian S. et al. Optimization and scale-up of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells for clinical applications // *Stem Cell Res.* 2010. Vol. 5, N 3. P. 244–254.
44. Tong C.K., Vellasamy S., Tan B.C., Abdullah M. et al. Generation of mesenchymal stem cell from human umbilical cord tissue using a combination enzymatic and mechanical disassociation method // *Cell Biol. Int.* 2011. Vol. 35, N 3. P. 221–226.
45. Rachakatla R.S., Marini F., Weiss M.L., Tamura M. et al. Development of human umbilical cord matrix stem cell-based gene therapy for experimental lung tumors // *Cancer Gene Ther.* 2007. Vol. 14, N 10. P. 828–835.
46. Kim D.-W., Staples M., Shinozuka K., Pantcheva P. et al. Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: phenotypic characterization and optimizing their therapeutic potential for clinical applications // *Int. J. Mol. Sci.* 2013. Vol. 14, N 6. P. 11 692–11 712.
47. Fong C.-Y., Chak L.-L., Biswas A., Tan J.-H. et al. Human Wharton's jelly stem cells have unique transcriptome profiles compared to human embryonic stem cells and other mesenchymal stem cells // *Stem Cell Rev.* 2011. Vol. 7, N 1. P. 1–16.

48. Marofi F., Vahedi G., Biglari A., Esmaeilzadeh A. et al. Mesenchymal stromal/stem cells: a new era in the cell-based targeted gene therapy of cancer // *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. Article ID 1770.
49. Fong C.-Y., Biswas A., Subramanian A., Srinivasan A. et al. Human keloid cell characterization and inhibition of growth with human Wharton's jelly stem cell extracts // *J. Cell. Biochem.* 2014. Vol. 115, N 5. P. 826–838.
50. Lin H.D., Fong C.Y., Biswas A., Choolani M. et al. Human Wharton's jelly stem cells, its conditioned medium and cell-free lysate inhibit the growth of human lymphoma cells // *Stem Cell Rev.* 2014. Vol. 10, N 4. P. 573–586.
51. Wu S., Ju G.-Q., Du T., Zhu Y.-J. et al. Microvesicles derived from human umbilical cord Wharton's jelly mesenchymal stem cells attenuate bladder tumor cell growth in vitro and in vivo // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N 4. Article ID e61366.
52. Gauthaman K., Yee F.C., Cheyyatraivendran S., Biswas A. et al. Human umbilical cord Wharton's jelly stem cell (hWJSC) extracts inhibit cancer cell growth in vitro // *J. Cell. Biochem.* 2012. Vol. 113, N 6. P. 2027–2039.
53. Ayuzawa R., Doi C., Rachakatla R.S., Pyle M.M. et al. Naive human umbilical cord matrix derived stem cells significantly attenuate growth of human breast cancer cells in vitro and in vivo // *Cancer Lett.* 2009. Vol. 280, N 1. P. 31–37.
54. Gauthaman K., Fong C.-Y., Arularasu S., Subramanian A. et al. Human Wharton's jelly stem cell conditioned medium and cell-free lysate inhibit human osteosarcoma and mammary carcinoma cell growth in vitro and in xenograft mice // *J. Cell. Biochem.* 2013. Vol. 114, N 2. P. 366–377.
55. Matsuzuka T., Rachakatla R.S., Doi C., Maurya D.K. et al. Human umbilical cord matrix-derived stem cells expressing interferon-beta gene significantly attenuate bronchioloalveolar carcinoma xenografts in SCID mice // *Lung Cancer.* 2010. Vol. 70, N 1. P. 28–36.
56. Doi C., Maurya D.K., Pyle M.M., Troyer D. et al. Cytotherapy with naive rat umbilical cord matrix stem cells significantly attenuates growth of murine pancreatic cancer cells and increases survival in syngeneic mice // *Cytotherapy.* 2010. Vol. 12, N 3. P. 408–417.
57. Wang M., Yang Y., Yang D., Luo F. et al. The immunomodulatory activity of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in vitro // *Immunology.* 2009. Vol. 126, N 2. P. 220–232.
58. Weiss M.L., Anderson C., Medicetty S., Seshareddy K.B. et al. Immune properties of human umbilical cord Wharton's jelly-derived cells // *Stem Cells.* 2008. Vol. 26, N 11. P. 2865–2874.
59. Huang X.-P., Sun Z., Miyagi Y., McDonald Kinkaid H. et al. Differentiation of allogeneic mesenchymal stem cells induces immunogenicity and limits their long-term benefits for myocardial repair // *Circulation.* 2010. Vol. 122, N 23. P. 2419–2429.
60. Berglund A.K., Fortier L.A., Antczak D.F., Schnabel L.V. Immuno-privileged no more: measuring the immunogenicity of allogeneic adult mesenchymal stem cells // *Stem Cell Res. Ther.* 2017. Vol. 8, N 1. P. 288.
61. Arutyunyan I., Elchaninov A., Fatkhudinov T., Makarov A. et al. Elimination of allogeneic multipotent stromal cells by host macrophages in different models of regeneration // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015. Vol. 8, N 5. P. 4469–4480.
62. Arutyunyan I., Fatkhudinov T., Kananykhina E., Usman N. et al. Role of VEGF-A in angiogenesis promoted by umbilical cord-derived mesenchymal stromal/stem cells: in vitro study // *Stem Cell Res Ther.* 2016. Vol. 7. P. 46.
63. Svirshchevskaya E.V., Poltavtseva R.A., Beletskii I.P., Selezneva I.I. et al. Interaction of lymphocytes with mesenchymal stem cells // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016. Vol. 161, N 4. P. 571–579.
64. Yarygin K.N., Lupatov A.Y., Sukhikh G.T. Modulation of immune responses by mesenchymal stromal cells // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016. Vol. 161, N 4. P. 561–565.
65. Svirshchevskaya E.V., Poltavtseva R.A., Beletskii I.P., Selezneva I.I. et al. Antiproliferative effects of mesenchymal stem cells and epithelial cells on lymphocytes // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016. Vol. 161, N 4. P. 518–522.
66. Arutyunyan I.V., Kananykhina E.Y., Fatkhudinov T.K., El'chaninov A.V. et al. Angiogenic potential of multipotent stromal cells from the umbilical cord: an in vitro study // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016. Vol. 161, N 1. P. 141–149.
67. Plotnikov E.Y., Pulkova N.V., Pevzner I.B., Zorova L.D. et al. Inflammatory pre-conditioning of mesenchymal multipotent stromal cells improves their immunomodulatory potency in acute pyelonephritis in rats // *Cytotherapy.* 2013. Vol. 15, N 6. P. 679–689.
68. Bobkova N. V., Poltavtseva R.A., Samokhin A.N., Sukhikh G.T. Therapeutic effect of mesenchymal multipotent stromal cells on memory in animals with Alzheimer-type neurodegeneration // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013. Vol. 156, N 1. P. 119–121.
69. Fatkhudinov T.K., Bol'shakova G.B., Goldshtein D.V., Sukhikh G.T. Mechanisms of therapeutic activity of multipotent cells in heart diseases // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014. Vol. 156, N 4. P. 535–543.
70. Silachev D.N., Plotnikov E.Y., Babenko V.A., Danilina T.I. et al. Intra-arterial administration of multipotent mesenchymal stromal cells promotes functional recovery of the brain after traumatic brain injury // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015. Vol. 159, N 4. P. 528–533.
71. Danilina T.I., Silachev D.N., Pevzner I.B., Gulyaev M.V. et al. The influence of proinflammatory factors on the neuroprotective efficiency of multipotent mesenchymal stromal cells in traumatic brain injury // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017. Vol. 163, N 4. P. 528–534.
72. Can A., Celikkan F.T., Cinar O. Umbilical cord mesenchymal stromal cell transplantations: a systemic analysis of clinical trials // *Cytotherapy.* 2017. Vol. 19, N 12. P. 1351–1382.
73. Macmillan M.L., Blazar B.R., DeFor T.E., Wagner J.E. Transplantation of ex-vivo culture-expanded parental haploidentical mesenchymal stem cells to promote engraftment in pediatric recipients of unrelated donor umbilical cord blood: results of a phase I–II clinical trial // *Bone Marrow Transplant.* 2009. Vol. 43, N 6. P. 447–454.
74. Resnick I., Stepensky P., Elkin G., Barkatz C. et al. MSC for the improvement of hematopoietic engraftment // *Bone Marrow Transplant.* 2010. Vol. 45, N 3. P. 605–606.
75. Chao Y.-H., Tsai C., Peng C.-T., Wu H.-P. et al. Cotransplantation of umbilical cord MSCs to enhance engraftment of hematopoietic stem cells in patients with severe aplastic anemia // *Bone Marrow Transplant.* 2011. Vol. 46, N 10. P. 1391–1392.
76. Wang H., Wang Z., Zheng X., Ding L. et al. Hematopoietic stem cell transplantation with umbilical cord multipotent stromal cell infusion for the treatment of aplastic anemia – a single-center experience // *Cytotherapy.* 2013. Vol. 15, N 9. P. 1118–1125.
77. Li X.-H., Gao C.-J., Da W.-M., Cao Y.-B. et al. Reduced intensity conditioning, combined transplantation of haploidentical hematopoietic stem cells and mesenchymal stem cells in patients with severe aplastic anemia // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N 3. Article ID e89666.
78. Wang Z., Zheng X., Yan H., Li D. et al. Good outcome of haploidentical hematopoietic SCT as a salvage therapy in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia // *Bone Marrow Transplant.* 2014. Vol. 49, N 12. P. 1481–1485.
79. Wu Y., Cao Y., Li X., Xu L. et al. Cotransplantation of haploidentical hematopoietic and umbilical cord mesenchymal stem cells for severe

aplastic anemia: successful engraftment and mild GVHD // *Stem Cell Res.* 2014. Vol. 12, N 1. P. 132–138.

80. Wang X., Yin X., Sun W., Bai J. et al. Intravenous infusion umbilical cord-derived mesenchymal stem cell in primary immune thrombocytopenia: a two-year follow-up // *Exp. Ther. Med.* 2017. Vol. 13, N 5. P. 2255–2258.

81. Wu Y., Wang Z., Cao Y., Xu L. et al. Cotransplantation of haploidentical hematopoietic and umbilical cord mesenchymal stem cells with a myeloablative regimen for refractory/relapsed hematologic malignancy // *Ann. Hematol.* 2013. Vol. 92, N 12. P. 1675–1684.

82. Zhu L., Wang Z., Zheng X., Ding L. et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplant with umbilical cord-derived multipotent mesenchymal cell infusion for the treatment of high-risk acute leukemia in children // *Leuk. Lymphoma.* 2015. Vol. 56, N 5. P. 1346–1352.

83. Gao L., Zhang Y., Hu B., Liu J. et al. Phase II multicenter, randomized, double-blind controlled study of efficacy and safety of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells in the prophylaxis of chronic graft-versus-host disease after HLA-haploidentical stem-cell transplantation // *J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 34, N 24. P. 2843–2850.

84. Chen L., Xi H., Huang H., Zhang F. et al. Multiple cell transplantation based on an intraparenchymal approach for patients with chronic phase stroke // *Cell Transplant.* 2013. Vol. 22, suppl. 1. P. S83–S91.

85. Jiang Y., Zhu W., Zhu J., Wu L. et al. Feasibility of delivering mesenchymal stem cells via catheter to the proximal end of the lesion artery in patients with stroke in the territory of the middle cerebral artery // *Cell Transplant.* 2013. Vol. 22, N 12. P. 2291–2298.

86. Liang J., Zhang H., Hua B., Wang H. et al. Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in treatment of multiple sclerosis // *Mult. Scler.* 2009. Vol. 15, N 5. P. 644–646.

87. Hou Z., Liu Y., Mao X.-H., Wei C. et al. Transplantation of umbilical cord and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a patient with relapsing-remitting multiple sclerosis // *Cell Adhes. Migr.* 2013. Vol. 7, N 5. P. 404–407.

88. Li J.-F., Zhang D.-J., Geng T., Chen L. et al. The potential of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells as a novel cellular therapy for multiple sclerosis // *Cell Transplant.* 2014. Vol. 23, suppl. 1. P. S113–S122.

89. Liu J., Han D., Wang Z., Xue M. et al. Clinical analysis of the treatment of spinal cord injury with umbilical cord mesenchymal stem cells // *Cytotherapy.* 2013. Vol. 15, N 2. P. 185–191.

90. Cheng H., Liu X., Hua R., Dai G. et al. Clinical observation of umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in treatment for sequelae of thoracolumbar spinal cord injury // *J. Transl. Med.* 2014. Vol. 12. P. 253.

91. Hua R., Li P., Wang X., Yang J. et al. Evaluation of somatosensory evoked potential and pain rating index in a patient with spinal cord injury accepted cell therapy // *Pain Physician.* 2016. Vol. 19, N 4. P. E659–E666.

92. Wang S., Cheng H., Dai G., Wang X. et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation significantly improves neurological function in patients with sequelae of traumatic brain injury // *Brain Res.* 2013. Vol. 1532. P. 76–84.

93. Wang X., Hu H., Hua R., Yang J. et al. Effect of umbilical cord mesenchymal stromal cells on motor functions of identical twins with cerebral palsy: pilot study on the correlation of efficacy and hereditary factors // *Cytotherapy.* 2015. Vol. 17, N 2. P. 224–231.

94. Xie B., Gu P., Wang W., Dong C. et al. Therapeutic effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation on hypoxic ischemic encephalopathy // *Am. J. Transl. Res.* 2016. Vol. 8, N 7. P. 3241–3250.

95. He Y., Jin X., Wang J., Meng M. et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation for treating elderly vascular dementia // *Cell Tissue Bank.* 2017. Vol. 18, N 1. P. 53–59.

96. Cao Y., Zhang P.-Y. Regenerative medicine in cardiovascular diseases – an update // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017. Vol. 21, N 6. P. 1335–1340.

97. Ward M.R., Abadeh A., Connelly K.A. Concise review: rational use of mesenchymal stem cells in the treatment of ischemic heart disease // *Stem Cells Transl. Med.* 2018 Apr 18.

98. Witman N., Sahara M. Cardiac progenitor cells in basic biology and regenerative medicine // *Stem Cells Int.* 2018. Vol. 2018. Article ID 8283648.

99. Leong Y.Y., Ng W.H., Ellison-Hughes G.M., Tan J.J. Cardiac stem cells for myocardial regeneration: they are not alone // *Front. Cardiovasc. Med.* 2017. Vol. 4. P. 47.

100. Bilal M., Haseeb A., Sher Khan M.A. Intracoronary infusion of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: a novel treatment in patients of acute myocardial infarction // *J. Pak. Med. Assoc.* 2015. Vol. 65, N 12. P. 1369.

101. Fang Z., Yin X., Wang J., Tian N. et al. Functional characterization of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for treatment of systolic heart failure // *Exp. Ther. Med.* 2016. Vol. 12, N 5. P. 3328–3332.

102. Gao L.R., Chen Y., Zhang N.K., Yang X.L. et al. Intracoronary infusion of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells in acute myocardial infarction: double-blind, randomized controlled trial // *BMC Med.* 2015. Vol. 13. P. 162.

103. Li X., Hu Y., Guo Y., Chen Y. et al. Safety and efficacy of intracoronary human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell treatment for very old patients with coronary chronic total occlusion // *Curr. Pharm. Des.* 2015. Vol. 21, N 11. P. 1426–1432.

104. Musialek P., Mazurek A., Jarocha D., Tekieli L. et al. Myocardial regeneration strategy using Wharton's jelly mesenchymal stem cells as an off-the-shelf "unlimited" therapeutic agent: results from the Acute Myocardial Infarction First-in-Man Study // *Adv. Interv. Cardiol.* 2015. Vol. 11, N 2. P. 100–107.

105. Zhao X.F., Xu Y., Zhu Z.Y., Gao C.Y. et al. Clinical observation of umbilical cord mesenchymal stem cell treatment of severe systolic heart failure // *Genet. Mol. Res.* 2015. Vol. 14, N 2. P. 3010–3017.

106. Can A., Ulus A.T., Cinar O., Topal Celikkan F. et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cell Transplantation in Myocardial Ischemia (HUC-HEART Trial). A study protocol of a phase 1/2, controlled and randomized trial in combination with coronary artery bypass grafting // *Stem Cell Rev.* 2015. Vol. 11, N 5. P. 752–760.

107. Can A., Ulus A., Topal Celikkan F. et al. Preliminary Results of the Human Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cell (HUC-MSC) Transplantation in Myocardial Ischemia (HUC-HEART Trial), ISSCR 2017, ISSCR, HSCI. Boston, 2017. P. 327–328.

108. Tuma J., Carrasco A., Castillo J., Cruz C. et al. RESCUE-HF Trial: retrograde delivery of allogeneic umbilical cord lining subepithelial cells in patients with heart failure // *Cell Transplant.* 2016. Vol. 25, N 9. P. 1713–1721.

109. Zhang Z., Lin H., Shi M., Xu R. et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. Vol. 27, suppl. 2. P. 112–120.

110. Xue H.-L., Zeng W.-Z., Wu X.-L., Jiang M.-D. et al. Clinical therapeutic effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells

transplantation in the treatment of end-stage liver disease // *Transplant Proc.* 2015. Vol. 47, N 2. P. 412–418.

111. Liang J., Zhang H., Zhao C., Wang D. et al. Effects of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of liver cirrhosis caused by autoimmune diseases // *Int. J. Rheum Dis.* 2017. Vol. 20, N 9. P. 1219–1226.

112. Shi M., Zhang Z., Xu R., Lin H. et al. Human mesenchymal stem cell transfusion is safe and improves liver function in acute-on-chronic liver failure patients // *Stem Cells Transl. Med.* 2012. Vol. 1, N 10. P. 725–731.

113. Li Y.-H., Xu Y., Wu H.-M., Yang J. et al. Umbilical Cord-Derived Mesenchymal stem cell transplantation in hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure treated with plasma exchange and entecavir: a 24-month prospective study // *Stem Cell Rev.* 2016. Vol. 12, N 6. P. 645–653.

114. Liu X., Zheng P., Wang X., Dai G. et al. A preliminary evaluation of efficacy and safety of Wharton's jelly mesenchymal stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus // *Stem Cell Res. Ther.* 2014. Vol. 5, N 2. P. 57.

115. Chen P., Huang Q., Xu X.J., Shao Z.L. et al. The effect of liraglutide in combination with human umbilical cord mesenchymal stem cells treatment on glucose metabolism and β cell function in type 2 diabetes mellitus // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2016. Vol. 55, N 5. P. 349–354.

116. Qin H.-L., Zhu X.-H., Zhang B., Zhou L. et al. Clinical evaluation of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation after angioplasty for diabetic foot // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2016. Vol. 124, N 8. P. 497–503.

117. Li P., Cui K., Zhang B., Wang Z. et al. Transplantation of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for the treatment of Becker muscular dystrophy in affected pedigree members // *Int. J. Mol. Med.* 2015. Vol. 35, N 4. P. 1051–1057.

118. Qu Z., Mi S., Fang G. [Clinical study on treatment of bone non-union with MSCs derived from human umbilical cord] // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2009. Vol. 23, N 3. P. 345–347.

119. Qu Z., Fang G., Cui Z., Liu Y. Cell therapy for bone nonunion: a retrospective study // *Minerva Med.* 2015. Vol. 106, N 6. P. 315–321.

120. Cai J., Wu Z., Huang L., Chen J. et al. Cotransplantation of bone marrow mononuclear cells and umbilical cord mesenchymal stem cells in avascular necrosis of the femoral head // *Transplant. Proc.* 2014. Vol. 46, N 1. P. 151–155.

121. Ghaderi A., Abtahi S. Mesenchymal stem cells: miraculous healers or dormant killers? // *Stem Cell Rev.* 2018 May 26.

122. Elzaouk L., Moelling K., Pavlovic J. Anti-tumor activity of mesenchymal stem cells producing IL-12 in a mouse melanoma model // *Exp. Dermatol.* 2006. Vol. 15, N 11. P. 865–874.

123. Khakoo A.Y., Pati S., Anderson S.A., Reid W. et al. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi's sarcoma // *J. Exp. Med.* 2006. Vol. 203, N 5. P. 1235–1247.

124. Karnoub A.E., Dash A.B., Vo A.P., Sullivan A. et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis // *Nature.* 2007. Vol. 449, N 7162. P. 557–563.

125. Ridge S.M., Sullivan F.J., Glynn S.A. Mesenchymal stem cells: key players in cancer progression // *Mol. Cancer.* 2017. Vol. 16, N 1. P. 31.

126. Kidd S., Spaeth E., Dembinski J.L., Dietrich M. et al. Direct evidence of mesenchymal stem cell tropism for tumor and wounding microenvironments using in vivo bioluminescent imaging // *Stem Cells.* 2009. Vol. 27, N 10. P. 2614–2623.

127. Quante M., Tu S.P., Tomita H., Gonda T. et al. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth // *Cancer Cell.* 2011. Vol. 19, N 2. P. 257–272.

128. Spaeth E., Klopp A., Dembinski J., Andreeff M. et al. Inflammation and tumor microenvironments: defining the migratory itinerary of mesenchymal stem cells // *Gene Ther.* 2008. Vol. 15, N 10. P. 730–738.

129. Bartosh T.J., Ullah M., Zeitouni S., Beaver J. et al. Cancer cells enter dormancy after cannibalizing mesenchymal stem/stromal cells (MSCs) // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2016. Vol. 113, N 42. P. E6447–E6456.

130. Shi Y., Du L., Lin L., Wang Y. Tumour-associated mesenchymal stem/stromal cells: emerging therapeutic targets // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2017. Vol. 16, N 1. P. 35–52.

131. Wang Y., Liu J., Jiang Q., Deng J. et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cell-secreted CXCL1 and CXCL8 facilitate breast tumor growth by promoting angiogenesis // *Stem Cells.* 2017. Vol. 35, N 9. P. 2060–2070.

132. Zhou X.-M., Wang D., He H.-L., Tang J. et al. Bone marrow derived mesenchymal stem cells involve in the lymphangiogenesis of lung cancer and jinfukang inhibits the involvement in vivo // *J. Cancer.* 2017. Vol. 8, N 10. P. 1786–1794.

133. Huang W.-H., Chang M.-C., Tsai K.-S., Hung M.-C. et al. Mesenchymal stem cells promote growth and angiogenesis of tumors in mice // *Oncogene.* 2013. Vol. 32, N 37. P. 4343–4354.

134. Beckermann B.M., Kallifatidis G., Groth A., Frommhold D. et al. VEGF expression by mesenchymal stem cells contributes to angiogenesis in pancreatic carcinoma // *Br. J. Cancer.* 2008. Vol. 99, N 4. P. 622–631.

135. Maffey A., Storini C., Diceglie C., Martelli C. et al. Mesenchymal stem cells from tumor microenvironment favour breast cancer stem cell proliferation, cancerogenic and metastatic potential, via ionotropic purinergic signalling // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, N 1. Article ID 13162.

136. El-Badawy A., Ghoneim M.A., Gabr M.M., Salah R.A. et al. Cancer cell-soluble factors reprogram mesenchymal stromal cells to slow cycling, chemoresistant cells with a more stem-like state // *Stem Cell Res. Ther.* 2017. Vol. 8, N 1. P. 254.

137. Jiang C., Zhang Q., Shanti R.M., Shi S. et al. Mesenchymal stromal cell-derived Interleukin-6 promotes epithelial-mesenchymal transition and acquisition of epithelial stem-like cell properties in ameloblastoma epithelial cells // *Stem Cells.* 2017. Vol. 35, N 9. P. 2083–2094.

138. Cortini M., Massa A., Avnet S., Bonuccelli G. et al. Tumor-activated mesenchymal stromal cells promote osteosarcoma stemness and migratory potential via IL-6 secretion / ed. G. Papaccio // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, N 11. Article ID e0166500.

139. Lu J.-H., Wei H.-J., Peng B.-Y., Chou H.-H. et al. Adipose-derived stem cells enhance cancer stem cell property and tumor formation capacity in lewis lung carcinoma cells through an Interleukin-6 paracrine circuit // *Stem Cells Dev.* 2016. Vol. 25, N 23. P. 1833–1842.

140. Hossain A., Gumin J., Gao F., Figueroa J. et al. Mesenchymal stem cells isolated from human gliomas increase proliferation and maintain stemness of glioma stem cells through the IL-6/gp130/STAT3 pathway // *Stem Cells.* 2015. Vol. 33, N 8. P. 2400–2415.

141. Xiao W., Mohseny A.B., Hogendoorn P.C.W., Cleton-Jansen A.-M. Mesenchymal stem cell transformation and sarcoma genesis // *Clin. Sarcoma Res.* 2013. Vol. 3, N 1. P. 10.

142. Yang J., Ren Z., Du X., Hao M. et al. The role of mesenchymal stem/progenitor cells in sarcoma: update and dispute // *Stem Cell Investig.* 2014. Vol. 1. P. 18.

143. Worthley D.L., Ruzsiewicz A., Davies R., Moore S. et al. Human gastrointestinal neoplasia-associated myofibroblasts can develop from bone marrow-derived cells following allogeneic stem cell transplantation // *Stem Cells.* 2009. Vol. 27, N 6. P. 1463–1468.

144. Berger M., Muraro M., Fagioli F., Ferrari S. Osteosarcoma derived from donor stem cells carrying the Norrie's disease gene // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359, N 23. P. 2502–2504.
145. Abbasi-Malati Z., Roushbandeh A.M., Kuwahara Y., Roudkenar M.H. Mesenchymal stem cells on horizon: a new arsenal of therapeutic agents // *Stem Cell Rev.* 2018. Vol. 14, N 4. P. 484–499.
146. Keshtkar S., Azarpira N., Ghahremani M.H. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: novel frontiers in regenerative medicine // *Stem Cell Res. Ther.* 2018. Vol. 9, N 1. P. 63.
147. Beer L., Mildner M., Ankersmit H.J. Cell secretome based drug substances in regenerative medicine: when regulatory affairs meet basic science // *Ann. Transl. Med.* 2017. Vol. 5, N 7. P. 170.
148. Pawitan J.A. Prospect of stem cell conditioned medium in regenerative medicine // *Biomed. Res. Int.* 2014. Vol. 2014. Article ID 965849.
149. Bermudez M.A., Sendon-Lago J., Seoane S., Eiro N. et al. Anti-inflammatory effect of conditioned medium from human uterine cervical stem cells in uveitis // *Exp. Eye Res.* 2016. Vol. 149. P. 84–92.
150. Yu B., Kim H.W., Gong M., Wang J. et al. Exosomes secreted from GATA-4 overexpressing mesenchymal stem cells serve as a reservoir of anti-apoptotic microRNAs for cardioprotection // *Int. J. Cardiol.* 2015. Vol. 182. P. 349–360.
151. Konala V.B.R., Mamidi M.K., Bhonde R., Das A.K. et al. The current landscape of the mesenchymal stromal cell secretome: a new paradigm for cell-free regeneration // *Cytotherapy.* 2016. Vol. 18, N 1. P. 13–24.
152. Raposo G., Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends // *J. Cell Biol.* 2013. Vol. 200, N 4. P. 373–383.
153. Eldh M., Ekstrom K., Valadi H., Sjostrand M. et al. Exosomes communicate protective messages during oxidative stress; possible role of exosomal shuttle RNA // *PLoS One.* 2010. Vol. 5, N 12. Article ID e15353.
154. Collino F., Deregibus M.C., Bruno S., Sterpone L. et al. Microvesicles derived from adult human bone marrow and tissue specific mesenchymal stem cells shuttle selected pattern of miRNAs // *PLoS One.* 2010. Vol. 5, N 7. Article ID e11803.
155. Oerlemans M.I.F.J., Koudstaal S., Chamuleau S.A., de Kleijn D.P. et al. Targeting cell death in the reperfused heart: pharmacological approaches for cardioprotection // *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 165, N 3. P. 410–422.
156. Bruno S., Tapparo M., Collino F., Chiabotto G. et al. Renal regenerative potential of different extracellular vesicle populations derived from bone marrow mesenchymal stromal cells // *Tissue Eng. Part A.* 2017. Vol. 23, N 21–22. P. 1262–1273.
157. Gatti S., Bruno S., Deregibus M.C., Sordi A. et al. Microvesicles derived from human adult mesenchymal stem cells protect against ischaemia-reperfusion-induced acute and chronic kidney injury // *Nephrol. Dial Transplant.* 2011. Vol. 26, N 5. P. 1474–1483.
158. Zhou Y., Xu H., Xu W., Wang B. et al. Exosomes released by human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced

- renal oxidative stress and apoptosis in vivo and in vitro // *Stem Cell Res. Ther.* 2013. Vol. 4, N 2. P. 34.
159. Zou X., Gu D., Xing X., Cheng Z. et al. Human mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles alleviate renal ischemic reperfusion injury and enhance angiogenesis in rats // *Am. J. Transl. Res.* 2016. Vol. 8, N 10. P. 4289–4299.
160. Li T., Yan Y., Wang B., Qian H. et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis // *Stem Cells Dev.* 2013. Vol. 22, N 6. P. 845–854.
161. Tan C.Y., Lai R.C., Wong W., Dan Y.Y. et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote hepatic regeneration in drug-induced liver injury models // *Stem Cell Res. Ther.* 2014. Vol. 5, N 3. P. 76.
162. Tamura R., Uemoto S., Tabata Y. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cell-derived exosomes on a concanavalin A-induced liver injury model // *Inflamm. Regen.* 2016. Vol. 36. P. 26.
163. Lai R.C., Arslan F., Lee M.M., Sze N.S.K. et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury // *Stem Cell Res.* 2010. Vol. 4, N 3. P. 214–222.
164. Bian S., Zhang L., Duan L., Wang X. et al. Extracellular vesicles derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote angiogenesis in a rat myocardial infarction model // *J. Mol. Med. (Berl.).* 2014. Vol. 92, N 4. P. 387–397.
165. Teng X., Chen L., Chen W., Yang J. et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes improve the microenvironment of infarcted myocardium contributing to angiogenesis and anti-inflammation // *Cell. Physiol. Biochem.* 2015. Vol. 37, N 6. P. 2415–2424.
166. Xin H., Li Y., Cui Y., Yang J.J. et al. Systemic administration of exosomes released from mesenchymal stromal cells promote functional recovery and neurovascular plasticity after stroke in rats // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2013. Vol. 33, N 11. P. 1711–1715.
167. Xin H., Li Y., Liu Z., Wang X. et al. MiR-133b promotes neural plasticity and functional recovery after treatment of stroke with multipotent mesenchymal stromal cells in rats via transfer of exosome-enriched extracellular particles // *Stem Cells.* 2013. Vol. 31, N 12. P. 2737–2746.
168. Doepfner T.R., Herz J., Gorgens A., Schlechter J. et al. Extracellular vesicles improve post-stroke neuroregeneration and prevent post-ischemic immunosuppression // *Stem Cells Transl. Med.* 2015. Vol. 4, N 10. P. 1131–1143.
169. Ophelders D.R.M.G., Wolfs T.G.A.M., Jellema R.K., Zwanenburg A. et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles protect the fetal brain after hypoxia-ischemia // *Stem Cells Transl. Med.* 2016. Vol. 5, N 6. P. 754–763.
170. Drommelschmidt K., Serdar M., Bendix I., Herz J. et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles ameliorate inflammation-induced preterm brain injury // *Brain Behav. Immun.* 2017. Vol. 60. P. 220–232.

REFERENCES

1. Romanov Yu.A., Romanov A.Yu. Tissues of perinatal origin is a unique source of cells for regenerative medicine. Part I. Cord blood. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2018; 6 (2):64–77. (in Russian)
2. Romanov Yu.A., Svitsitskaya V.A., Smirnov V.N. Searching for alternative sources of postnatal human mesenchymal stem cells: candidate MSC-like cells from umbilical cord. *Stem Cells.* 2003; 21 (1): 105–10.

3. Covas D.T., Siufi J.L.C., Silva A.R.L., Orellana M.D. Isolation and culture of umbilical vein mesenchymal stem cells. *Braz J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol.* 2003; 36 (9): 1179–83.
4. Friedenstein A.J., Chailakhjan R.K., Lalykina K.S. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Tissue Kinet.* 1970; 3 (4): 393–403.

5. Kuznetsov S.A., Friedenstein A.J., Robey P.G. Factors required for bone marrow stromal fibroblast colony formation in vitro. *Br J Haematol.* 1997; 97 (3): 561–70.
6. Caplan A.I. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res.* 1991; 9 (5): 641–50.
7. Gronthos S., Franklin D.M., Leddy H.A., Robey P.G., et al. Surface protein characterization of human adipose tissue-derived stromal cells. *J Cell Physiol.* 2001; 189 (1): 54–63.
8. Igura K., Zhang X., Takahashi K., Mitsuru A., et al. Isolation and characterization of mesenchymal progenitor cells from chorionic villi of human placenta. *Cytotherapy.* 2004; 6 (6): 543–53.
9. Tsai M.-S., Lee J.-L., Chang Y.-J., Hwang S.-M. Isolation of human multipotent mesenchymal stem cells from second-trimester amniotic fluid using a novel two-stage culture protocol. *Hum Reprod.* 2004; 19 (6): 1450–6.
10. Zvaifler N.J., Marinova-Mutafchieva L., Adams G., Edwards C.J., et al. Mesenchymal precursor cells in the blood of normal individuals. *Arthritis Res.* 2000; 2 (6): 477–88.
11. Campagnoli C., Roberts I.A., Kumar S., Bennett P.R., et al. Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver, and bone marrow. *Blood.* 2001; 98 (8): 2396–402.
12. Kalaszczynska I., Ferdyn K. Wharton's jelly derived mesenchymal stem cells: future of regenerative medicine? Recent findings and clinical significance. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 430847.
13. Horwitz E.M., Le Blanc K., Dominici M., Mueller I., et al. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2005; 7 (5): 393–5.
14. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., Slaper-Cortenbach I., et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006; 8 (4): 315–7.
15. Ding D.-C., Chang Y.-H., Shyu W.-C., Lin S.-Z. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: a new era for stem cell therapy. *Cell Transplant.* 2015; 24 (3): 339–47.
16. Romanov Yu.A., Balashova E.E., Volgina N.E., Kabaeva N.V., et al. Optimized protocol for isolation of multipotent mesenchymal stromal cells from human umbilical cord. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine [Bulletin of Experimental Biology and Medicine].* 2015; (3): 174–80. (in Russian)
17. Batsali A.K., Kastrinaki M.-C., Papadaki H.A., Pontikoglou C. Mesenchymal stem cells derived from Wharton's Jelly of the umbilical cord: biological properties and emerging clinical applications. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2013; 8 (2): 144–55.
18. Wang H.-S., Hung S.-C., Peng S.-T., Huang C.-C., et al. Mesenchymal stem cells in the Wharton's jelly of the human umbilical cord. *Stem Cells.* 2004; 22 (7): 1330–7.
19. Karahuseyinoglu S., Cinar O., Kilic E., Kara F., et al. Biology of stem cells in human umbilical cord stroma: in situ and in vitro surveys. *Stem Cells.* 2007; 25 (2): 319–31.
20. Huang Y.-C., Parolini O., La Rocca G., Deng L. Umbilical cord versus bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. *Stem Cells Dev.* 2012; 21 (15): 2900–3.
21. Chen M.-Y., Lie P.-C., Li Z.-L., Wei X. Endothelial differentiation of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells in comparison with bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Exp Hematol.* 2009; 37 (5): 629–40.
22. Wu K.H., Zhou B., Lu S.H., Feng B., et al. In vitro and in vivo differentiation of human umbilical cord derived stem cells into endothelial cells. *J Cell Biochem.* 2007; 100 (3): 608–16.
23. Conconi M.T., Burra P., Di Liddo R., Calore C., et al. CD105(+) cells from Wharton's jelly show in vitro and in vivo myogenic differentiative potential. *Int J Mol Med.* 2006; 18 (6): 1089–96.
24. Pereira W.C., Khushnooma I., Madkaikar M., Ghosh K. Reproducible methodology for the isolation of mesenchymal stem cells from human umbilical cord and its potential for cardiomyocyte generation. *J Tissue Eng Regen Med.* 2008; 2 (7): 394–9.
25. Mitchell K.E., Weiss M.L., Mitchell B.M., Martin P., et al. Matrix cells from Wharton's jelly form neurons and glia. *Stem Cells.* 2003; 21 (1): 50–60.
26. Ma L., Feng X., Cui B., Law F., et al. Human umbilical cord Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells differentiation into nerve-like cells. *Chin Med J (Engl).* 2005; 118 (23): 1987–93.
27. Fu Y.-S., Cheng Y.-C., Lin M.-Y.A., Cheng H., et al. Conversion of human umbilical cord mesenchymal stem cells in Wharton's jelly to dopaminergic neurons in vitro: potential therapeutic application for Parkinsonism. *Stem Cells.* 2006; 24 (1): 115–24.
28. Nekanti U., Rao V.B., Bahirvani A.G., Jan M., et al. Long-term expansion and pluripotent marker array analysis of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev.* 2010; 19 (1): 117–30.
29. Anzalone R., Lo Iacono M., Corrao S., Magno F., et al. New emerging potentials for human Wharton's jelly mesenchymal stem cells: immunological features and hepatocyte-like differentiative capacity. *Stem Cells Dev.* 2010; 19 (4): 423–38.
30. Campard D., Lysy P.A., Najimi M., Sokal E.M. Native umbilical cord matrix stem cells express hepatic markers and differentiate into hepatocyte-like cells. *Gastroenterology.* 2008; 134 (3): 833–48.
31. Wu L.-F., Wang N.-N., Liu Y.-S., Wei X. Differentiation of Wharton's jelly primitive stromal cells into insulin-producing cells in comparison with bone marrow mesenchymal stem cells. *Tissue Eng Part A.* 2009; 15 (10): 2865–73.
32. Chao K.C., Chao K.F., Fu Y.S., Liu S.H. Islet-like clusters derived from mesenchymal stem cells in Wharton's Jelly of the human umbilical cord for transplantation to control type 1 diabetes. *PLoS One.* 2008; 3 (1): e1451.
33. Anzalone R., Lo Iacono M., Loria T., Di Stefano A., et al. Wharton's jelly mesenchymal stem cells as candidates for beta cells regeneration: extending the differentiative and immunomodulatory benefits of adult mesenchymal stem cells for the treatment of type 1 diabetes. *Stem Cell Rev.* 2011; 7 (2): 342–63.
34. Deuse T., Stubbendorff M., Tang-Quan K., Phillips N., et al. Immunogenicity and immunomodulatory properties of umbilical cord lining mesenchymal stem cells. *Cell Transplant.* 2011; 20 (5): 655–67.
35. Zhou C., Yang B., Tian Y., Jiao H., et al. Immunomodulatory effect of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on lymphocytes. *Cell Immunol.* 2011; 272 (1): 33–8.
36. Yoo K.H., Jang I.K., Lee M.W., Kim H.E., et al. Comparison of immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells derived from adult human tissues. *Cell Immunol.* 2009; 259 (2): 150–6.
37. Chen K., Wang D., Du W.T., Han Z.-B., et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells hUC-MSCs exert immunosuppressive activities through a PGE2-dependent mechanism. *Clin Immunol.* 2010; 135 (3): 448–58.
38. Najar M., Raicevic G., Boufker H.I., Fayyad Kazan H., et al. Mesenchymal stromal cells use PGE2 to modulate activation and proliferation of lymphocyte subsets: Combined comparison of adipose tissue, Wharton's Jelly and bone marrow sources. *Cell Immunol.* 2010; 264 (2): 171–9.

39. Che N., Li X., Zhou S., Liu R., et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells suppress B-cell proliferation and differentiation. *Cell Immunol.* 2012; 274 (1–2): 46–53.
40. Ennis J., Gotherstrom C., Le Blanc K., Davies J.E. In vitro immunologic properties of human umbilical cord perivascular cells. *Cytotherapy.* 2008; 10 (2): 174–81.
41. Valencic E., Piscianz E., Andolina M., Ventura A., et al. The immunosuppressive effect of Wharton's jelly stromal cells depends on the timing of their licensing and on lymphocyte activation. *Cytotherapy.* 2010; 12 (2): 154–60.
42. Yoon J.H., Roh E.Y., Shin S., Jung N.H., et al. Comparison of explant-derived and enzymatic digestion-derived MSCs and the growth factors from Wharton's jelly. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 428726.
43. Nekanti U., Mohanty L., Venugopal P., Balasubramanian S., et al. Optimization and scale-up of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells for clinical applications. *Stem Cell Res.* 2010; 5 (3): 244–54.
44. Tong C.K., Vellasamy S., Tan B.C., Abdullah M., et al. Generation of mesenchymal stem cell from human umbilical cord tissue using a combination enzymatic and mechanical disassociation method. *Cell Biol Int.* 2011; 35 (3): 221–6.
45. Rachakatla R.S., Marini F., Weiss M.L., Tamura M., et al. Development of human umbilical cord matrix stem cell-based gene therapy for experimental lung tumors. *Cancer Gene Ther.* 2007; 14 (10): 828–35.
46. Kim D.-W., Staples M., Shinozuka K., Pantcheva P., et al. Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: phenotypic characterization and optimizing their therapeutic potential for clinical applications. *Int J Mol Sci.* 2013; 14 (6): 11 692–712.
47. Fong C.-Y., Chak L.-L., Biswas A., Tan J.-H., et al. Human Wharton's jelly stem cells have unique transcriptome profiles compared to human embryonic stem cells and other mesenchymal stem cells. *Stem Cell Rev.* 2011; 7 (1): 1–16.
48. Marofi F., Vahedi G., Biglari A., Esmaeilzadeh A., et al. Mesenchymal stromal/stem cells: a new era in the cell-based targeted gene therapy of cancer. *Front Immunol.* 2017; 8: 1770.
49. Fong C.-Y., Biswas A., Subramanian A., Srinivasan A., et al. Human keloid cell characterization and inhibition of growth with human Wharton's jelly stem cell extracts. *J Cell Biochem.* 2014; 115 (5): 826–38.
50. Lin H.D., Fong C.Y., Biswas A., Choolani M., et al. Human Wharton's jelly stem cells, its conditioned medium and cell-free lysate inhibit the growth of human lymphoma cells. *Stem Cell Rev.* 2014; 10 (4): 573–86.
51. Wu S., Ju G.-Q., Du T., Zhu Y.-J., et al. Microvesicles derived from human umbilical cord Wharton's jelly mesenchymal stem cells attenuate bladder tumor cell growth in vitro and in vivo. *PLoS One.* 2013; 8 (4): e61366.
52. Gauthaman K., Yee F.C., Cheyyatraivendran S., Biswas A., et al. Human umbilical cord Wharton's jelly stem cell (hWJSC) extracts inhibit cancer cell growth in vitro. *J Cell Biochem.* 2012; 113 (6): 2027–39.
53. Ayuzawa R., Doi C., Rachakatla R.S., Pyle M.M., et al. Naive human umbilical cord matrix derived stem cells significantly attenuate growth of human breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Lett.* 2009; 280 (1): 31–7.
54. Gauthaman K., Fong C.-Y., Arularasu S., Subramanian A., et al. Human Wharton's jelly stem cell conditioned medium and cell-free lysate inhibit human osteosarcoma and mammary carcinoma cell growth in vitro and in xenograft mice. *J Cell Biochem.* 2013; 114 (2): 366–77.
55. Matsuzuka T., Rachakatla R.S., Doi C., Maurya D.K., et al. Human umbilical cord matrix-derived stem cells expressing interferon-beta gene significantly attenuate bronchioloalveolar carcinoma xenografts in SCID mice. *Lung Cancer.* 2010; 70 (1): 28–36.
56. Doi C., Maurya D.K., Pyle M.M., Troyer D., et al. Cytotherapy with naive rat umbilical cord matrix stem cells significantly attenuates growth of murine pancreatic cancer cells and increases survival in syngeneic mice. *Cytotherapy.* 2010; 12 (3): 408–17.
57. Wang M., Yang Y., Yang D., Luo F., et al. The immunomodulatory activity of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in vitro. *Immunology.* 2009; 126 (2): 220–32.
58. Weiss M.L., Anderson C., Medcetty S., Seshareddy K.B., et al. Immune properties of human umbilical cord Wharton's jelly-derived cells. *Stem Cells.* 2008; 26 (11): 2865–74.
59. Huang X.-P., Sun Z., Miyagi Y., McDonald Kinkaid H., et al. Differentiation of allogeneic mesenchymal stem cells induces immunogenicity and limits their long-term benefits for myocardial repair. *Circulation.* 2010; 122 (23): 2419–29.
60. Berglund A.K., Fortier L.A., Antczak D.F., Schnabel L.V. Immunoprivileged no more: measuring the immunogenicity of allogeneic adult mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2017; 8 (1): 288.
61. Arutyunyan I., Elchaninov A., Fatkhudinov T., Makarov A., et al. Elimination of allogeneic multipotent stromal cells by host macrophages in different models of regeneration. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8 (5): 4469–80.
62. Arutyunyan I., Fatkhudinov T., Kananykhina E., Usman N., et al. Role of VEGF-A in angiogenesis promoted by umbilical cord-derived mesenchymal stromal/stem cells: in vitro study. *Stem Cell Res Ther.* 2016; 7: 46.
63. Svirshchevskaya E.V., Poltavtseva R.A., Beletskii I.P., Selezneva I.I., et al. Interaction of lymphocytes with mesenchymal stem cells. *Bull Exp Biol Med.* 2016; 161 (4): 571–9.
64. Yarygin K.N., Lupatov A.Y., Sukhikh G.T. Modulation of immune responses by mesenchymal stromal cells. *Bull Exp Biol Med.* 2016; 161 (4): 561–5.
65. Svirshchevskaya E.V., Poltavtseva R.A., Beletskii I.P., Selezneva I.I., et al. Antiproliferative effects of mesenchymal stem cells and epithelial cells on lymphocytes. *Bull Exp Biol Med.* 2016; 161 (4): 518–22.
66. Arutyunyan I.V., Kananykhina E.Y., Fatkhudinov T.K., El'chaninov A.V., et al. Angiogenic potential of multipotent stromal cells from the umbilical cord: an in vitro study. *Bull Exp Biol Med.* 2016; 161 (1): 141–9.
67. Plotnikov E.Y., Pulkova N.V., Pevzner I.B., Zorova L.D., et al. Inflammatory pre-conditioning of mesenchymal multipotent stromal cells improves their immunomodulatory potency in acute pyelonephritis in rats. *Cytotherapy.* 2013; 15 (6): 679–89.
68. Bobkova N.V., Poltavtseva R.A., Samokhin A.N., Sukhikh G.T. Therapeutic effect of mesenchymal multipotent stromal cells on memory in animals with Alzheimer-type neurodegeneration. *Bull Exp Biol Med.* 2013; 156 (1): 119–21.
69. Fatkhudinov T.K., Bol'shakova G.B., Goldshtein D.V., Sukhikh G.T. Mechanisms of therapeutic activity of multipotent cells in heart diseases. *Bull Exp Biol Med.* 2014; 156 (4): 535–43.
70. Silachev D.N., Plotnikov E.Y., Babenko V.A., Danilina T.I., et al. Intra-arterial administration of multipotent mesenchymal stromal cells promotes functional recovery of the brain after traumatic brain injury. *Bull Exp Biol Med.* 2015; 159 (4): 528–33.
71. Danilina T.I., Silachev D.N., Pevzner I.B., Gulyaev M.V., et al. The influence of proinflammatory factors on the neuroprotective efficiency of multipotent mesenchymal stromal cells in traumatic brain injury. *Bull Exp Biol Med.* 2017; 163 (4): 528–34.

72. Can A., Celikkan F.T., Cinar O. Umbilical cord mesenchymal stromal cell transplantations: A systemic analysis of clinical trials. *Cytotherapy*. 2017; 19 (12): 1351–82.
73. Macmillan M.L., Blazar B.R., DeFor T.E., Wagner J.E. Transplantation of ex-vivo culture-expanded parental haploidentical mesenchymal stem cells to promote engraftment in pediatric recipients of unrelated donor umbilical cord blood: results of a phase I–II clinical trial. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 43 (6): 447–54.
74. Resnick I., Stepensky P., Elkin G., Barkatz C., et al. MSC for the improvement of hematopoietic engraftment. *Bone Marrow Transplant*. 2010; 45 (3): 605–6.
75. Chao Y.-H., Tsai C., Peng C.-T., Wu H.-P., et al. Cotransplantation of umbilical cord MSCs to enhance engraftment of hematopoietic stem cells in patients with severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46 (10): 1391–2.
76. Wang H., Wang Z., Zheng X., Ding L., et al. Hematopoietic stem cell transplantation with umbilical cord multipotent stromal cell infusion for the treatment of aplastic anemia – a single-center experience. *Cytotherapy*. 2013; 15 (9): 1118–25.
77. Li X.-H., Gao C.-J., Da W.-M., Cao Y.-B., et al. Reduced intensity conditioning, combined transplantation of haploidentical hematopoietic stem cells and mesenchymal stem cells in patients with severe aplastic anemia. *PLoS One*. 2014; 9 (3): e89666.
78. Wang Z., Zheng X., Yan H., Li D., et al. Good outcome of haploidentical hematopoietic SCT as a salvage therapy in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49 (12): 1481–5.
79. Wu Y., Cao Y., Li X., Xu L., et al. Cotransplantation of haploidentical hematopoietic and umbilical cord mesenchymal stem cells for severe aplastic anemia: successful engraftment and mild GVHD. *Stem Cell Res*. 2014; 12 (1): 132–8.
80. Wang X., Yin X., Sun W., Bai J., et al. Intravenous infusion umbilical cord-derived mesenchymal stem cell in primary immune thrombocytopenia: a two-year follow-up. *Exp Ther Med*. 2017; 13 (5): 2255–8.
81. Wu Y., Wang Z., Cao Y., Xu L., et al. Cotransplantation of haploidentical hematopoietic and umbilical cord mesenchymal stem cells with a myeloablative regimen for refractory/relapsed hematologic malignancy. *Ann Hematol*. 2013; 92 (12): 1675–84.
82. Zhu L., Wang Z., Zheng X., Ding L., et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplant with umbilical cord-derived multipotent mesenchymal cell infusion for the treatment of high-risk acute leukemia in children. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56 (5): 1346–52.
83. Gao L., Zhang Y., Hu B., Liu J., et al. Phase II Multicenter, randomized, double-blind controlled study of efficacy and safety of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells in the prophylaxis of chronic graft-versus-host disease after HLA-haploidentical stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2016; 34 (24): 2843–50.
84. Chen L., Xi H., Huang H., Zhang F., et al. Multiple cell transplantation based on an intraparenchymal approach for patients with chronic phase stroke. *Cell Transplant*. 2013; 22 (1): S83–91.
85. Jiang Y., Zhu W., Zhu J., Wu L., et al. Feasibility of delivering mesenchymal stem cells via catheter to the proximal end of the lesion artery in patients with stroke in the territory of the middle cerebral artery. *Cell Transplant*. 2013; 22 (12): 2291–8.
86. Liang J., Zhang H., Hua B., Wang H., et al. Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in treatment of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009; 15 (5): 644–6.
87. Hou Z., Liu Y., Mao X.-H., Wei C., et al. Transplantation of umbilical cord and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a patient with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cell Adhes Migr*. 2013; 7 (5): 404–7.
88. Li J.-F., Zhang D.-J., Geng T., Chen L., et al. The potential of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells as a novel cellular therapy for multiple sclerosis. *Cell Transplant*. 2014; 23 (1): S113–22.
89. Liu J., Han D., Wang Z., Xue M., et al. Clinical analysis of the treatment of spinal cord injury with umbilical cord mesenchymal stem cells. *Cytotherapy*. 2013; 15 (2): 185–91.
90. Cheng H., Liu X., Hua R., Dai G., et al. Clinical observation of umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in treatment for sequelae of thoracolumbar spinal cord injury. *J Transl Med*. 2014; 12: 253.
91. Hua R., Li P., Wang X., Yang J., et al. Evaluation of somatosensory evoked potential and pain rating index in a patient with spinal cord injury accepted cell therapy. *Pain Physician*. 2016; 19 (4): E659–66.
92. Wang S., Cheng H., Dai G., Wang X., et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation significantly improves neurological function in patients with sequelae of traumatic brain injury. *Brain Res*. 2013; 1532: 76–84.
93. Wang X., Hu H., Hua R., Yang J., et al. Effect of umbilical cord mesenchymal stromal cells on motor functions of identical twins with cerebral palsy: pilot study on the correlation of efficacy and hereditary factors. *Cytotherapy*. 2015; 17 (2): 224–31.
94. Xie B., Gu P., Wang W., Dong C., et al. Therapeutic effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation on hypoxic ischemic encephalopathy. *Am J Transl Res*. 2016; 8 (7): 3241–50.
95. He Y., Jin X., Wang J., Meng M., et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation for treating elderly vascular dementia. *Cell Tissue Bank*. 2017; 18 (1): 53–9.
96. Cao Y., Zhang P.-Y. Regenerative medicine in cardiovascular diseases – an update. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; 21 (6): 1335–40.
97. Ward M.R., Abadeh A., Connelly K.A. Concise review: rational use of mesenchymal stem cells in the treatment of ischemic heart disease. *Stem Cells Transl Med*. 2018; Apr 18.
98. Witman N., Sahara M. Cardiac progenitor cells in basic biology and regenerative medicine. *Stem Cells Int*. 2018; 2018: 8283648.
99. Leong Y.Y., Ng W.H., Ellison-Hughes G.M., Tan J.J. Cardiac stem cells for myocardial regeneration: they are not alone. *Front Cardiovasc Med*. 2017; 4: 47.
100. Bilal M., Haseeb A., Sher Khan M.A. Intracoronary infusion of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: a novel treatment in patients of acute myocardial infarction. *J Pak Med Assoc*. 2015; 65 (12): 1369.
101. Fang Z., Yin X., Wang J., Tian N., et al. Functional characterization of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for treatment of systolic heart failure. *Exp Ther Med*. 2016; 12 (5): 3328–32.
102. Gao L.R., Chen Y., Zhang N.K., Yang X.L., et al. Intracoronary infusion of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells in acute myocardial infarction: double-blind, randomized controlled trial. *BMC Med*. 2015; 13: 162.
103. Li X., Hu Y., Guo Y., Chen Y., et al. Safety and efficacy of intracoronary human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell treatment for very old patients with coronary chronic total occlusion. *Curr Pharm Des*. 2015; 21 (11): 1426–32.
104. Musialek P., Mazurek A., Jarocha D., Tekieli L., et al. Myocardial regeneration strategy using Wharton's jelly mesenchymal stem cells as an off-the-shelf "unlimited" therapeutic agent: results from the Acute Myo-

- cardial Infarction First-in-Man Study. *Adv Interv Cardiol.* 2015; 11 (2): 100–7.
105. Zhao X.F., Xu Y., Zhu Z.Y., Gao C.Y., et al. Clinical observation of umbilical cord mesenchymal stem cell treatment of severe systolic heart failure. *Genet Mol Res.* 2015; 14 (2): 3010–7.
 106. Can A., Ulus A.T., Cinar O., Topal Celikkan F., et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cell Transplantation in Myocardial Ischemia (HUC-HEART Trial). A study protocol of a phase 1/2, controlled and randomized trial in combination with coronary artery bypass grafting. *Stem Cell Rev.* 2015; 11 (5): 752–60.
 107. Can A., Ulus A., Topal Celikkan F., Mungan C., et al. Preliminary Results of the Human Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cell (HUC-MS-C) Transplantation in Myocardial Ischemia (HUC-HEART Trial), ISSCR 2017, ISSCR, HSCI. Boston, 2017: 327–28.
 108. Tuma J., Carrasco A., Castillo J., Cruz C., et al. RESCUE-HF Trial: retrograde delivery of allogeneic umbilical cord lining subepithelial cells in patients with heart failure. *Cell Transplant.* 2016; 25 (9): 1713–21.
 109. Zhang Z., Lin H., Shi M., Xu R., et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 27 (2): 112–20.
 110. Xue H.-L., Zeng W.-Z., Wu X.-L., Jiang M.-D., et al. Clinical therapeutic effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells transplantation in the treatment of end-stage liver disease. *Transplant Proc.* 2015; 47 (2): 412–8.
 111. Liang J., Zhang H., Zhao C., Wang D., et al. Effects of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of liver cirrhosis caused by autoimmune diseases. *Int J Rheum Dis.* 2017; 20 (9): 1219–26.
 112. Shi M., Zhang Z., Xu R., Lin H., et al. Human mesenchymal stem cell transfusion is safe and improves liver function in acute-on-chronic liver failure patients. *Stem Cells Transl Med.* 2012; 1 (10): 725–31.
 113. Li Y.-H., Xu Y., Wu H.-M., Yang J., et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation in hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure treated with plasma exchange and entecavir: a 24-month prospective study. *Stem Cell Rev.* 2016; 12 (6): 645–53.
 114. Liu X., Zheng P., Wang X., Dai G., et al. A preliminary evaluation of efficacy and safety of Wharton's jelly mesenchymal stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stem Cell Res Ther.* 2014; 5 (2): 57.
 115. Chen P., Huang Q., Xu X.J., Shao Z.L., et al. [The effect of liraglutide in combination with human umbilical cord mesenchymal stem cells treatment on glucose metabolism and β cell function in type 2 diabetes mellitus]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2016; 55 (5): 349–54.
 116. Qin H.L., Zhu X.H., Zhang B., Zhou L., et al. Clinical evaluation of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation after angioplasty for diabetic foot. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016; 124 (8): 497–503.
 117. Li P., Cui K., Zhang B., Wang Z., et al. Transplantation of human umbilical cord-derived mesenchymal stems cells for the treatment of Becker muscular dystrophy in affected pedigree members. *Int J Mol Med.* 2015; 35 (4): 1051–7.
 118. Qu Z., Mi S., Fang G. [Clinical study on treatment of bone nonunion with MSCs derived from human umbilical cord]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2009; 23 (3): 345–7.
 119. Qu Z., Fang G., Cui Z., Liu Y. Cell therapy for bone nonunion: a retrospective study. *Minerva Med.* 2015; 106 (6): 315–21.
 120. Cai J., Wu Z., Huang L., Chen J., et al. Cotransplantation of bone marrow mononuclear cells and umbilical cord mesenchymal stem cells in avascular necrosis of the femoral head. *Transplant Proc.* 2014; 46 (1): 151–5.
 121. Ghaderi A., Abtahi S. Mesenchymal stem cells: miraculous healers or dormant killers? *Stem Cell Rev.* 2018; May 26.
 122. Elzaouk L., Moelling K., Pavlovic J. Anti-tumor activity of mesenchymal stem cells producing IL-12 in a mouse melanoma model. *Exp Dermatol.* 2006; 15 (11): 865–74.
 123. Khakoo A.Y., Pati S., Anderson S.A., Reid W., et al. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi's sarcoma. *J Exp Med.* 2006; 203 (5): 1235–47.
 124. Karnoub A.E., Dash A.B., Vo A.P., Sullivan A., et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature.* 2007; 449 (7162): 557–63.
 125. Ridge S.M., Sullivan F.J., Glynn S.A. Mesenchymal stem cells: key players in cancer progression. *Mol Cancer.* 2017; 16 (1): 31.
 126. Kidd S., Spaeth E., Dembinski J.L., Dietrich M., et al. Direct Evidence of mesenchymal stem cell tropism for tumor and wounding microenvironments using in vivo bioluminescent imaging. *Stem Cells.* 2009; 27 (10): 2614–23.
 127. Quante M., Tu S.P., Tomita H., Gonda T., et al. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth. *Cancer Cell.* 2011; 19 (2): 257–72.
 128. Spaeth E., Klopp A., Dembinski J., Andreeff M., et al. Inflammation and tumor microenvironments: defining the migratory itinerary of mesenchymal stem cells. *Gene Ther.* 2008; 15 (10): 730–8.
 129. Bartosh T.J., Ullah M., Zeitouni S., Beaver J., et al. Cancer cells enter dormancy after cannibalizing mesenchymal stem/stromal cells (MSCs). *Proc Natl Acad Sci.* 2016; 113 (42): E6447–56.
 130. Shi Y., Du L., Lin L., Wang Y. Tumour-associated mesenchymal stem/stromal cells: emerging therapeutic targets. *Nat Rev Drug Discov.* 2017; 16 (1): 35–52.
 131. Wang Y., Liu J., Jiang Q., Deng J., et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cell-secreted CXCL1 and CXCL8 facilitate breast tumor growth by promoting angiogenesis. *Stem Cells.* 2017; 35 (9): 2060–70.
 132. Zhou X.-M., Wang D., He H.-L., Tang J., et al. Bone marrow derived mesenchymal stem cells involve in the lymphangiogenesis of lung cancer and jinfukang inhibits the involvement in vivo. *J Cancer.* 2017; 8 (10): 1786–94.
 133. Huang W.-H., Chang M.-C., Tsai K.-S., Hung M.-C., et al. Mesenchymal stem cells promote growth and angiogenesis of tumors in mice. *Oncogene.* 2013; 32 (37): 4343–54.
 134. Beckermann B.M., Kallifatidis G., Groth A., Frommhold D., et al. VEGF expression by mesenchymal stem cells contributes to angiogenesis in pancreatic carcinoma. *Br J Cancer.* 2008; 99 (4): 622–31.
 135. Maffey A., Storini C., Diceglie C., Martelli C., et al. Mesenchymal stem cells from tumor microenvironment favour breast cancer stem cell proliferation, cancerogenic and metastatic potential, via ionotropic purinergic signalling. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 13162.
 136. El-Badawy A., Ghoneim M.A., Gabr M.M., Salah R.A., et al. Cancer cell-soluble factors reprogram mesenchymal stromal cells to slow cycling, chemoresistant cells with a more stem-like state. *Stem Cell Res Ther.* 2017; 8 (1): 254.
 137. Jiang C., Zhang Q., Shanti R.M., Shi S., et al. Mesenchymal stromal cell-derived Interleukin-6 promotes epithelial-mesenchymal transition and acquisition of epithelial stem-like cell properties in ameloblastoma epithelial cells. *Stem Cells.* 2017; 35 (9): 2083–94.

138. Cortini M., Massa A., Avnet S., Bonuccelli G., et al. Tumor-activated mesenchymal stromal cells promote osteosarcoma stemness and migratory potential via IL-6 secretion. In: G. Papaccio (ed.). PLoS One. 2016; 11 (11): e0166500.
139. Lu J.-H., Wei H.-J., Peng B.-Y., Chou H.-H., et al. Adipose-derived stem cells enhance cancer stem cell property and tumor formation capacity in lewis lung carcinoma cells through an Interleukin-6 paracrine circuit. Stem Cells Dev. 2016; 25 (23): 1833–42.
140. Hossain A., Gumin J., Gao F., Figueroa J., et al. Mesenchymal stem cells isolated from human gliomas increase proliferation and maintain stemness of glioma stem cells through the IL-6/gp130/STAT3 pathway. Stem Cells. 2015; 33 (8): 2400–15.
141. Xiao W., Mohseny A.B., Hogendoorn P.C.W., Cleton-Jansen A.-M. Mesenchymal stem cell transformation and sarcoma genesis. Clin Sarcoma Res. 2013; 3 (1): 10.
142. Yang J., Ren Z., Du X., Hao M., et al. The role of mesenchymal stem/progenitor cells in sarcoma: update and dispute. Stem Cell Investig. 2014; 1: 18.
143. Worthley D.L., Ruzkiewicz A., Davies R., Moore S., et al. Human gastrointestinal neoplasia-associated myofibroblasts can develop from bone marrow-derived cells following allogeneic stem cell transplantation. Stem Cells. 2009; 27 (6): 1463–8.
144. Berger M., Muraro M., Fagioli F., Ferrari S. Osteosarcoma derived from donor stem cells carrying the Norrie's disease gene. N Engl J Med. 2008; 359 (23): 2502–4.
145. Abbasi-Malati Z., Roushander A.M., Kuwahara Y., Roudkenar M.H. Mesenchymal stem cells on horizon: a new arsenal of therapeutic agents. Stem Cell Rev. 2018; 14 (4): 484–99.
146. Keshtkar S., Azarpira N., Ghahremani M.H. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: novel frontiers in regenerative medicine. Stem Cell Res Ther. 2018; 9 (1): 63.
147. Beer L., Mildner M., Ankersmit H.J. Cell secretome based drug substances in regenerative medicine: when regulatory affairs meet basic science. Ann Transl Med. 2017; 5 (7): 170.
148. Pawitan J.A. Prospect of stem cell conditioned medium in regenerative medicine. Biomed Res Int. 2014; 2014: 965849.
149. Bermudez M.A., Sendon-Lago J., Seoane S., Eiro N., et al. Anti-inflammatory effect of conditioned medium from human uterine cervical stem cells in uveitis. Exp Eye Res. 2016; 149: 84–92.
150. Yu B., Kim H.W., Gong M., Wang J., et al. Exosomes secreted from GATA-4 overexpressing mesenchymal stem cells serve as a reservoir of anti-apoptotic microRNAs for cardioprotection. Int J Cardiol. 2015; 182: 349–60.
151. Konala V.B.R., Mamidi M.K., Bhonde R., Das A.K., et al. The current landscape of the mesenchymal stromal cell secretome: a new paradigm for cell-free regeneration. Cytotherapy. 2016; 18 (1): 13–24.
152. Raposo G., Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. J Cell Biol. 2013; 200 (4): 373–83.
153. Eldh M., Ekstrom K., Valadi H., Sjostrand M., et al. Exosomes communicate protective messages during oxidative stress; possible role of exosomal shuttle RNA. PLoS One. 2010; 5 (12): e15353.
154. Collino F., Deregibus M.C., Bruno S., Sterpone L., et al. Microvesicles derived from adult human bone marrow and tissue specific mesenchymal stem cells shuttle selected pattern of miRNAs. PLoS One. 2010; 5 (7): e11803.
155. Oerlemans M.I.F.J., Koudstaal S., Chamuleau S.A., de Kleijn D.P., et al. Targeting cell death in the reperfused heart: pharmacological approaches for cardioprotection. Int J Cardiol. 2013; 165 (3): 410–22.
156. Bruno S., Tapparo M., Collino F., Chiabotto G., et al. Renal Regenerative potential of different extracellular vesicle populations derived from bone marrow mesenchymal stromal cells. Tissue Eng Part A. 2017; 23 (21–22): 1262–73.
157. Gatti S., Bruno S., Deregibus M.C., Sordi A., et al. Microvesicles derived from human adult mesenchymal stem cells protect against ischaemia-reperfusion-induced acute and chronic kidney injury. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26 (5): 1474–83.
158. Zhou Y., Xu H., Xu W., Wang B., et al. Exosomes released by human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced renal oxidative stress and apoptosis in vivo and in vitro. Stem Cell Res Ther. 2013; 4 (2): 34.
159. Zou X., Gu D., Xing X., Cheng Z., et al. Human mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles alleviate renal ischemic reperfusion injury and enhance angiogenesis in rats. Am J Transl Res. 2016; 8 (10): 4289–99.
160. Li T., Yan Y., Wang B., Qian H., et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate liver fibrosis. Stem Cells Dev. 2013; 22 (6): 845–54.
161. Tan C.Y., Lai R.C., Wong W., Dan Y.Y., et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote hepatic regeneration in drug-induced liver injury models. Stem Cell Res Ther. 2014; 5 (3): 76.
162. Tamura R., Uemoto S., Tabata Y. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cell-derived exosomes on a concanavalin A-induced liver injury model. Inflamm Regen. 2016; 36: 26.
163. Lai R.C., Arslan F., Lee M.M., Sze N.S.K., et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. Stem Cell Res. 2010; 4 (3): 214–22.
164. Bian S., Zhang L., Duan L., Wang X., et al. Extracellular vesicles derived from human bone marrow mesenchymal stem cells promote angiogenesis in a rat myocardial infarction model. J Mol Med (Berl). 2014; 92 (4): 387–97.
165. Teng X., Chen L., Chen W., Yang J., et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes improve the microenvironment of infarcted myocardium contributing to angiogenesis and anti-inflammation. Cell Physiol Biochem. 2015; 37 (6): 2415–24.
166. Xin H., Li Y., Cui Y., Yang J.J., Zet al. Systemic administration of exosomes released from mesenchymal stromal cells promote functional recovery and neurovascular plasticity after stroke in rats. J Cereb Blood Flow Metab. 2013; 33 (11): 1711–5.
167. Xin H., Li Y., Liu Z., Wang X., et al. MiR-133b promotes neural plasticity and functional recovery after treatment of stroke with multipotent mesenchymal stromal cells in rats via transfer of exosome-enriched extracellular particles. Stem Cells. 2013; 31 (12): 2737–46.
168. Doepfner T.R., Herz J., Gorgens A., Schlechter J., et al. Extracellular vesicles improve post-stroke neuroregeneration and prevent postischemic immunosuppression. Stem Cells Transl Med. 2015; 4 (10): 1131–43.
169. Ophelders D.R.M.G., Wolfs T.G.A.M., Jellema R.K., Zwanenburg A., et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles protect the fetal brain after hypoxia-ischemia. Stem Cells Transl Med. 2016; 5 (6): 754–63.
170. Drommelschmidt K., Serdar M., Bendix I., Herz J., et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles ameliorate inflammation-induced preterm brain injury. Brain Behav Immun. 2017; 60: 220–32.