

УДК 606:615.07
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-2-82-88>

ШИФР СПЕЦИАЛЬНОСТЬ
03.01.06 Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)



Актуальные направления применения клеточной терапии в регенеративной медицине

А. А. Чапленко¹, М. Д. Хорольский¹, Е. В. Мельникова^{1,*}, В. А. Меркулов^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Клеточная терапия является ключевым инструментом регенеративной медицины, и вплоть до 2010 года продукты на основе жизнеспособных клеток человека применялись преимущественно для восстановления поврежденных тканей и органов. В настоящее время сфера применения биомедицинских клеточных продуктов значительно расширилась, однако интерес исследователей к использованию клеток в регенеративной медицине остается стабильно высоким. В зависимости от типа ткани и патологии уровень разработки клеточных продуктов значительно отличается: от доклинических и пилотных клинических исследований до зарегистрированных препаратов с многолетним опытом применения. Данный факт, с одной стороны, может быть связан с методологическими особенностями производства и применения клеточных продуктов, с другой — с особенностями дифференцировки типов клеток, используемых в регенеративной медицине, прежде всего мезенхимальных стволовых клеток. Цель работы — анализ современных направлений использования клеточной терапии в регенеративной медицине и перспектив применения существующих технологий. Представлены основные достижения использования клеточной терапии в регенерации кожи, костно-хрящевого аппарата, нервной и сердечно-сосудистой систем. Ключевые механизмы лечебного действия клеточной терапии обусловлены, с одной стороны, потенциалом мультипотентных клеток к дифференцировке, с другой — комплексным (иммуномодулирующим, ангиогенным, пролиферативным) действием экспрессируемого протеома вводимых клеток. Для каждого из показаний описаны зарегистрированные в настоящее время продукты на основе жизнеспособных клеток человека и проанализирован их уровень применения в клинической практике. Перспективным представляется использование в регенеративной медицине разработанных технологий направленной дифференцировки, а также применение индуцированных плюрипотентных клеток.

Ключевые слова: биомедицинские клеточные продукты; клеточная терапия; регенеративная медицина; мезенхимальные стволовые клетки (МСК)

Для цитирования: Чапленко АА, Хорольский МД, Мельникова ЕВ, Меркулов ВА. Актуальные направления применения клеточной терапии в регенеративной медицине. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020;20(2):82–88. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-2-82-88>

Контактное лицо: Мельникова Екатерина Валерьевна; MelnikovaEV@exppmed.ru

Current Trends in the Use of Cell Therapy in Regenerative Medicine

A. A. Chaplenko¹, M. D. Khorolsky¹, E. V. Melnikova^{1,*}, V. A. Merkulov^{1,2}

¹Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Cell therapy is a key tool of regenerative medicine, but until the beginning of the last decade, products based on viable human cells were used primarily to repair damaged tissues and organs. Currently, the field of application of biomedical cell products has expanded significantly, but researchers still show considerable interest in the use of human cells in regenerative medicine. The stage of development of cell products varies significantly depending on the type of tissue and pathology, and ranges from preclinical and pilot clinical trials to authorised drugs with a long history of use. On the one hand, this may be attributed to methodological differences in the production and use of cell products, and on the other, to specific aspects of differentiation of cell types used in regenerative medicine, primarily mesenchymal stem cells. The aim of this study was to analyse current trends in the use of cell therapy in regenerative medicine and prospects for using available technologies. The paper summarises the main achievements in the use of cell therapy for regeneration of skin, bone and cartilage, nervous and cardiovascular systems. The key mechanisms of cell therapy effect are determined, on the one hand, by the differentiation potential of multipotent cells, and on the other, by the complex (immunomodulating, angiogenic, proliferative)

action of the proteome expressed by the administered cells. The paper describes viable cell-based products currently authorised for each indication, and analyses the level of their clinical use. It might be promising to use directed cell differentiation technologies, as well as induced pluripotent cells in regenerative medicine.

Key words: biomedical cell products; cell therapy; regenerative medicine; mesenchymal stem cells (MSC)

For citation: Chaplenko AA, Khorolsky MD, Melnikova EV, Merkulov VA. Current trends in the use of cell therapy in regenerative medicine. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(2):82–88. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-2-82-88>

Corresponding author: Ekaterina V. Melnikova; MelnikovaEV@expmed.ru

Основное направление регенеративной медицины — восстановление пораженных органов и тканей с помощью активации собственных стволовых/прогениторных клеток или путем введения таких клеток извне. Клеточная терапия является ключевым инструментом регенеративной медицины, и вплоть до начала 2010 года продукты на основе жизнеспособных клеток человека применялись преимущественно для восстановления поврежденных тканей и органов. В настоящий момент сфера применения биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) значительно расширилась, в ЕС и США зарегистрированы первые препараты на основе клеток человека для лечения наследственных и онкологических заболеваний (например, Kymriah®, Novartis Pharmaceuticals Corporation; Yescarta®, Kite Pharma, Inc.; Strimvelis®, GSK). В то же время интерес исследователей к применению клеточных продуктов для восстановления поврежденных органов и тканей в мире остается стабильно высоким (рис. 1).

В зависимости от типа ткани и патологии значительно отличаются уровни разработки клеточных продуктов: от доклинических и пилотных клинических исследований до зарегистрированных препаратов с многолетним опытом применения [1]. Данный факт, с одной стороны, может быть связан с методологическими особенностями производства и применения клеточных продуктов, с другой — с особенностями дифференцировки типов клеток, использующихся в регенера-

тивной медицине, прежде всего мезенхимальных стволовых клеток (МСК).

В настоящее время описано применение клеточной терапии для регенерации практически всех типов тканей [2–7]. Однако успехи в использовании БМКП для восстановления разных органов значительно отличаются.

Цель работы — анализ современных направлений использования клеточной терапии в регенеративной медицине и перспектив применения существующих технологий.

Регенерация кожных покровов и эпителия внутренних органов

Основные трудности терапии масштабных повреждений/дефектов кожи и оболочки внутренних органов (например, в результате удаления опухоли) связаны с необходимостью использования аутологичного донорского материала. Так, были проведены исследования по терапии инфекционных ран с помощью введения МСК, в результате которых показаны значительные отличия в динамике заживления инфекционных ран у пациентов основной группы в сравнении с контрольной [8]. Аллогенные кожные трансплантаты в подавляющем большинстве случаев вызывают реакцию отторжения или, в случае приема иммунодепрессантов, развитие оппортунистических инфекций, что, в свою очередь, усугубляет состояние пациента. При применении искусственных материалов сохраняются вероятность

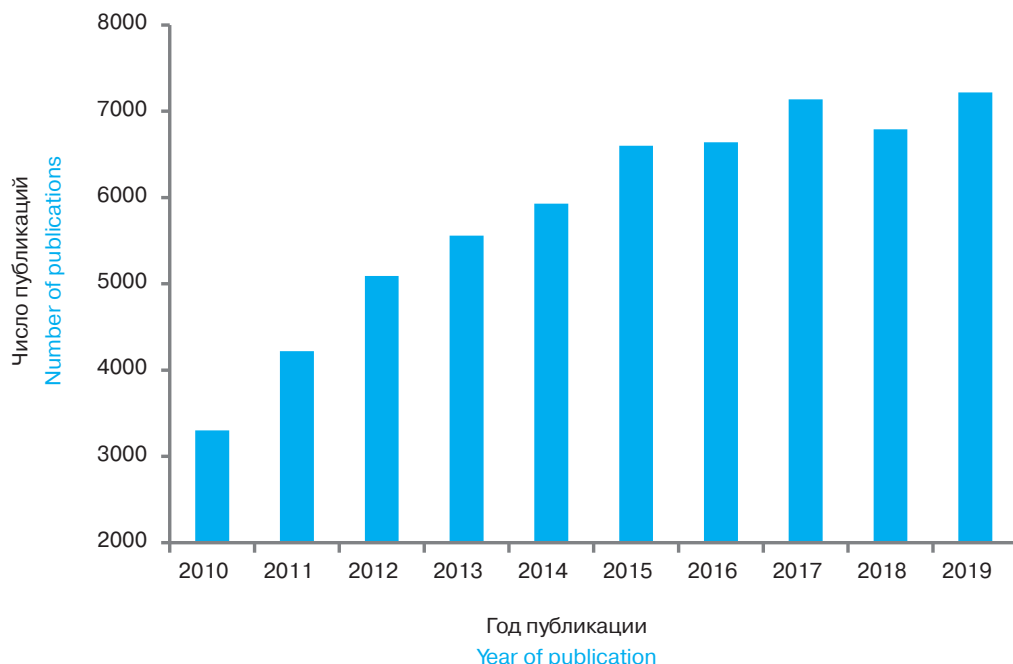


Рис. 1. Динамика изменения публикационной активности ученых в области регенеративной медицины за последние 10 лет (по базам данных Embase и PubMed).

Fig. 1. Changes in the number of publications in the field of regenerative medicine over the past 10 years (according to the Embase and PubMed databases).

отторжения, трудности при замещении поврежденного участка тканями реципиента, нарушение обменных процессов близлежащих тканей из-за невозможности полноценного ангиогенеза (как и в случае использования аллогенных трансплантатов). В качестве альтернативы исследователи предлагают комбинированные продукты, состоящие из биоразлагаемой матрицы (как правило, на основе коллагена или фибрина) в сочетании с прогениторными и дифференцированными клетками (как правило, МСК, кератиноцитами и фибробластами) [9]. Данный тип тканеинженерных продуктов используют при терапии ожогов [10, 11], диабетической стопы [12], перинальных свищей [13, 14], а также для послеоперационного восстановления стенок полых органов [15] — пищевода [16], мочевого пузыря [17], некоторых отделов кишечника [18] и трахеи [19, 20].

Различные заболевания полых органов (трахеобронхиальный рак, рак пищевода и кишечника, рак мочевого пузыря, стеноз трахеи) требуют частичной резекции органа с последующей реконструкцией. Перспективным направлением лечения таких состояний является использование комбинированных тканеинженерных трансплантатов. Комбинированные трансплантаты включают децеллюляризованный донорский матрикс (скаффолды), эпителиальные клетки / хондроциты / соединительнотканые волокна, полученные путем дифференцировки МСК костного мозга. В большинстве исследований показано, что децеллюляризованные скаффолды в комбинации с аутологичными клетками являются клинически эффективным и безопасным средством для терапии повреждений полых органов, у значительной части пациентов наблюдалось восстановление не только анатомии органа, но и его физиологических функций [18].

В настоящее время накоплен колоссальный опыт применения подобных тканеинженерных продуктов, проведено более тысячи клинических исследований II и III фаз. Ведущими национальными регуляторными органами зарегистрированы следующие тканеинженерные продукты для регенерации кожи и слизистых на основе аллогенных фибробластов и кератиноцитов:

- Apligraf®, Gintuit® (США);
- Holoderm®, Keraheal™, Cure-skin, Kaloderm, KeraHeal-Allo™ (Южная Корея);
- JACE® (Япония).

Способность МСК к дифференцировке в несколько типов тканей (мультипотентность) позволяет считать данный тип клеток наиболее перспективным для регенерации сложных тканевых структур. Однако в условиях *in vivo* направленная дифференцировка затруднена, а вследствие возможности дедифференцировки возрастают риски туморогенности. В то же время уникальные иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства МСК (наряду с простотой получения МСК из жировой ткани) часто оказываются решающим фактором при использовании данных клеток в регенеративной медицине. Так, в ЕС и Южной Корее зарегистрированы клеточные продукты Alofisel® и Cupistem® соответственно (для лечения перинальных свищей при болезни Крона), представляющие собой аллогенные МСК, выделенные из жировой ткани взрослых (25–55 лет) доноров. Ряд аналогичных по составу препаратов находится уже на поздних стадиях клинических исследований. Таким образом, несмотря на ряд вышеперечисленных трудностей, использование МСК для восстановления сложных тканевых структур является перспективным направлением регенеративной медицины.

Регенерация суставов и костей

Регенеративная медицина позволила продвинуться в решении одной из ключевых проблем современной травматологии и ортопедии — восстановлению поврежденных костей и суста-

вов. Из-за аваскулярной природы хряща и ограниченной пролиферации зрелых хондроцитов суставы взрослых пациентов сильно ограничены в своей способности к самовосстановлению. Применяемые в настоящее время в клинической практике методы восстановления хрящевой ткани (остеохондральная трансплантация, стимуляция костного мозга, индуцированный матрицей аутогенный хондрогенез) часто клинически неэффективны и сопряжены с риском отторжения трансплантата [21]. Альтернативная терапия, а именно использование скаффолдов для восстановления хряща и костей, также является недостаточно эффективной, главным образом вследствие значительного отличия структуры трансплантируемых скаффолдов от структуры «родных» остео- или хондроцитов, что препятствует полноценному восстановлению поврежденного участка [22].

Таким образом, развитие подходов к проведению клеточной терапии для регенерации суставной ткани является одним из актуальных направлений регенеративной медицины. Первые доклинические исследования применения прогениторных клеток для восстановления хряща были проведены в 1994 г. [23]. МСК наносились на коллагеновую матрицу и вводились в плечевой сустав кролика. В более поздних исследованиях представлены данные о клеточной терапии хряща у пациентов с хроническим остеоартрозом коленного сустава. Также описано введение аллогенных МСК в смеси с аутологичными хондроцитами [24]. Показана безопасность вышеописанных терапевтических подходов, а их клиническая эффективность подтверждается исследованиями II/III фаз.

Существует значительное количество зарегистрированных клеточных продуктов, предназначенных для регенерации хрящевой ткани на основе аутологичных хондроцитов, суммарный опыт применения которых насчитывает уже более десяти лет [25]:

- MACI® (США);
- ChondroCelect®, Spheriox® (ЕС);
- JACC (Япония);
- Chondron, Cartistem® (Южная Корея);
- Cartogen (Австралия, Сингапур).

Восстановление костной ткани также сопряжено с рядом трудностей, основными из которых являются продолжительность и трудоемкость проводимых процедур, а также низкая клиническая эффективность. Несмотря на возможность полной замены кости металлическим или композитным имплантом, невозможно достигнуть полного восстановления ее опорно-двигательной функции вследствие неполной регенерации сопутствующего двигательного аппарата (связок, сухожилий). Причинами данной проблемы являются как отличия физических свойств материала используемого импланта и кости, так и неспособность импланта к взаимодействию с организмом. Введение прогениторных клеток в трансплантат позволяет обеспечить лучшее сродство тканей организма с реконструированным участком за счет дифференцировки используемых клеток в остеобласты и затем в остеоциты. Наиболее доступным и широко используемым видом клеток, применяемым в данных целях, являются МСК [26]. Основные преимущества МСК — способность дифференцироваться в клетки костной ткани при введении комплекса факторов остеогенной дифференцировки и их иммуномодулирующие свойства [27–29]. В опубликованных работах отмечается важность источника выделения стволовых клеток. Сравнительные исследования демонстрируют более высокую ангиогенность МСК, выделенных из пуповинной крови. При использовании данного типа клеток достигается восстановление системы кровоснабжения костной ткани, что способствует ее ускоренной регенерации [30]. Кле-

точная терапия также используется для реконструкции дефектов челюсти (увеличения верхнечелюстного синуса) в стоматологии [31] и восстановления трубчатых костей [32]. Разработки клеточных продуктов, используемых для регенерации кости, реализованы в рамках значительного количества пилотных исследований. В настоящее время зарегистрирован всего один продукт — RMS Ossron™ (Южная Корея), состоящий из аутологичных остеобластов [33].

Регенерация костей и суставов — наиболее используемая и изучаемая область применения в клинической практике препаратов на основе жизнеспособных клеток человека. Опыт применения таких препаратов, которые официально разрешены регуляторными органами США, ЕС, Южной Кореи, в травматологии и стоматологии насчитывает уже более десяти лет.

Регенерация нервной ткани

Способности нервной ткани взрослого человека к регенерации сильно ограничены, в связи с этим практически отсутствуют способы лечения нарушений, связанных с повреждением органов нервной системы, обладающие доказанной эффективностью. Даже незначительные травмы (надрыв/защемление нервных волокон) требуют дорогостоящего лечения и длительной последующей реабилитации. Серьезные травмы (перелом/ушиб спинного мозга, разрыв периферических нервов) в большинстве случаев приводят к значительному ограничению трудоспособности и снижению качества жизни. Повреждения нервной системы, связанные с развитием нейродегенеративных заболеваний, в большинстве своем также не поддаются лечению (хотя в некоторых случаях возможно достижение ремиссии).

Актуальным направлением регенеративной медицины в сфере терапии поврежденной нервной системы является клеточная терапия, сфокусированная в основном на двух областях: травматические повреждения спинного и головного мозга, а также ишемические и геморрагические повреждения центральной нервной системы (ЦНС) [34, 35]. В настоящее время наиболее хорошо изученными клетками, используемыми для регенерации ЦНС, являются МСК костного мозга и МСК, полученные из жировой ткани [36]. В клинических исследованиях показана способность МСК костного мозга стимулировать снижение образования рубцов при повреждениях спинного мозга, а также потенциальная возможность регенерации аксонов при введении клеток данного типа [37]. Исследователями продемонстрирована возможность МСК ингибировать воспалительные процессы в нервной ткани и ускорять восстановление функции нервных волокон, поврежденных вследствие черепно-мозговой травмы [38]. Кроме того, в исследованиях *in vitro* доказано, что МСК могут дифференцироваться в нейроноподобные клетки [39].

В опытах *in vitro* и *in vivo* [40, 41] описана экспрессия клетками МСК маркеров нейрональной и нейроглиальной тканей. Высвобождение специфических цитокинов и факторов роста способствует нейро-, ангио- и синаптогенезу, а также создает благоприятную среду для ремиелинизации ткани во время ее реконструкции [42].

Повреждения периферической нервной системы в основном вызваны механическими травмами. «Золотым стандартом» лечения в данном случае является аутологичная трансплантация нерва (шунтирование нерва реципиента) [43]. Основным ограничением такой терапии служит недостаточность тканей донора для пересадки, в этом случае альтернативным вариантом может быть введение МСК в область повреждения. В об-

зорной статье D. Angius с соавт. [41] описаны эксперименты по регенерации седалищного нерва животных (крыс, мышей, кроликов, собак, кошек, овец, обезьян, свиней) путем местной имплантации мультипотентных клеток, а также при их внутривенном введении. Показан высокий терапевтический потенциал клеточной терапии при лечении повреждений нервной ткани как за счет выделения факторов роста, так и за счет дифференцировки в клетки нейроглии.

Несмотря на значительное число исследований, посвященных тематике применения клеточной терапии для регенерации нервной ткани, большинство из них проводилось на животных или на очень ограниченном числе пациентов, что связано прежде всего с трудностью доставки клеток к местам ее повреждения.

Регенерация сердечной мышцы

Повреждения тканей сердца, связанные с недостаточностью кровоснабжения, по данным на 2018 г. являются одной из главных причин смертности во всем мире¹. Даже в случае успешного купирования острого приступа инфаркта качество жизни пациентов необратимо снижается. Поскольку сердечная поперечнополосатая мышечная ткань имеет ограниченную способность к регенерации, полное восстановление миокарда после инфаркта практически никогда не происходит.

Первое исследование, посвященное успешному применению клеточной терапии для лечения повреждений миокарда у животных, было опубликовано в 2002 г. [44]. Была выдвинута гипотеза, что МСК, вводимые в миокард мыши, преимущественно дифференцируются в кардиомиоциты. Таким образом, дальнейшие исследования оценивали прежде всего потенциал МСК к дифференцировке [45]. Было установлено, что наиболее подходящими для этого являются МСК, выделенные из жировой ткани.

В настоящее время считается, что регенерация сердечной ткани с помощью клеточной терапии основана на следующих механизмах [46]:

- дифференцировка мультипотентных клеток в кардиомиоциты;
- ингибирование фиброза миокарда;
- экспрессия ангиогенных и антиапоптотических факторов, а также цитокинов, стимулирующих пролиферацию кардиомиоцитов.

Данные, полученные по результатам дальнейших клинических исследований [47], позволяют говорить о доказанной безопасности терапии аллогенными МСК, а также об увеличении объема выброса левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией, что связано прежде всего с иммуномодулирующим эффектом вводимых клеток.

Для подтверждения эффективности клеточной терапии у пациентов с иными заболеваниями сердца (инфаркт миокарда, ишемические заболевания сосудов, дилатационная кардиомиопатия и легочная гипертензия) требуются дополнительные исследования [48–50].

В настоящее время зарегистрированы следующие клеточные продукты, предназначенные для регенерации тканей сердца:

- HeartSheet® (Япония) — аутологичные миоциты скелетных мышц;
- HeartCellfram-AMI (Южная Корея) — аутологичные МСК.

Таким образом, ввиду недостаточной эффективности классического лечения заболеваний сердца (или в случае отсутствия ответа пациента на проводимое стандартное лечение)

¹ 10 ведущих причин смерти в мире. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

становится очевидной необходимость дальнейшей разработки, совершенствования и внедрения технологий клеточной терапии. Главным препятствием к изучению и применению препаратов на основе жизнеспособных клеток человека для регенерации сердечной мышцы является сложный инвазивный способ их применения (в большинстве случаев — операция на сердце).

Стимулирование регенерации печени

При тяжелой печеночной недостаточности практически безальтернативным вариантом терапии была и остается трансплантация печени. Многие пациенты не доживают до трансплантации, процедура пересадки является весьма трудоемкой и осложняется высокой вероятностью отторжения трансплантата.

Введение МСК в организм реципиента в процессе трансплантации печени позволяет снизить риск возникновения послеоперационных осложнений, связанных с иммуносупрессивным действием на воспалительную реакцию и процессами отторжения [51]. В большинстве проведенных клинических исследований используют иммуномодулирующие свойства МСК. Также в отдельных публикациях показана способность МСК ингибировать фиброз печеночной ткани и улучшать функцию печени при алкогольном циррозе [52–54]. Введение МСК также предотвращает развитие воспалительных процессов в тканях пересаженного органа [55].

Хотя проведенные клинические исследования [55] подтверждают безопасность введения аллогенных мультипотентных клеток при пересадке печени, их иммуносупрессивный эффект является недостаточным для полноценной замены иммунодепрессантов. Зарегистрированные клеточные продукты, применяемые для регенерации печени, в настоящее время отсутствуют.

Таким образом, перспективным направлением использования МСК при пересадке печени является подавление реакции (host versus graft) отторжения. Изучение механизма подавления этой реакции позволит не только лучше понять протекающие процессы, но и улучшить проведение подобной терапии, а также снизить шансы на возникновение отторжения.

Заключение

Регенеративная медицина является основной областью применения продуктов на основе жизнеспособных клеток человека. Ключевые механизмы лечебного действия клеточной терапии обусловлены, с одной стороны, потенциалом мультипотентных клеток к пролиферации и дифференцировке, с другой — комплексным (иммуномодулирующим, ангиогенным, пролиферативным) действием экспрессируемого протеома вводимых клеток. Уровень достижений в разработке способов клеточной терапии отдельных органов в мире значительно варьирует от небольших пилотных исследований до десятков зарегистрированных ведущими регуляторными органами биомедицинских продуктов. Перспективным представляется использование в регенеративной медицине разработанных технологий направленной дифференцировки МСК, а также применение индуцированных плюрипотентных клеток.

Основным направлением применения прогениторных клеток в регенеративной медицине (ожоги, травматология, стоматология и т. д.) в настоящее время является использование МСК для восстановления сложных тканевых структур (костных и хрящевых, а также кожных покровов). Отдельными разрабатываемыми направлениями применения клеточных препаратов на основе МСК являются восстановление нервной

ткани и тканей сердечной мышцы, однако применение в данной области осложняется труднодоступностью поврежденных тканей и инвазивными методами применения препаратов. Кроме непосредственного восстановления/замещения, препараты на основе МСК, учитывая их иммуносупрессивные свойства и способность подавлять воспаление и отторжение трансплантата, могут применяться при лечении реакции «трансплантат против хозяина».

Вклад авторов. А. А. Чапленко — сбор и анализ информации, изложенной в научной литературе, написание текста; М. Д. Хорольский — сбор публикаций по тематике обзора, доработка текста; Е. В. Мельникова — формирование концепции статьи, критический пересмотр содержания текста; В. А. Меркулов — окончательное утверждение версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. Aleksandr A. Chaplenko—collection and analysis of information, writing the text; Mikhail D. Khorolsky—compilation of publications on the subject of the review, revision of the text; Ekaterina V. Melnikova—elaboration of the concept of the paper, review of the contents; Vadim A. Merkulov—approval of the final version of the paper for publication.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590045-2).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590045-2).

Конфликт интересов. В. А. Меркулов является заместителем главного редактора журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение».

Conflict of interest. Vadim A. Merkulov is the Deputy editor-in-chief of the *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

Литература/References

1. Robb KP, Fitzgerald JC, Barry F, Viswanathan S. Mesenchymal stromal cell therapy: progress in manufacturing and assessments of potency. *Cytotherapy*. 2019;21(3):289–306. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.10.014>
2. Mehrabani D, Khajehahmadi Z, Tajik P, Tamadon A, Rahmanifar F, Ashraf M, et al. Regenerative effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in thioacetamide-induced liver fibrosis of rats. *Arch Razi Inst*. 2019;74(3):279–86. <https://doi.org/10.22092/ari.2018.110029.1120>
3. Djabali K, Ring J. Mesenchymal stem cells may hold the secret to healing skin disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(3):387. <https://doi.org/10.1111/jdv.14161>
4. Kichenbrand C, Velot E, Menu P, Moby V. Dental pulp stem cell-derived conditioned medium: an attractive alternative for regenerative therapy. *Tissue Eng Part B Rev*. 2019;25(1):78–88. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2018.0168>
5. Whelan D, Caplice NM, Clover AJP. Allogeneic MSC persistence may not be necessary for a beneficial effect in burn wound healing. *Burns*. 2017;43(1):247–8. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2015.08.021>
6. Нимирицкий ПП, Сагарадзе ГД, Ефименко АЮ, Макаревич ПИ, Ткачук ВА. Ниша стволовой клетки. *Цитология*. 2018;60(8):575–86. [Nimiritsky PP, Sagaradze GD, Efimenko AYU, Makarevich PI, Tkachuk VA. The stem cell niche. *Tsitologia = Cytology*. 2018;60(8):575–86 (In Russ.)] <https://doi.org/10.31116/tsitol.2018.08.01>

7. Zhou Y, Zhang X, Xue H, Liu L, Zhu J, Jin T. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Stem Cells Int.* 2019;2019. <https://doi.org/10.1155/2019/8536785>
8. Сахаб Хайдар А, Третьяк СИ, Недзведь МК, Баранов ЕВ, Надыров ЭА, Лобанок ЕС и др. Особенности регенерации кожного покрова при применении мультипотентных мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани у лабораторных животных с дефектом мягких тканей. *Проблемы здоровья и экологии.* 2012;(2):134–9. [Sahab Haidar A, Tretiyak SI, Nedzved MK, Baranov EV, Nadyrov EA, Lobanok ES, et al. The skin regeneration features in application of multipotent mesenchymal stem cells from adipose tissue of laboratory animals with soft tissue defects. *Problemy zdorov'ya i ekologii = Problems of Health and Ecology.* 2012;(2):134–9 (In Russ.)]
9. Laverdet B, Micallef L, Lebreton C, Mollard J, Lataillade JJ, Coulomb B, et al. Use of mesenchymal stem cells for cutaneous repair and skin substitute elaboration. *Pathol Biol.* 2014;62(2):108–17. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2014.01.002>
10. Abdel-Sayed P, Michetti M, Scaletta C, Flahaut M, Hirt-Burri N, de Buys Roessingh A, et al. Cell therapies for skin regeneration: an overview of 40 years of experience in burn units. *Swiss Med Wkly.* 2019;149:w20079. <https://doi.org/10.4414/sm.w.2019.20079>
11. Pelizzo G, Avanzini MA, Mantelli M, Croce S, Maltese A, Vestri E, et al. Granulation tissue-derived mesenchymal stromal cells: a potential application for burn wound healing in pediatric patients. *J Stem Cells Regen Med.* 2018;14(1):53–8.
12. Lopes L, Setia O, Aurshina A, Liu S, Hu H, Isaji T, et al. Stem cell therapy for diabetic foot ulcers: a review of preclinical and clinical research. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):188. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0938-6>
13. Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Long-term efficacy and safety of stem cell therapy (Cx601) for complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2018;154(5):1334–42.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.020>
14. Carvello M, Lightner A, Yamamoto T, Kotze PG, Spinelli A. Mesenchymal stem cells for perianal Crohn's disease. *Cells.* 2019;8(7):764. <https://doi.org/10.3390/cells8070764>
15. Hendow EK, Guhmann P, Wright B, Sofokleous P, Parmar N, Day RM. Biomaterials for hollow organ tissue engineering. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2016;9:3. <https://doi.org/10.1186/s13069-016-0040-6>
16. Xue X, Yan Y, Ma Y, Yuan Y, Li C, Lang X, et al. Stem-cell therapy for esophageal anastomotic leakage by autografting stromal cells in fibrin scaffold. *Stem Cells Transl Med.* 2019;8(6):548–56. <https://doi.org/10.1002/sctm.18-0137>
17. Chua ME, Farhat WA, Ming JM, McCammon KA. Review of clinical experience on biomaterials and tissue engineering of urinary bladder. *World J Urol.* 2019. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02833-4>
18. Kanetkar NS, Ekenseair AK. Scaffolds for intestinal tissue engineering. In: Mozafari M, Sefat F, Atala A, eds. *Handbook of tissue engineering scaffolds: Volume Two.* Elsevier; 2019. P. 593–632. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102561-1.00024-5>
19. Den Hondt M, Vranckx JJ. Reconstruction of defects of the trachea. *J Mater Sci Mater Med.* 2017;28(2):24. <https://doi.org/10.1007/s10856-016-5835-x>
20. Wu W, Liu Y, Zhao Y. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *Lancet.* 2009;373(9665):717–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60428-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60428-1)
21. Walter SG, Ossendorff R, Schildberg FA. Articular cartilage regeneration and tissue engineering models: a systematic review. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019;139(3):305–16. <https://doi.org/10.1007/s00402-018-3057-z>
22. Садовой МА, Ларионов ПМ, Самохин АГ, Рожнова ОМ. Клеточные матрицы (скаффолды) для целей регенерации кости: современное состояние проблемы. *Хирургия позвоночника.* 2014;(2):79–86. [Sadovoy MA, Lari-onov PM, Samokhin AG, Rozhnova OM. Cellular matrices (scaffolds) for bone regeneration: state of the art. *Hirurgia pozvonochnika = Spine Surgery.* 2014;(2):79–86 (In Russ.)]
23. Wall A, Board T. Mesenchymal cell-based repair of large full thickness defects of articular cartilage. In: Banaszkiwicz PA, Kader DF, eds. *Classic Papers in Orthopaedics.* London: Springer; 2014. P. 441–3. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-5451-8_112
24. Orozco L, Munar A, Soler R, Alberca M, Soler F, Huguet M, et al. Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: a pilot study. *Transplantation.* 2013;95(12):1535–41. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318291a2da>
25. Golchin A, Farahany TZ. Biological products: cellular therapy and FDA approved products. *Stem Cell Rev Rep.* 2019;15(2):166–75. <https://doi.org/10.1007/s12015-018-9866-1>
26. de Windt TS, Vonk LA, Slaper-Cortenbach ICM, van den Broek MPH, Nizak R, van Rijen MHP, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells stimulate cartilage regeneration and are safe for single-stage cartilage repair in humans upon mixture with recycled autologous chondrons. *Stem Cells.* 2017;35(1):256–64. <https://doi.org/10.1002/stem.2475>
27. Khojasteh A, Fahimipour F, Jafarian M, Sharifi D, Jahangir S, Khayyatan F, et al. Bone engineering in dog mandible: coculturing mesenchymal stem cells with endothelial progenitor cells in a composite scaffold containing vascular endothelial growth factor. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2017;105(7):1767–77. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33707>
28. Silva-Cote I, Cruz-Barrera M, Cañas-Arboleda M, Correa-Araujo L, Méndez L, Jagielska J, et al. Strategy for the generation of engineered bone constructs based on umbilical cord mesenchymal stromal cells expanded with human platelet lysate. *Stem Cells Int.* 2019;2019:7198215. <https://doi.org/10.1155/2019/7198215>
29. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature.* 2002;418(6893):41–9. <https://doi.org/10.1038/nature00870>
30. Owen M, Friedenstein AJ. Stromal stem cells: marrow-derived osteogenic precursors. *Ciba Found Symp.* 1988;136:42–60. <https://doi.org/10.1002/9780470513637.ch4>
31. Katagiri W, Watanabe J, Toyama N, Osugi M, Sakaguchi K, Hibi H. Clinical study of bone regeneration by conditioned medium from mesenchymal stem cells after maxillary sinus floor elevation. *Implant Dent.* 2017;26(4):607–12. <https://doi.org/10.1097/ID.0000000000000618>
32. Caplan AI. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine. In: Atala A, Lanza R, Mikos AG, Nerem R, eds. *Principles of regenerative medicine.* 3rd ed. Elsevier; 2019. P. 219–27. <https://doi.org/10.1016/C2015-0-02433-9>
33. Shanbhag S, Suliman S, Pandis N, Stavropoulos A, Sanz M, Mustafa K. Cell therapy for orofacial bone regeneration: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2019;46(Suppl 21):162–82. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13049>
34. van Velthoven CTJ, Kavelaars A, Heijnen CJ. Mesenchymal stem cells as a treatment for neonatal ischemic brain damage. *Pediatr Res.* 2012;71(4 Pt 2):474–81. <https://doi.org/10.1038/pr.2011.64>
35. Ma YH, Zeng X, Qiu XC, Wei Q-S, Che M-T, Ding Y, et al. Perineurium-like sheath derived from long-term surviving mesenchymal stem cells confers nerve protection to the injured spinal cord. *Biomaterials.* 2018;160:37–55. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.01.015>

36. Chung CS, Fujita N, Kawahara N, Yui S, Nam E, Nishimura R. A comparison of neurosphere differentiation potential of canine bone marrow-derived mesenchymal stem cells and adipose-derived mesenchymal stem cells. *J Vet Med Sci.* 2013;75(7):879–86. <https://doi.org/10.1292/jvms.12-0470>
37. Luo L, He Y, Wang X, Key B, Lee BH, Li H, et al. Potential roles of dental pulp stem cells in neural regeneration and repair. *Stem Cells Int.* 2018;2018:1731289. <https://doi.org/10.1155/2018/1731289>
38. Wang S, Cheng H, Dai G, Wang X, Hua R, Liu 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. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.08.001>
39. Bae KS, Park JB, Kim HS, Kim DS, Park DJ, Kang SJ. Neuron-like differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Yonsei Med J.* 2011;52(3):401–12. <https://doi.org/10.3349/yjmj.2011.52.3.401>
40. Fesharaki M, Razavi S, Ghasemi-Mobarakeh L, Behjati M, Yarahmadian R, Kazemi M, et al. Differentiation of human scalp adipose-derived mesenchymal stem cells into mature neural cells on electrospun nanofibrous scaffolds for nerve tissue engineering applications. *Cell J.* 2018;20(2):168–76. <https://doi.org/10.22074/cellj.2018.4898>
41. Angius D, Wang H, Spinner RJ, Gutierrez-Cotto Y, Yaszemski MJ, Windebank AJ. A systematic review of animal models used to study nerve regeneration in tissue-engineered scaffolds. *Biomaterials.* 2012;33(32):8034–9. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.07.056>
42. Lee SJ, Esworthy T, Stake S, Miao S, Zuo YY, Harris BT, et al. Advances in 3D bioprinting for neural tissue engineering. *Adv Biosyst.* 2018;2(4):1–18. <https://doi.org/10.1002/adbi.201700213>
43. Kornfeld T, Vogt PM, Radtke C. Nerve grafting for peripheral nerve injuries with extended defect sizes. *Nerventransplantate für periphere Nervenverletzungen ausgedehnterer Defektgrößen.* *Wien Med Wochenschr.* 2019;169(9–10):240–51. <https://doi.org/10.1007/s10354-018-0675-6>
44. Toma C, Pittenger MF, Cahill KS, Byrne BJ, Kessler PD. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation.* 2002;105(1):93–8. <https://doi.org/10.1161/hc0102.101442>
45. Xu W, Zhang X, Qian H, Zhu W, Sun X, Hu J, et al. Mesenchymal stem cells from adult human bone marrow differentiate into a cardiomyocyte phenotype in vitro. *Exp Biol Med.* 2004;229(7):623–31. <https://doi.org/10.1177/153537020422900706>
46. White IA, Sanina C, Balkan W, Hare JM. Mesenchymal stem cells in cardiology. *Methods Mol Biol.* 2016;1416:55–87. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3584-0_4
47. Bartolucci J, Verdugo FJ, González PL, Larrea RE, Abarzua E, Goset C, et al. Safety and efficacy of the intravenous infusion of umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with heart failure: a phase 1/2 randomized controlled trial (RIMECARD Trial [Randomized clinical trial of intravenous infusion umbilical cord mesenchymal stem cells on cardiopathy]). *Circ Res.* 2017;121(10):1192–204. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310712>
48. Yang J, Song T, Wu P, Chen Y, Fan X, Chen H, et al. Differentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from adipose tissue and bone marrow to sinus node-like cells. *Mol Med Rep.* 2012;5(1):108–13. <https://doi.org/10.3892/mmr.2011.611>
49. Tse HF, Kwong YL, Chan JKF, Lo G, Ho CL, Lau CP. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet.* 2003;361(9351):47–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12111-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12111-3)
50. Shafei AES, Ali MA, Ghanem HG, Shehata AI, Abdelgawad AA, Handal HR, et al. Mesenchymal stem cell therapy: a promising cell-based therapy for treatment of myocardial infarction. *J Gene Med.* 2017;19(12). <https://doi.org/10.1002/jgm.2995>
51. Liu WH, Song FQ, Ren LN, Guo WQ, Wang T, Feng YX, et al. The multiple functional roles of mesenchymal stem cells in participating in treating liver diseases. *J Cell Mol Med.* 2015;19(3):511–20. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12482>
52. Lou G, Yang Y, Liu F, Ye B, Chen Z, Zheng M, et al. MiR-122 modification enhances the therapeutic efficacy of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells against liver fibrosis. *J Cell Mol Med.* 2017;21(11):2963–73. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13208>
53. Suk KT, Yoon JH, Kim MY, Kim CW, Kim JK, Park H, et al. Transplantation with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells for alcoholic cirrhosis: Phase 2 trial. *Hepatology.* 2016;64(6):2185–97. <https://doi.org/10.1002/hep.28693>
54. Tsuchiya A, Takeuchi S, Watanabe T, Yoshida T, Nojiri S, Ogawa M, et al. Mesenchymal stem cell therapies for liver cirrhosis: MSCs as “conducting cells” for improvement of liver fibrosis and regeneration. *Inflamm Regen.* 2019;39:18. <https://doi.org/10.1186/s41232-019-0107-z>
55. Detry O, Vandermeulen M, Delbouille MH, Somja J, Bletard N, Briquet A, et al. Infusion of mesenchymal stromal cells after deceased liver transplantation: a phase I–II, open-label, clinical study. *J Hepatol.* 2017;67(1):47–55. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.001>

Об авторах / Authors

Чапленко Александр Андреевич. Aleksandr A. Chaplenko. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1176-4658>

Хорольский Михаил Дмитриевич. Mikhail D. Khorolsky. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8222-0805>

Мельникова Екатерина Валерьевна, канд. биол. наук. Ekaterina V. Melnikova, Cand. Sci. (Biol.). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9585-3545>

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф. Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Поступила 18.02.2020

После доработки 14.04.2020

Принята к публикации 27.05.2020

Received 18 February 2020

Revised 14 April 2020

Accepted 27 May 2020