



Применение клеток пуповинной крови и пуповины: достижения, проблемы и перспективы

© И.В. Гилевич^{1,2*}, И.С. Поляков^{1,2}, В.А. Порханов^{1,2}, А.П. Сторожук^{2,3}, А.Г. Завгородняя²,
Е.А. Коломийцева¹, А.С. Сотниченко²

¹ Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, Россия

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

³ Родильный дом г. Краснодара, Краснодар, Россия

* И.В. Гилевич, Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, 350086, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 167, giliv@list.ru

Поступила в редакцию 25 февраля 2022 г. Исправлена 30 марта 2022 г. Принята к печати 31 марта 2022 г.

Резюме

В обзоре представлены биологические аспекты применения пуповинной крови, как ценного источника клеток. Описаны отличительные особенности гемопоэтических стволовых клеток, клеток иммунной системы, мезенхимальных стволовых клеток. Проведен анализ результатов клинических исследований и разработок терапевтических подходов с помощью клеток пуповинной крови и пуповины в лечении различных заболеваний.

В настоящее время основными клиническими направлениями исследований пуповинной крови являются трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, клеточная иммунотерапия опухолевых заболеваний, лечение неврологических заболеваний и регенеративная медицина.

Ключевые слова: пуповинная кровь, пуповина, гемопоэтические стволовые клетки, мезенхимальные стволовые клетки, регенеративная медицина

Цитировать: Гилевич И.В., Поляков И.С., Порханов В.А., Сторожук А.П., Бодня В.Н., Завгородняя А.Г., Коломийцева Е.А., Сотниченко А.С. Применение клеток пуповинной крови и пуповины: достижения, проблемы и перспективы. *Инновационная медицина Кубани*. 2022;(2):67–76. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-67-76>

Application of cells of cord blood and umbilical cord: achievements, challenges and perspectives

© Irina V. Gilevich^{1,2*}, Igor S. Polyakov^{1,2}, Vladimir A. Porhanov^{1,2}, Alexander P. Storozhuk^{2,3},
Anna G. Zavgorodnyaya², Elena A. Kolomyitseva¹, Alexander S. Sotnichenko²

¹ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1, Krasnodar, Russian Federation

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

³ Krasnodar Maternity Hospital, Krasnodar, Russian Federation

* Irina V. Gilevich, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1, 1 Maya str., 167, Krasnodar, 350086, giliv@list.ru

Received: February 25, 2021. Received in revised form: March 30, 2022. Accepted: March 31, 2022.

Abstract

This review focuses on the biological aspects of the use of cord blood as a valuable source of cells. The distinctive features of hematopoietic stem cells, cells of the immune system, mesenchymal stem cells are described. The analysis of the results of clinical research and development of therapeutic approaches using cord blood cells and umbilical cord for the treatment of various diseases has been carried out.

Currently, the target area of cord blood research is hematopoietic stem cell transplantation, as well as cellular immunotherapy of tumor diseases, treatment of neurological diseases and regenerative medicine.

Keywords: cord blood, umbilical cord, hematopoietic stem cells, mesenchymal stem cells, regenerative medicine

Cite this article as: Gilevich I.V., Polyakov I.S., Porhanov V.A., Storozhuk A.P., Bodnya V.N., Zavgorodnyaya A.G., Kolomyitseva E.A., Sotnichenko A.S. Application of cells of cord blood and umbilical cord: achievements, challenges and perspectives. *Innovative Medicine of Kuban*. 2022;(2):67–76. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2022-25-2-67-76>



Введение

Пуповинная кровь (ПК), ранее считавшаяся медицинскими отходами, в настоящее время признана ценным источником клеток для терапевтического использования [1]. Наиболее известным применением является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), которые обладают сходными свойствами со стволовыми клетками костного мозга (КМ). Сравнительно легкий способ сбора ПК и уникальные характеристики клеток раскрывают ее возможности для клеточной терапии. Особенности состава ПК являются «наивность» иммунных клеток, высокий процент содержания ГСК и клеток-предшественников, наличие негемопоэтических клеток [2, 3]. Известно, что ПК содержит мезенхимальные стволовые клетки (МСК), эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК), эпителиальные прогениторные клетки, CD34-негативные клетки с эмбрионально-подобными характеристиками (экспрессирующие OCT-4, Nanog, SSEA-3 и SSEA-4), способные дифференцироваться в производные всех 3-х зародышевых листков: мезо-, экто- и энтодермы, и нейрональные прогениторные клетки [1, 3, 4]. На сегодняшний день сбор единиц пуповинной крови осуществляется по всему миру (члены NETCORD охватывают все континенты), существует более 500 банков пуповинной крови [2].

История использования клеток пуповинной крови началась с конца 80-х гг. XX века. В 1988 г. в Париже профессор Элиан Глюкман выполнила первую успешную трансплантацию пуповинной крови между родственным донором и реципиентом – 6-летнему мальчику с анемией Фанкони [5]. Первая успешная трансплантация пуповинной крови между неродственным донором и реципиентом проведена в 1993 г. в рамках детской программы Университета Дьюка под руководством доктора Джоанн Курцберг. После этих знаменательных событий во всем мире пуповинная кровь активно используется для лечения многих заболеваний [6].

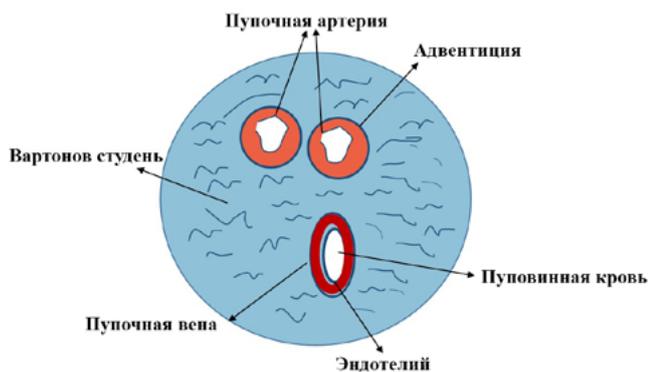


Рисунок 1. Строение пуповины
Figure 1. Umbilical cord structure

Строение

Пуповина (пупочный канатик) представляет собой образование, соединяющее эмбрион, а в дальнейшем плод с плацентой. На ранних стадиях развития эмбриона в пупочном канатике находятся две артерии, две вены и собственная капиллярная сеть, которые обеспечивают его питание. Затем остается одна вена, а капиллярная сеть утрачивается. В итоге пуповина зрелого плода содержит в себе три сосуда: две артерии и лишь одну вену, окруженных желеобразным веществом, называемым вартоновым студнем, покрытым простым эпителиальным слоем (рис. 1) [7]. По этим сосудам и течет пуповинная кровь. Вартоновый студень представляет собой слизистую соединительную ткань между амниотическим эпителием и пупочными сосудами внутри пуповины и обеспечивает гибкость пуповины, структурную поддержку сосудов, предотвращая их слипание [3, 7, 8].

Различные типы клеток могут быть выделены как из пуповинной крови, так и из самой пуповины. Каждый источник содержит свои уникальные типы стволовых клеток с различными характеристиками с точки зрения их относительной пластичности, пролиферативной способности, фенотипических особенностей и клеточных маркеров [3].

Гемопоэтические стволовые клетки

Гемопоэтические стволовые клетки развиваются во время эмбриогенеза и внутриутробной жизни в рамках сложного процесса, включающего множество анатомических участков и ниш (желточный мешок, область аорта-гонады-мезонефрос, плацента и печень плода), прежде чем они колонизируют костный мозг. ГСК ПК, как и все стволовые клетки, обладают мультипотентностью и самообновлением [3]. Мультипотентность означает способность дифференцироваться в функционально-специфические зрелые клетки крови. Самообновление подразумевает способность поддерживать собственную популяцию в результате асимметричного деления. По сравнению с клетками костного мозга, ГСК пуповинной крови являются менее зрелыми, имеют более длинные теломеры, обладают большей пролиферативной способностью, более низкой иммунологической реактивностью и меньшим риском развития реакции трансплантата против хозяина (РТПХ), чем ГСК, выделенные из костного мозга [4]. ГСК пуповинной крови человека морфологически представляет собой небольшую клетку с узким краем цитоплазмы, в которой митохондрии и эндоплазматический ретикулум слабо выражены. При культивировании *in vitro* они образуют более крупные колонии, стимулируются другими факторами роста и способны к интенсивному размножению и самообновлению, по сравнению с ГСК из других источников [9]. Характерной фенотипической

особенностью гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток является наличие антигена CD34. Частота CD34+ клеток в КМ взрослого человека оценивается приблизительно в 1–3% среди всех ядерных клеток. Содержание CD34+ клеток в ПК — около 1% [10].

Иммунокомпетентные клетки

Состав и свойства иммунных клеток ПК отличаются от периферической крови или костного мозга. Функциональные и физиологические параметры лимфоцитов в ПК можно сравнить с теми же клетками периферической крови взрослых [11]. Абсолютное количество Т-, В-клеток и натуральных киллеров (НК) на единицу объема и доля НК- и В-клеток выше в ПК, чем в периферической крови [11]. В среднем относительное содержание Т-клеток, НК-клеток и В-клеток составляет 61, 23 и 16% в ПК соответственно, тогда как в периферической крови их содержание соответствует 75, 13 и 12%. В ПК выделяют две популяции лимфоцитов (CD45dim и CD45bright), тогда как в периферической крови все лимфоциты представляют собой популяцию CD45bright [11]. Популяция CD45dim-лимфоцитов в ПК содержит более высокие фракции В- и НК-клеток, чем популяция CD45bright-лимфоциты. Содержание НК-клеток составляет около 30% среди всех лимфоцитов, при этом они менее дифференцированы, обладают более выраженным пролиферативным потенциалом, чем НК-клетки периферической крови. Эти клетки являются первыми иммунными клетками, которые восстанавливаются сразу после трансплантации ГСК. В ПК мало Т-клеток и большинство из них незрелые, что снижает частоту возникновения РТПХ [11]. Помимо этого, уровень экспрессии CXCR4 в НК-клетках ПК выше, чем в НК-клетках периферической крови, что предполагает лучший хоминг-эффект в костный мозг [11]. Согласно A. Nomura и соавт., CD56bright NK-клетки ПК секретируют более высокие уровни IFN- γ и повышенное количество CD69 при стимуляции IL-12 и IL-18, по сравнению с НК-клетками периферической крови [12]. В связи с этим НК-клетки ПК могут быть рассмотрены в качестве адоптивной клеточной терапии. Исследования показали, что НК-клетки ПК оказывали цитотоксическое действие против клеток рака молочной железы и шейки матки и продуцировали высокие уровни IFN-g и TNF- α при культивировании *in vitro* [11].

Мезенхимальные стволовые клетки

Основными источниками мезенхимальных стволовых клеток являются костный мозг и жировая ткань. Помимо этого, МСК могут быть выделены из всех частей пуповины: пуповинной крови,

субэндотелиального слоя сосудов, периваскулярного пространства, вартонова студня и субамниотической зоны [13, 14]. В соответствии с International Society for Cellular Therapy (ISCT) клетки из компонентов пуповины обладают всеми необходимыми критериями МСК, которые были предложены для определения фибробластоподобных стволовых клеток, способных прикрепляться к пластику [15]. МСК, полученные из пуповинной крови, являются позитивными по маркерам: CD13, CD29, CD44, CD73 (SH3, SH4), CD90 и CD105 (SH2) и не экспрессируют CD14, CD31, CD34, CD45, CD51/61, CD64, CD106 и HLA-DR, а также обладают признаками адипогенной, остеогенной и хондрогенной дифференцировки [15, 16].

Однако в пуповинной крови МСК содержатся в невысоком проценте, что делает этот источник менее подходящим для клинического использования и требует оптимизации методов получения [17]. В отличие от пуповинной крови, из вартонова студня возможно выделить куда большее количество. Один образец вартонова студня объемом 5–10 мм³ может дать до 1 млрд МСК за 30 дней [18]. Как правило, используются 2 способа выделения клеток: ферментативный и метод эксплантов. При последующем культивировании, независимо от места и способа выделения клеток, они приобретают достаточную гомогенность.

Выделенные из перинатальной ткани МСК обладают определенными свойствами, необходимыми для их терапевтического применения: 1) способностью к дифференцировке. 2) МСК ингибируют пролиферацию иммунных клеток, таких как Т-клеток, В-клеток, индуцируют дифференцировку макрофагов из провоспалительных в противовоспалительные, уменьшают воспаление путем секреции интерлейкина-10 (IL-10) и интерлейкина-4 (IL-4). 3) Паракринные эффекты МСК обусловлены секрецией различных веществ: фактором роста кератиноцитов (KGF), фактором роста гепатоцитов (HGF), эпидермальным фактором роста (EGF) и др., и приводят к стимуляции регенерации ткани. 4) Противовоспалительный эффект связан с подавлением секреции интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактором некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкина-8 (IL-8), уменьшением воспаления и подавлением клеточного апоптоза. 5) Антифиброзная функция опосредована регуляцией соответствующих сигнальных путей и стимулированием ремоделирования сосудов. 6) МСК могут влиять на экспрессию микроРНК, длинных некодирующих и кольцевых РНК, косвенно регулируя свои гены-мишени, и тем самым способствуя достижению терапевтических эффектов [18].

Эндотелиальные прогениторные клетки

Эндотелиальные прогениторные клетки представляют собой клетки-предшественники, обладающие способностью дифференцироваться в зрелые

эндотелиальные клетки [7]. Пуповинная кровь содержит значительно больше ЭПК, чем периферическая кровь или костный мозг. ЭПК ПК способствуют формированию кровеносных сосудов, функционирующих стабильно и нормально с точки зрения кровотока, обладающих избирательной проницаемостью для макромолекул и цитокин-индуцированных лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий. Однако ограничивающим фактором является выделение ЭПК из первичного материала, что связано с отсутствием специфического маркера. Для получения ЭПК применяли клетки, дифференцированные из мононуклеарных клеток CD34+/CD133+/VEGFR2+, с использованием среды для стимуляции эндотелиальной дифференцировки [7].

Таким образом, пуповинная кровь и пупочный канатик представляют огромный интерес для исследователей, клиницистов с точки зрения возможностей. В таблице представлены объединенные данные по наиболее изученным и перспективным клеткам, выделяемым из перинатальных тканей (пуповинная кровь и пуповина).

Клинические исследования

По данным международного сайта регистрации клинических исследований (www.clinicaltrials.gov), проводится более 400 исследований с оценкой безопасности и эффективности клеток ПК и пупочного канатика при лечении различных заболеваний.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови

Традиционно аллогенная ПК используется для трансплантации ГСК при гематологических заболеваниях у детей, включая серповидноклеточную анемию, апластическую анемию [7, 19]. В этих ситуациях желаемый результат заключается в том, чтобы достичь приживления ГСК ПК и восстановить кроветворную и иммунную системы реципиента, следовательно

требуется использование схем иммуносупрессии и соответствие системы Human Leukocyte Antigen (HLA) между донором и реципиентом [20]. В условиях аллогенной трансплантации совпадение по системе HLA в сочетании с миелоаблацией перед трансплантацией снижает риск отторжения трансплантата, а посттрансплантационная иммуносупрессия может предотвратить РТПХ. Многие пациенты, направленные на трансплантацию гемопоэтических клеток, не имеют подходящего родственного донора, поэтому часто проводится поиск неродственного донора. Вероятность нахождения совместимого неродственного донора через реестры колеблется от 16 до 75% и зависит от этнической принадлежности и расы реципиента [21]. Согласно годовому отчету Всемирной ассоциации доноров костного мозга (World Marrow Donor Association (WMDA)) за 2017 г., в период с 1999 по 2017 г. было использовано более 47 тыс. ед. пуповинной крови для неродственной трансплантации. В настоящее время более 700 тыс. ед. зарегистрировано в глобальной службе поиска и сопоставления WMDA [22].

Использование единиц пуповинной крови в качестве источника стволовых клеток для неродственной трансплантации имеет несколько преимуществ, обусловленных особенностями самих клеток. Во-первых, сбор и выделение стволовых клеток намного проще и быстрее, не требуется предварительной подготовки донора, по сравнению с забором и выделением стволовых клеток из периферической крови и костного мозга, экономически дешевле [6, 7].

Важно отметить, что количество стволовых клеток на единицу объема в пуповинной крови больше, чем в костном мозге. Кроме того, трансплантация ГСК ПК приводит к более низкой частоте реакции «трансплантат против хозяина». Это связано с тем, что для них возможно меньшее совпадение по антигенам системы HLA, чем при трансплантации костного мозга, поскольку клетки более наивные и молодые, экспрессия

Таблица
Типы клеток пуповинной крови
Table
Types of cord blood cells

Типы клеток в пуповинной крови	Обоснование применения	Доклиническая модель	Клинические исследования
CD34+	Модуляция иммунного ответа, трансплантация	Да	Рандомизированные исследования
МСК	Модуляция иммунного ответа, регенеративная функция	Да	Рандомизированные исследования
Т-Лф	Модуляция иммунного ответа, клеточная иммунотерапия	Нет	Нет
НК-клетки	Модуляция иммунного ответа, клеточная иммунотерапия	Нет	Клинические случаи
Нейрональные прогениторные клетки	Регенеративная	Да	Клинические случаи
Эндотелиальные прогениторные клетки	Ангиогенез	Да	Нет

антигенов слабо выражена. Было высказано предположение, что меньшее количество или менее развитые Т-клетки пуповинной крови, по сравнению с костным мозгом или периферической кровью, будут давать меньше реакций отторжения трансплантата [11]. Исходя из этого, считается, что трансплантированные клетки пуповинной крови способны индуцировать мощные противоопухолевые реакции. Все это расширяет доступность пула доноров пуповинной крови.

Тем не менее существуют и недостатки пуповинной крови, которые ограничивают ее применение у взрослого человека. Один из них связан с небольшим объемом и, соответственно, меньшей общей дозой ядродержащих клеток. Замедленное восстановление кроветворения и повышенная частота отторжения трансплантата являются другими проблемами. Применение двух единиц ПК расширяет доступность трансплантации ПК для большего числа взрослых. При сравнительном анализе было показано, что восстановление нейтрофилов, рецидив и посттрансплантационная смертность (transplant related mortality, TRM) были одинаковыми после трансплантации как единичной дозы ПК, так и двойной дозы ПК [11]. При этом использование двух единиц ПК для трансплантации у взрослых реципиентов снижало риск отторжения трансплантата.

Помимо этого, продолжаются исследования, оценивающие различные способы улучшения времени приживления трансплантата у реципиентов ПК: экспансия ГСК и клеток-предшественников, сокультивирование с МСК, хоминг-стратегии, прямое внутри костномозговое введение и многие другие методы [20, 23].

Неврология

Особенности клеточного состава ПК позволяют рассмотреть возможности ее применения в лечении неврологических заболеваний [24]. В этих случаях целью инфузии ПК является обеспечение иммуномодуляции и паракринной передачи сигналов для повышения выживаемости клеток в поврежденных тканях, стимулирование пролиферации клеток-предшественников и ангиогенеза [1, 24]. Также было показано, что ПК снижает выраженность воспалительных реакций, связанных с самим патологическим процессом, подавляя активацию микроглии и оказывая иммуносупрессивный эффект на Т-клетки [25], тем самым замедляя прогрессирование заболевания.

Большинство из исследований ставит целью оценку эффективности трансфузии пуповинной крови при детском церебральном параличе, инсульте головного мозга, травматическом повреждении головного мозга, спинного мозга [7]. В работе М. С. В. Paton и соавт. был проведен системный анализ публикаций, в которых оценивались результаты лечения неврологических заболеваний с помощью трансфузий

ПК [25]. Всего проанализировано 10 исследований, в которые были включены 602 участника в возрасте от 6 мес. до 90 лет. Наиболее распространенным изучаемым неврологическим заболеванием был детский церебральный паралич. Остальные исследования были нацелены на лечение расстройств аутистического спектра, инсульта, черепно-мозговой травмы и других заболеваний. Проведенный анализ показал безопасность трансфузий доз ПК, не выявил посттрансфузионные осложнения, в том числе РТПХ или развитие тератом [25].

По данным сайта www.clinicaltrials.gov, в настоящее время проводится 46 исследований по запросу «пуповинная кровь + неврологическое состояние».

В Российской Федерации также зарегистрировано интервенционное исследование II фазы «NCT03826498. Трансфузия аллогенной пуповинной крови у пациентов с детским церебральным параличом», проводимое Самарским региональным медицинским центром «Династия». В исследовании приняли участие 40 детей в возрасте от 1 до 10 лет. В нем оценивались нежелательные реакции, двигательные и когнитивные функции, качество жизни, а также химеризм клеток крови после инфузии.

Онкология

Опыт применения ГСК для аллогенной трансплантации побудил к дальнейшим исследованиям и было высказано предположение, что клетки, полученные из ПК, могут быть полезным ресурсом для противоопухолевой иммунотерапии. Клеточная иммунотерапия заключается в применении клеток иммунной системы: НК-клеток, Т-клеток или других клеток с естественной или генетически-модифицированной способностью уничтожать опухоли. Положительными особенностями использования ПК для иммунотерапии являются отсутствие риска выбраковки донора или неудачного забора, снижение риска передачи вирусных инфекций, более низкая аллореактивность и быстрая доступность [26].

С другой стороны, клетки ПК обладают более низкой исходной цитотоксичностью по сравнению с другими источниками. Но это может быть преодолено стимуляцией цитокинов, что значительно увеличивает потенциал эрадикации опухоли [27]. Другой проблемой применения клеток иммунной системы является получение их достаточного количества. Для обеспечения аллогенных клеток с высоким выходом, чистотой и функциональностью были разработаны методы культивирования клеток *in vitro* [26].

Инфузии аллогенных натуральных киллеров (НК) перспективны для иммунотерапии рака благодаря их «наивности» [26]. Исследования *ex vivo* культивированных НК-клеток ПК подтверждают выполнимость и безопасность этого метода. В настоящее время

продолжается изучение эффективности такой методики. В некоторых клинических исследованиях достигнута ремиссия лейкоза без РТПХ [26], показана возможность комбинирования терапии НК-клетками с трансплантацией ГСК [27].

До сих пор терапия на основе CAR (chimeric antigen receptor)-Т-клеток использовалась для лечения пациентов с лейкозами, множественной миеломой и лимфомой с положительными эффектами [28]. Однако с CAR-Т-терапией связан ряд тяжелых осложнений, а именно, синдром высвобождения цитокинов (cytokine release syndrome (CRS)), нейротоксичность и отсутствие таргетного эффекта [28]. Напротив, НК-клетки менее склонны к этим недостаткам. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что CRS индуцируется TNF- α , IFN- γ , IL-6 и IL-1, секретируемыми CAR-Т-клетками. НК-клетки секретируют IL-3 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, которые вряд ли могут индуцировать CRS [29]. В одном из исследований фазы I и II были использованы HLA-несовместимые анти-CD19 CAR-НК-клетки, полученные из пуповинной крови, 11 пациентам с рецидивирующим или рефрактерным CD19-положительным раком (неходжкинская лимфома или хронический лимфоцитарный лейкоз) [30]. Введение CAR-НК-клеток не ассоциировалось с развитием CRS, нейротоксичности или РТПХ, и был достигнут ответ у 8 (73%) из 11 пациентов [30].

Регенеративная медицина

В настоящее время МСК, выделенные из пуповины, активно рассматриваются для регенеративной цели в лечении различных заболеваний. Нами был выполнен поиск клинических исследований, проводимых за последние пять лет до декабря 2021 г., зарегистрированных на сайте www.clinicaltrials.gov. В качестве поисковых слов были выбраны: «мезенхимальные стволовые клетки пуповины» и «мезенхимальные стволовые клетки пуповинной крови», «мезенхимальные стволовые клетки вартонова геля». Всего на сайте представлено 304 исследования на декабрь 2021 г., из них 177 – в странах Восточной Азии.

Клинические исследования с использованием МСК из пупочного канатика проводятся при воспалительных и иммунных заболеваниях, включая сахарный диабет I типа, системную красную волчанку, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, болезнь Крона, остеоартрит, кожные раны, трансплантационные осложнения, ВИЧ и сепсис [31]. Несколько работ одновременно оценивали выполнимость, безопасность и эффективность МСК. Большинство из них являлись рандомизированными и контролируемыми, где группами сравнения служили либо стандартное лечение, либо плацебо. Выбор дозировки основывался на весе

пациента в диапазоне от 0,5 до 4×10^6 /кг или выражался в общем количестве клеток от 1×10^7 до 3×10^7 МСК [31]. Для лечения применялись разные способы введения: однократное, многократное или с повышением дозы, наиболее часто с использованием внутривенных инфузий или местных введений, например, в сустав.

К возможным рискам терапии МСК, вне зависимости от источника получения клеток, относят инфекционные, эмболические, иммунологические осложнения и онкогенную стимуляцию [32]. В 2019 г. был проведен крупный метаанализ 55 рандомизированных исследований с участием 2696 пациентов [33]. Ни одно исследование не было приостановлено из-за серьезных побочных эффектов, что подтверждает хорошую переносимость МСК. Даже если рассмотренные исследования различались по показаниям и тканевым источникам, все они продемонстрировали безопасность МСК, включая МСК из пупочного канатика [33]. Y. Wu и соавт. показали, что МСК улучшают приживление гаплоидентичных ГСК и уменьшают течение тяжелой РТПХ [34]. Другое исследование фазы I/II оценивало безопасность МСК пупочного канатика при рассеянном склерозе и подтвердило неактивные поражения головного мозга через 1 год у 83% пациентов [35].

D. Wang и соавт. сообщили о долгосрочной безопасности МСК, введенных 9 пациентам с рефрактерной системной красной волчанкой без гематологических, печеночных или кардиальных побочных эффектов через 6 лет наблюдений [36].

Одно из широко изучаемых направлений – это применение МСК в лечении сахарного диабета. В экспериментальных исследованиях на модели диабетического животного было показано, что внутривенно вводимые МСК колонизируют панкреатические островки и дифференцируются в клетки паренхимы поджелудочной железы, за счет оказываемого противовоспалительного эффекта улучшается течение диабета [37]. У больных сахарным диабетом через 6 месяцев – 1 год после внутривенного введения МСК улучшались метаболические индексы, повышался уровень инсулина и С-пептида, увеличивалось количество Тreg-клеток, при этом гликозилированный гемоглобин, глюкоза натощак и суточная потребность в инсулине снижались [38].

Несколько клинических испытаний были сосредоточены на эффективности МСК при лечении остеоартрита. У пациентов, получавших МСК посредством внутрисуставных инъекций, наблюдалось значительное уменьшение боли и улучшение функции коленного сустава. Эффект был стабилен в течение семи лет наблюдения [39].

J. Kim и соавт. продемонстрировали, что местные препараты на основе МСК, полученных из пуповины, улучшали состояние рогового слоя кожи и укрепляли

кожный барьер у пациентов с атопическим дерматитом [40].

Кроме того, было обнаружено, что инфузии аллогенных МСК, полученных из пуповины, безопасны для пациентов с болезнью Крона. Результаты рандомизированного контролируемого исследования показали, что у пациентов, получавших МСК, через 12 месяцев после клеточной терапии значительно снижался индекс активности заболевания и доза кортикостероидов по сравнению с контрольной группой [41].

Уникальные иммуномодулирующие свойства МСК могут изменять иммунный ответ у реципиентов после аллогенной трансплантации. МСК вводили в качестве дополнительной индукционной терапии у пациентов, перенесших трансплантацию почки. Установлено, что применяемая процедура безопасна, но не было доказательств ее эффективности по сравнению с контрольной группой после стандартной иммуносупрессивной терапии [42]. В другой работе M. Shi и соавт. обнаружили, что МСК, полученные из пуповины, модифицируют течение острого отторжения аллотрансплантата печени. Их анализ выявил, что трансплантация МСК увеличивала соотношение Т-регуляторных/Т-хелперных клеток 17, уровни TGF-1 и простагландина E2 [43].

Наконец, было обнаружено, что инфузии МСК, полученные из пуповины, могут быть использованы для лечения COVID-19 [44]. Клеточная терапия острого респираторного дистресс-синдрома COVID-19 направлена на прерывание «цитокинового шторма». Более того, МСК снижают уровни провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α и IL-6, в то время как противовоспалительные факторы, такие как IL-10, повышаются [45].

Большинство исследований, проводимых с момента начала эпидемии, относятся к ранним фазам (I или I/II), некоторые – к фазе II, и ни одно – к фазе III. Результаты первых клинических испытаний показывают, что терапия МСК безопасна и хорошо переносится пациентами с тяжелой инфекцией COVID-19.

F. Meng и соавт. опубликовали данные клинического исследования фазы I с применением МСК-ВГ у пациентов с COVID-19 [46]. Больные получали 3 цикла внутривенного введения МСК-ПК. За исключением временного покраснения лица у 2-х пациентов и транзиторной лихорадки у 3-х пациентов, которая спонтанно разрешилась в течение 24 ч, не выявлено никаких серьезных побочных эффектов, связанных с МСК-ПК. Искусственная вентиляция легких потребовалась только одному пациенту в основной группе

по сравнению с 4 пациентами в контрольной, наряду с полным исчезновением патологических изменений легких, наблюдаемых по данным КТ в группе лечения. Было обнаружено, что уровни IFN- γ , TNF- α , IL-6 и рецептора IL-1 снижаются в течение 14 дней после инфузии МСК-ПК [46].

L. Shu и соавт. опубликовали данные своего рандомизированного клинического исследования, в котором сообщили об эффективности и безопасности инфузии МСК из пупочного канатика 12 пациентам с тяжелой формой COVID-19 [45]. Результаты продемонстрировали, что по сравнению с контрольной группой, отмечается снижение воспалительных маркеров (С-реактивный белок и IL-6), более быстрое восстановление количества лимфоцитов и сокращение периода резорбции легких.

G. Lanzoni и соавт. доказали значительное улучшение выживаемости пациентов: 91% в группе применения МСК по сравнению с 42% в контрольной группе [47]. Таким образом, представлен огромный потенциал клеточной терапии COVID-19. Тем не менее, необходимы дальнейшие крупные клинические исследования III фазы, чтобы подтвердить эти преимущественно положительные тенденции.

Заключение

Накопленные за длительный период наблюдений и клинического применения пуповинной крови знания значительно улучшили понимание ее биологических свойств и терапевтических потенциалов. Клиническое использование клеток пуповинной крови широко распространено как у детей, так и у взрослых для лечения различных гематологических и негематологических заболеваний с успешным выполнением более 40 тыс. трансплантаций ПК. Выявленные недостатки пуповинной крови побуждают к разработке методов, которые бы позволили увеличить количество стволовых клеток и улучшить их приживление. Помимо этого, из ПК и пуповины выделены другие клетки, которые обладают важным свойством дифференцировки в различные типы клеток, что обеспечивает огромный потенциал для регенеративной медицины.

Таким образом, простой способ получения клеток из перинатальных тканей во время родов и минимальные этические проблемы процедуры забора делают пуповинную кровь одним из наиболее ценных источников стволовых клеток для лечения огромного количества заболеваний.

Применение продуктов пуповинной крови вселяет надежду на будущее медицины и, несомненно, должно принести пользу человечеству.

Литература/References

1. Романов Ю.А., Романов А.Ю. Ткани перинатального происхождения – уникальный источник клеток для регенеративной медицины. Часть I. Пуповинная кровь. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(2):64–77. <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2018-00019>
- Romanov YuA, Romanov AYU. Tissues of perinatal origin is a unique source of cells for regenerative medicine. Part I. Cord blood. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2018;6(2):64–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2018-00019>
2. Berglund S, Magalhaes I, Gaballa A, et al. Advances in umbilical cord blood cell therapy: the present and the future. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(6):691–699. PMID: 28379044. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1316713>
3. Topçul M, Çetin İ. Stem Cells in Cell Therapy and Regenerative Medicine. International OMICS eBooks; 2018. <https://doi.org/10.4172/978-1-63278-021-8-22>
4. Abdulrazzak H, Moschidou D, Jones G, et al. Biological characteristics of stem cells from foetal, cord blood and extraembryonic tissues. *J R Soc Interface*. 2010;7(Suppl 6):S689–706. PMID: 20739312. PMCID: PMC2988276. <https://doi.org/10.1098/rsif.2010.0347.focus>
5. Gluckman E. History of cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(10):621–626. PMID: 19802032. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.280>
6. Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer HE. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood*. 2013;122(4):491–498. PMID: 23673863. PMCID: PMC3952633. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-02-453175>
7. Alatyat SM, Alasmari HM, Aleid OA, et al. Umbilical cord stem cells: Background, processing and applications. *Tissue Cell*. 2020;65:101351. PMID: 32746993. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2020.101351>
8. Gupta A, El-Amin 3rd SF, Levy HJ, et al. Umbilical cord-derived Wharton's jelly for regenerative medicine applications. *J Orthop Surg Res*. 2020;15(1):49. PMID: 32054483. PMCID: PMC7017504. <https://doi.org/10.1186/s13018-020-1553-7>
9. Zhu X, Tang B, Sun Z. Umbilical cord blood transplantation: Still growing and improving. *Stem Cells Transl Med*. 2021;Suppl 2:S62–S74. PMID: 34724722. PMCID: PMC8560197. <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0495>
10. Hordyjewska A, Popiołek Ł, Horecka A. Characteristics of hematopoietic stem cells of umbilical cord blood. *Cytotechnology*. 2015;67(3):387–396. PMID: 25373337. PMCID: PMC4371573. <https://doi.org/10.1007/s10616-014-9796-y>
11. Yun HD, Varma A, Hussain MJ, et al. Clinical Relevance of Immunobiology in Umbilical Cord Blood Transplantation. *J Clin Med*. 2019;8(11):1968. PMID: 31739455. PMCID: PMC6912281. <https://doi.org/10.3390/jcm8111968>
12. Nomura A, Takada H, Jin CH, et al. Functional analyses of cord blood natural killer cells and T cells: a distinctive interleukin-18 response. *Exp Hematol*. 2001;29(10):1169–1176. PMID: 11602318. [https://doi.org/10.1016/s0301-472x\(01\)00689-0](https://doi.org/10.1016/s0301-472x(01)00689-0)
13. Романов Ю.А., Романов А.Ю. Ткани перинатального происхождения: уникальный источник клеток для регенеративной медицины. Часть II. Пупочный канатик. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(3):54–73. <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2018-13002>
- Romanov YuA, Romanov AYU. Tissues of perinatal origin: a unique source of cells for regenerative medicine. Part II. Umbilical cord. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2018;6(3):54–73. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2018-13002>
14. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315–317. PMID: 16923606. <https://doi.org/10.1080/14653240600855905>
15. Silini AR, Di Pietro R, Lang-Olip I, et al. Perinatal Derivatives: Where Do We Stand? A Roadmap of the Human Placenta and Consensus for Tissue and Cell Nomenclature. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:610544. PMID: 33392174. PMCID: PMC7773933. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.610544>
16. Torre P, Flores AI. Current Status and Future Prospects of Perinatal Stem Cells. *Genes (Basel)*. 2020;12(1):6. PMID: 33374593. PMCID: PMC7822425. <https://doi.org/110.3390/genes12010006>
17. Forraz N, McGuckin CP. The umbilical cord: a rich and ethical stem cell source to advance regenerative medicine. *Cell Prolif*. 2011;44 Suppl 1:60–69. PMID: 21481046. PMCID: PMC6495455. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2010.00729.x>
18. Xie Q, Liu R, Jiang J, et al. What is the impact of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation on clinical treatment? *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):519. PMID: 33261658. PMCID: PMC7705855. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02011-z>
19. Blazar BR, Hill GR, Murphy WJ. Dissecting the biology of allogeneic HSCT to enhance the GvT effect whilst minimizing GvHD. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(8):475–492. PMID: 32313224. PMCID: PMC7901860. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0356-4>
20. Stavropoulos-Giokas C, Dinou A, Papassavas A. The Role of HLA in Cord Blood Transplantation. *Bone Marrow Res*. 2012;2012:485160. PMID: 23097706. PMCID: PMC3477523. <http://doi.org/10.1155/2012/485160>
21. Kindwall-Keller TL, Ballen KK. Umbilical cord blood: The promise and the uncertainty. *Stem Cells Transl Med*. 2020;9(10):1153–1162. PMID: 32619330. PMCID: PMC7519764. <https://doi.org/10.1002/sctm.19-0288>
22. World Marrow Donor Association International Standards for Unrelated Hematopoietic Stem Cell Donor Registries. *D3.1 Public webpages with cord blood banking practices as part of the 2019 work programme of the World Marrow Donor Association (WMDA) for the EU Third Health Programme (2014-2020)*. 2020:26. URL: https://wmda.info/wp-content/uploads/2021/01/WMDA-2020-Standards_AM1_Jan2021-1.pdf
23. Mayani H, Wagner JE, Broxmeyer HE. Cord blood research, banking, and transplantation: achievements, challenges, and perspectives. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):48–61. PMID: 31089283. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0546-9>
24. Song CG, Zhang YZ, Wu HN, et al. Stem cells: a promising candidate to treat neurological disorders. *Neural Regen Res*. 2018;13(7):1294–1304. PMID: 30028342. PMCID: PMC6065243. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.235085>
25. Paton MCB, Wall DA, Elwood N, et al. Safety of allogeneic umbilical cord blood infusions for the treatment of neurological conditions: a systematic review of clinical studies. *Cytotherapy*. 2022;24(1):2–9. PMID: 34384698. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2021.07.001>
26. Balassa K, Rocha V. Anticancer cellular immunotherapies derived from umbilical cord blood. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(2):121–134. PMID: 29103317. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1402002>
27. Mu YX, Zhao YX, Li BY, et al. A simple method for in vitro preparation of natural killer cells from cord blood. *BMC Biotechnol*. 2019;19(1):80. PMID: 31752805. PMCID: PMC6869212. <https://doi.org/10.1186/s12896-019-0564-0>
28. Wang Z, Wu Z, Liu Y, et al. New development in CAR-T cell therapy. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):53. PMID: 28222796. PMCID: PMC5320663. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0423-1>

29. Obajdin J, Davies DM, Maher J. Engineering of chimeric natural killer cell receptors to develop precision adoptive immunotherapies for cancer. *Clin Exp Immunol.* 2020;202(1):11–27. PMID: 32544282. PMCID: PMC7488126. <https://doi.org/10.1111/cei.13478>
30. Liu E, Marin D, Banerjee P, et al. Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors. *N Engl J Med.* 2020;382(6):545–553. PMID: 32023374. PMCID: PMC7101242. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910607>
31. Kulus M, Sibiak R, Stefańska K, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cells Derived from Human and Animal Perinatal Tissues—Origins, Characteristics, Signaling Pathways, and Clinical Trials. *Cells.* 2021;10(12):3278. PMID: 34943786. PMCID: PMC8699543. <https://doi.org/10.3390/cells10123278>
32. Mebarki M, Abadie C, Larghero J, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem/stromal cells: a promising candidate for the development of advanced therapy medicinal products. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):152. PMID: 33637125. PMCID: PMC7907784. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02222-y>
33. Thompson M, Mei SHJ, Wolfe D, et al. Cell therapy with intravascular administration of mesenchymal stromal cells continues to appear safe: An updated systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine.* 2020;19:100249. PMID: 31989101. PMCID: PMC6970160. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.100249>
34. Wu Y, Cao Y, Li X, 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):132–138. PMID: 24185180. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2013.10.001>
35. Riordan NH, Morales I, Fernández G, et al. Clinical feasibility of umbilical cord tissue-derived mesenchymal stem cells in the treatment of multiple sclerosis. *J Transl Med.* 2021;19(1):197. PMID: 29523171. PMCID: PMC5845260. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1433-7>
36. Wang D, Niu L, Feng X, et al. Long-term safety of umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation for systemic lupus erythematosus: a 6-year follow-up study. *Clin Exp Med.* 2017;17(3):333–340. PMID: 27270729. <https://doi.org/10.1007/s10238-016-0427-0>
37. Yin Y, Hao H, Cheng Y, et al. The homing of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells and the subsequent modulation of macrophage polarization in type 2 diabetic mice. *Int Immunopharmacol.* 2018;60:235–245. PMID: 29778021. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.04.051>
38. Cai J, Wu Z, Xu X, et al. Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cell With Autologous Bone Marrow Cell Transplantation in Established Type 1 Diabetes: A Pilot Randomized Controlled Open-Label Clinical Study to Assess Safety and Impact on Insulin Secretion. *Diabetes Care.* 2016;39(1):149–157. PMID: 26628416. <https://doi.org/10.2337/dc15-0171>
39. Dilogio IH, Canintika AF, Hanitya AL, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for treating osteoarthritis of the knee: a single-arm, open-label study. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2020;30(5):799–807. PMID: 31989258. <https://doi.org/10.1007/s00590-020-02630-5>
40. Kim YJ, Ahn HJ, Lee SH, et al. Effects of conditioned media from human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in the skin immune response. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110789. PMID: 33152947. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110789>
41. Zhang J, Lv S, Liu X, et al. Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Treatment for Crohn's Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Gut Liver.* 2018;12(1):73–78. PMID: 28873511. PMCID: PMC5753687. <https://doi.org/10.5009/gnl17035>
42. Sun Q, Huang Z, Han F, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells as induction therapy are safe and feasible in renal allografts: pilot results of a multicenter randomized controlled trial. *J Transl Med.* 2018;16(1):52. PMID: 29514693. PMCID: PMC5842532. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1422-x>
43. Shi M, Liu Z, Wang Y, et al. A Pilot Study of Mesenchymal Stem Cell Therapy for Acute Liver Allograft Rejection. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(12):2053–2061. PMID: 29178564. PMCID: PMC5702514. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0134>
44. Стукань А.И., Гилевич И.В., Порханов В.А., и др. Патогенетические предпосылки использования клеточных технологий при поражении легких, ассоциированном с SARS-CoV-2. *Инновационная медицина Кубани.* 2020;(2):69–78. <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-18-2-69-78>
- Stukan AI, Gilevich IV, Porhanov VA, et al. Pathogenetic rationale for the use of cell therapy in lung injury associated with SARS-CoV-2. *Innovative Medicine of Kuban.* 2020;(2):69–78. (In Russ.). <https://doi.org/10.35401/2500-0268-2020-18-2-69-78>
45. Shu L, Niu C, Li R, et al. Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):361. PMID: 32811531. PMCID: PMC7432540. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01875-5>
46. Meng F, Xu R, Wang S, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell therapy in patients with COVID-19: a phase 1 clinical trial. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):172. PMID: 32855385. PMCID: PMC7450163. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00286-5>
47. Lanzoni G, Linetsky E, Correa D, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: A double-blind, phase 1/2a, randomized controlled trial. *Stem Cells Transl Med.* 2021;10(5):660–673. PMID: 33400390. PMCID: PMC8046040. <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0472>

Сведения об авторах

Гилевич Ирина Валерьевна, к. м. н., заведующая лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>

Поляков Игорь Станиславович, к. м. н., первый заместитель главного врача, НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5912-8074>

Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, д. м. н., профессор, главный врач НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Сторожук Александр Петрович, д. м. н., главный врач, Родильный дом г. Краснодара; профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-1843-6518>

Завгородняя Анна Германовна, студентка 6-го курса, лечебный факультет, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3276-9733>

Коломийцева Елена Анатольевна, биолог лаборатории разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний,

НИИ – ККБ № 1 им. проф. С.В. Очаповского (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-7773-9159>

Сотниченко Александр Сергеевич, к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-7322-0459>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author Credentials

Irina V. Gilevich, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Development and Study of New Treatment Technologies, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1; Assistant Professor, Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-9766-1811>

Igor S. Polyakov, Cand. Sci. (Med.), First Deputy Chief Physician, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1; Assistant Professor, Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5912-8074>

Vladimir A. Porhanov, Academician of Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Doctor of the Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1; Head of Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>

Alexander P. Storozhuk, Dr. Sci. (Med.), Head of Krasnodar Maternity Hospital, Professor of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-1843-6518>

Anna G. Zavgorodnyaya, 6th year student, Medical Faculty, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3276-9733>

Elena A. Kolomiytseva, Biologist, Laboratory for Development and Study of New Treatment Technologies, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital no. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-7773-9159>

Alexander S. Sotnichenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-7322-0459>

Conflict of interest: none declared.