

Стовбурові клітини як перспективний терапевтичний напрям лікування тяжких захворювань

Т.А. Спринсян

ГС «Асоціація з інтенсивного лікування інфекційних захворювань» (INCURE), м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. Стовбурові клітини привернули науковий, клінічний і громадський інтерес, оскільки здатні відновлюватися й розвиватися до певних типів клітин залежно від джерела їхнього походження та біологічної пластичності. Сьогодні досліджуються кілька стратегій використання клітинної терапії. Всього зареєстровано 8357 клінічних досліджень різних стадій із використанням стовбурових клітин. Активно досліджуються можливості застосування мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин у пацієнтів з ускладненнями при коронавірусній хворобі (COVID-19). Утім, серед продуктів стовбурових клітин Управління з контролю якості харчування та лікарських засобів США (FDA) поки що схвалило лише ті, що вироблені на основі пуповинної крові. На сьогодні в США та країнах Європи функціонують приватні клініки, які надають послуги із забору та культивування стовбурових клітин, переважно аутологічного походження. Такі медичні центри можуть стати осередками персоналізованої медицини, зосередженими на потребах конкретного пацієнта та його можливостях отримати таргетну терапію щодо тяжких, маловиліковних станів за допомогою сучасних методів із залученням клітинних технологій. У статті представлено аналіз наявних стратегій терапевтичного використання стовбурових клітин і найперспективніших напрямів подальшого їх вивчення.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: стовбурові клітини, ембріональні, аутологічні, алогенні, SARS-CoV-2, коронавірусна хвороба.

Stem cells as a promising therapeutic direction for the treatment of serious diseases

T.A. Sprysian

Civic Union "Communicable Diseases Intensive Care Association" (INCURE), Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

ABSTRACT. Stem cells have attracted scientific, clinical and public interest because they can regenerate and develop in certain types of cells, depending on their source of origin and biological plasticity. Several strategies for the use of cell therapy are currently being explored. A total of 8357 clinical trials of various stages using stem cells have been registered. The possibility of using multipotent mesenchymal stromal cells in patients with COVID-19-induced complications is being actively investigated. However, among the stem cell products, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) has so far approved only those that are produced from umbilical cord blood. In the USA and European countries, there are private clinics that provide services for the collection and cultivation of stem cells, mainly autologous. Such medical centers can become the point of concentration of personalized medicine, focused on the needs of a particular patient and his/her possibilities of receiving targeted therapy for severe, difficult-to-treat conditions using modern methods in cellular technologies. The article presents an analysis of existing strategies for the therapeutic use of stem cells and the most promising directions for their further study.

KEY WORDS: stem cells, embryonic, autologous, allogeneic, SARS-CoV-2, coronavirus disease.

Стволовые клетки как перспективное терапевтическое направление лечения тяжелых заболеваний

Т.А. Спринсян

ОС «Ассоциация по интенсивному лечению инфекционных заболеваний» (INCURE), г. Киев, Украина

Конфликт интересов: отсутствует

РЕЗЮМЕ. Стволовые клетки привлекли научный, клинический и общественный интерес, поскольку способны восстанавливаться и развиваться в определенный тип клеток в зависимости от источника их происхождения и биологической пластичности. Сегодня исследуются несколько стратегий использования клеточной терапии.

Всього зареєстровано 8357 клінічних досліджень різних стадій з використанням стовлових кліток. Активно досліджуються можливості застосування мультипотентних мезенхімальних стромальних кліток у пацієнтів з ускладненнями при коронавірусній хворобі (COVID-19). Втім, серед продуктів стовлових кліток Управління по контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) поки що схвалило лише те, що вироблено на основі пуповинної крові. На сьогодні в США та країнах Європи функціонують приватні клініки, які надають послуги збору та культивування стовлових кліток, переважно аутологічного походження. Такі медичні центри можуть стати середовищем персоналізованої медицини, зосередженою на потребностях конкретного пацієнта та його можливостях отримати цільову терапію в разі важких, важко лікуваних захворювань з використанням сучасних методів з залученням клітинних технологій. В статті представлено аналіз наявних стратегій терапевтичного застосування стовлових кліток та найбільш перспективних напрямків подальшого їх вивчення.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: стовлові клітки, ембріональні, аутологічні, аллогенні, SARS-CoV-2, коронавірусна хвороба.

Вступ

Значна кількість захворювань та/або фізичних уражень призводить до втрати органами й системами клітин і цілих тканин, через що порушується функціонування цих органів і організму загалом. Наприклад, хвороба Паркінсона зумовлює поступову втрату дофамінергічних нейронів у ділянці чорної речовини мозку, через що розвиваються специфічні рухові дефекти. Травми, як-от розриви меніска та пошкодження спинного мозку, також призводять до обмеження нормальної фізичної активності людини. Інсулінозалежний цукровий діабет (ЦД), розсіяний склероз (РС) та інші аутоімунні розлади пов'язані з незворотним пошкодженням спеціалізованих клітин, що спричиняє порушення нормального обміну речовин і функцій організму. Такі стани протягом усієї історії медицини вважалися невиліковними, хоча людство й мріяло колись навчитися замінити пошкоджені чи навіть просто постарілі органи на нові, функціональні. Розвиток ембріології як науки та відкриття на початку ХХ століття здатності ембріональних клітин давати початок більш ніж 200 видам тканин зробило ці мрії предметними. Проте практичне втілення та клінічне застосування цієї ідеї отримали лише після виділення в 1968 році Friedenstein та співавт. стовбурових клітин із кісткового мозку, які сьогодні Міжнародне товариство клітинної терапії (ISCT) називає мультипотентними мезенхімальними стромальними клітинами (ММСК). Це відкриття дало поштовх до розвитку абсолютно нового перспективного терапевтичного напрямку – регенеративної медицини та генної інженерії, суть якого полягає у використанні живих клітин для заміщення чи відновлення пошкоджених органів і тканин із кінцевою метою відновити їхню нормальну функцію.

Клітинні технології – це насамперед стовбурові клітини та клітини-попередники, які здатні підтримувати свою популяцію та перетворюватися на спеціалізовані клітини з різними функціями. Стовбурові клітини привернули науковий, клінічний і громадський інтерес, оскільки здатні відновлюватися й розвиватися до певних типів клітин, залежно від джерела їхнього походження та біологічної пластичності. Сьогодні досліджуються кілька стратегій використання клітинної терапії: вивчаються терапевтичні методики за допомогою клітин, отриманих з аутологічних ізолятів первинних

клітин, культивованих клітинних ліній, тканинспецифічних стовбурових клітин (мезенхімальних), включаючи кістковий мозок, жирову тканину, зубну пульпу, менструальну кров тощо, стовбурових клітин пуповинної крові (кордальних клітин), ембріональних стовбурових клітин, а також клітинних тканин та органів від генетично модифікованих тварин.

Види стовбурових клітин та їх використання в клінічній практиці

Тканинспецифічні диференційовані аутологічні клітини (на відміну від аутологічних клітин-попередників), зібрані в пацієнта й культивовані *ex vivo* для росту та повторного введення, сьогодні посідають провідне місце в регенеративній медицині завдяки повній спорідненості до організму, вони ідеально підходять з імунологічної точки зору. Нині широко вивчається клінічне застосування хондроцитів для відновлення хряща колінного суглоба [1-8], кератиноцитів і фібробластів шкіри для відновлення опіків і ран [9-12], міоцитів для відновлення міокарда [13-17], клітин епітеліального пігменту сітківки для лікування вікової макулодистрофії [18-20] та трансплантація клітин Шванна для відновлення мієліну в пацієнтів із РС [21-23]. Незважаючи на те, що аутологічні клітини доступні для культивування в будь-якої людини та є ідеально підходящими, тобто не потрібна імуносупресивна терапія для підтримки трансплантата, існують обмеження, пов'язані із забором тканини для виділення клітинної культури. Зазвичай потрібне хірургічне втручання, іноді з утворенням доволі значного тканинного дефекту, а отже, болювого синдрому й обмеження функції постраждалого від втручання органа чи тканини. До того ж у дорослої людини обмеженою є здатність тканин до росту, тому досить важко отримати необхідну кількість автоклітин для терапевтичного втручання. Крім того, первинні культури клітин можуть старіти чи дедиференціюватися ще протягом культивування. На сьогодні лише два препарати на основі аутологічних клітин дістали схвалення Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA): Epicel® компанії Genzyme Sanofi Biosurgery та Recell® компанії Autologous Cell Harvesting Device як засоби для лікування постраждалих від опіків на основі автокератиноцитів.

Імунологічно ідеальними є також аутологічні клітини-попередники, які використовуються для самовідновлення тканин. Найширше застосовуються клітини-попередники

ВІД РЕДАКТОРА: ОГЛЯД

кісткового мозку. Мезенхімальні клітини, що присутні в кістковому мозку, мають здатність диференціюватися на безліч типів клітин і тканин за наявності підходящих умов росту [24]. На сьогодні існують лише експериментальні дослідження з використанням клітин-попередників кісткового мозку для відновлення хрящової тканини [25-27], міокарда [28, 29], печінки [30], спинного мозку [31] та лікування ЦД [32], але перспектива використовувати власні клітини-попередники є значною, й подальші клінічні дослідження зможуть наблизити можливість застосовувати їх у медичній практиці.

Алогенні тканини та клітинні лінії. Використання алогенної тканини й органів для трансплантації є вже звичною клінічною практикою, але в цих випадках необхідна імуносупресивна терапія для запобігання відторгненню донорської тканини. Нещодавно стали доступними для медичного застосування технології на основі тканинної інженерії та спеціалізованих клітинних ліній, які модифіковані з метою зниження імуногенності. Як і в разі з аутологічно-клітинною терапією, найбільшого прогресу досягнуто в напрямках заміщення сполучної тканини, хряща та шкіри [33-35]. На сьогодні зареєстрованими є два препарати на основі кератиноцитів крайньої плоті новонароджених і фібробластів шкіри, котрі використовують як замітник шкіри в пацієнтів із хронічними ранами, – Apligraf® (Organogenesis Inc.) та Dermagraft (Smith & Nephew) [36].

Іншим джерелом алогенних клітин є трупний матеріал. Titan Pharmaceuticals Inc. наразі проводить клінічне випробування фази IIb із початковими позитивними результатами, в якому вивчає можливість застосування клітин, отриманих від трупного матеріалу, для лікування хвороби Паркінсона та дистрофії сітківки ока [37, 38], а Layton Biosciences Inc. досліджує можливість застосування алогенної лінії клітин людини NT2, які можуть диференціюватися на нейрони, в лікуванні наслідків інсульту [39, 40].

Обмеженням комерційного використання алогенних культур клітин і тканин є подібне до такого при трансплантації органів. Із метою уникнення імунного відторгнення необхідні інкапсуляція, обробка тканин, індукція толерантності та/або генетична модифікація, якщо пацієнту протипоказана імуносупресивна терапія.

Алогенна трансплантація кісткового мозку вже давно застосовується для лікування гематологічних розладів і раку. Нові клінічні дослідження вивчають можливість використання стовбурових клітин периферичної крові та конкретних підгруп стовбурових клітин кісткового мозку для згаданих розладів [41, 42]. Відкриття та виділення нервових стовбурових клітин із внутрішньоутробного [43-45] та мозку дорослої людини дали змогу значно просунути в напрямі лікування неврологічних розладів, як-от хвороба Паркінсона та пошкодження спинного мозку. Nunes і співавт., Keoung і співавт. та інші дослідники показали, що трансфіковані/трансдуковані специфічні промоторні конструкції, що рухають зелений флуоресцентний білок (GFP), можуть бути використані для відбору конкретних нервових клітин-попередників за допомогою проточної цитометрії [46, 47]. Розширення цих методів може сприяти комерційному застосуванню нервових стовбурових клітин шляхом відтворюваного відбору бажаного нервового фенотипу.

У базі даних FDA зареєстровано 117 досліджень із вивчення застосування алогенних стовбурових клітин або клітин кісткового мозку з терапевтичною метою, більшість яких

стосується лікування раку (84), анемії й інших гематологічних розладів (9), метаболічних захворювань (2), а також поодинокі дослідження щодо можливості лікування гранулематозу, пацієнтів із ВІЛ, які не реагують на високоактивну антиретровірусну терапію, грибоподібного мікозу та синдрому Сезарі, алогенного відторгнення кісткового мозку. Всього зареєстровано 8357 клінічних досліджень різних стадій із використанням стовбурових клітин (www.clinicaltrials.gov). Утім, серед продуктів стовбурових клітин FDA поки що схвалило лише ті, що вироблені на основі пуповинної крові.

Виклик для подальших розробок

Наприкінці грудня 2019 року в м. Ухані (Китай) було зареєстровано численні випадки тяжкого дихального дистрес-синдрому, зумовленого невідомою причиною. У січні надзвичайно заразний коронавірус, який дістав назву SARS-CoV-2, був визнаний причиною цього ускладнення. Його надшвидка розповсюдженість у світі призвела до глобальної епідемії.

Через швидке прогресування цитокинового каскаду в тяжкохворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), через який пацієнти потребують підтримки дихання. Yang і співавт. повідомили, що в 67 % тяжкохворих розвивається ГРДС і смертність цих пацієнтів є значною. Час виживання після госпіталізації зазвичай становить 1-2 тижні. У пацієнтів із ГРДС віком понад 65 років із супутніми захворюваннями, пов'язаними з порушенням регуляції імунної системи, як-от ЦД або ожиріння, рівень смертності вищий. Xu та співавт. підтвердили, що пацієнти з COVID-19 із тяжкою пневмонією померли від тяжкої інфекції [48]. Рецептори ACE2 також експресуються в серці, печінці, нирках та органах травлення, тож пацієнти з COVID-19 страждають не тільки від ГРДС, але й від інших ускладнень, як-от пошкодження міокарда, аритмія, порушення функції нирок і поліорганна недостатність.

ГРДС-асоційоване пошкодження легенів спричиняється системним запаленням з інвазією нейтрофілів і макрофагів у альвеолярні простори. Локалізоване вивільнення прозапальних цитокінів, як-от IL-6, IL-1 β , IL-8 і TNF- α призводить до пошкодження ендотеліальної й епітеліальної легеневої тканин. Запальне середовище в легенях посилює вироблення активних форм кисню, погіршує легеневу бар'єрну функцію, збільшує проникність судин, спричиняє накопичення альвеолярного білкового ексудату та врешті-решт призводить до легеневого фіброзу [49, 50]. Нейтрофіли можуть мігрувати із запалених тканин в інші органи, зумовлюючи їхню дисфункцію. На сьогодні ефективної терапії ГРДС не існує.

Нині випробовуються кілька підходів на основі клітинної терапії в клінічних дослідженнях для можливості лікування пацієнтів із COVID-19 і постковідним синдромом: ММСК завдяки наявності протизапальних та імуномодулювальних властивостей [48], натуральні кілери – через здатність лізувати заражені вірусом клітини та регулювати імунну відповідь [49], дендритні клітини – оскільки використовуються у вакцинах, а також екзосоми, отримані з ММСК, – бо є неклітинними частинками та не потребують імуносупресії, а також є відносно простими у виробництві. Крім того, наразі в клінічному дослідженні I фази вивчають продукт ALVR109 (AlloVir) як алогенну, специфічну до вірусу терапію Т-клітинами, згідно з якою цей продукт отримують від здорових донорів, які одужали від COVID-19.

■ ВІД РЕДАКТОРА: ОГЛЯД

ММСК привертають окрему увагу завдяки здатності інгібувати запалення та цитокіновий шторм, що вже було виявлено в кількох дослідженнях *in vitro* й *in vivo* [51, 52]. ММСК також проявляють виражену антибактеріальну [53], протівірусну [54] й аналгетичну [55] дію.

Отже, ММСК наразі досліджують як відносно безпечний терапевтичний засіб для лікування пацієнтів із COVID-19 із метою зменшення смертності та захворюваності. Лікування із застосуванням ММСК може також зменшити попит на такі важливі лікарняні ресурси, як ліжка відділення інтенсивної терапії й апарати штучної вентиляції легенів.

ММСК, отримані з жирової тканини, мають значні переваги перед клітинами, отриманими з інших джерел, завдяки малоінвазивній процедурі ліпоаспірації [56]. Концентрація ММСК у жировій клітковині перевищує таку в усіх інших тканинах організму [57], а їхня активність не втрачається з віком донора [58], на відміну від ММСК, отриманих із кісткового мозку [59, 60].

Внутрішньовенне введення дає ММСК змогу накопичуватися в легенях, де вони виділяють численні паракринні фактори, які можуть відіграти значну роль у захисті або омолодженні альвеолярних епітеліальних клітин, протидії фіброзу та поліпшенні функції легенів [61]. Після внутрішньовенного введення лише невелика частина ММСК приживається в органах-мішенях, оскільки вони потрапляють у мікросудинну систему легенів [62, 63]. Внутрішньовенне введення ММСК може бути корисним

для пацієнтів із поліорганными захворюваннями через здатність цих клітин впливати на такі пошкоджені органи, як серце, печінка та нирки [64].

Здатність ММСК накопичуватися в легеневій тканині дає змогу використовувати їх у пацієнтів із раніше невиліковними захворюваннями дихальних шляхів, як-от муковісцидоз, хронічне обструктивне захворювання легенів, ідіопатичний легеневий фіброз [65].

Висновки

На сьогодні в США та країнах Європи функціонують приватні клініки, які надають послуги із забору та культивування стовбурових клітин, переважно автологічного походження. Зокрема, в США у 2009 році функціонували лише два медичні центри, де використовувалося лікування стовбуровими клітинами; до 2017 року їх кількість зросла до 716, переважно в таких штатах, як Каліфорнія, Флорида, Техас, Арізона та Колорадо, й нові такі центри продовжують відкриватися. Матеріал для цих клінік постачають 432 американські компанії.

Такі медичні центри можуть стати осередками персоніфікованої медицини, зосередженими на потребах конкретного пацієнта та його можливостях отримати таргетну терапію щодо тяжких, маловиліковних станів за допомогою сучасних методів із залученням клітинних технологій. Найперше це стосується пацієнтів з онкологічною патологією, муковісцидозом, хронічним обструктивним захворюванням легенів, бронхіальною астмою й особливо постковідним синдромом.

Література / References

1. Brittberg M., Lindahl A., Nilsson A., Ohlsson C., Isaksson O., Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1994 Oct 6; 331 (14): 889-95.
2. Minas T. Chondrocyte implantation in the repair of chondral lesions of the knee: economics and quality of life. *Am. J. Orthop.* 1998; 27: 739-744.
3. Brittberg M. Autologous chondrocyte transplantation. *Clin. Orthop.* 1999: S147-55.
4. Minas T., Peterson L. Advanced techniques in autologous chondrocyte transplantation. *Clin. Sports Med.* 1999; 18: 13-44.
5. Robinson D., Ash H., Aviezer D., Agar G., Halperin N., Nevo Z. Autologous chondrocyte transplantation for reconstruction of isolated joint defects: the Assaf Harofeh experience. *Isr. Med. Assoc. J.* 2000; 2: 290-295.
6. Brittberg M., Tallheden T., Sjogren-Jansson B., Lindahl A., Peterson L. Autologous chondrocytes used for articular cartilage repair: an update. *Clin. Orthop.* 2001: S337-48.
7. King P., Bryant T., Minas T. Autologous chondrocyte implantation for chondral defects of the knee: indications and technique. *J. Knee Surg.* 2002; 15: 177-184.
8. Peterson L., Brittberg M., Kiviranta I., Akerlund E., Lindahl A. Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. *Am. J. Sports Med.* 2002; 30: 2-12.
9. Navsaria H.A., Myers S.R., Leigh I.M., McKay I.A. Culturing skin in vitro for wound therapy. *Trends Biotechnol.* 1995; 13: 91-100.
10. Kuroyanagi Y., Kenmochi M., Ishihara S., Takeda A., Shiraishi A., Ootake N., Uchinuma E., Torikai K., Shioya N. A cultured skin substitute composed of fibroblasts and keratinocytes with a collagen matrix: preliminary results of clinical trials. *Ann. Plast. Surg.* 1993; 31: 340-9; discussion 349-51.
11. Boyce S.T., Greenhalgh D.G., Kagan R.J., Housinger T., Sorrell J.M., Childress C.P., Rieman M., Warden G.D. Skin anatomy and antigen expression after burn wound closure with composite grafts of cultured skin cells and biopolymers. *Plast. Reconstr. Surg.* 1993; 91: 632-641.
12. Carsin H., Ainaud P., Le Bever H., Rives J., Lakhel A., Stephanazzi J., Lambert F., Perrot J. Cultured epithelial autografts in extensive burn coverage of severely traumatized patients: a five year single-center experience with 30 patients. *Burns.* 2000; 26: 379-387.
13. Penn M.S., Francis G.S., Ellis S.G., Young J.B., McCarthy P.M., Topol E.J. Autologous cell transplantation for the treatment of damaged myocardium. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2002; 45: 21-32.
14. Yoo K.J., Li R.K., Weisel R.D., Mickle D.A., Li G., Yau T.M. Autologous smooth muscle cell transplantation improved heart function in dilated cardiomyopathy. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 70: 859-865.
15. Dorfman J., Duong M., Zibaitis A., Pelletier M.P., Shum-Tim D., Li C., Chiu R.C. Myocardial tissue engineering with autologous myoblast implantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998; 116: 744-751.
16. Tran N., Li Y., Bertrand S., Bangratz S., Carreaux J.P., Stoltz J.F., Villemot J.P. Autologous cell transplantation and cardiac tissue engineering: potential applications in heart failure. *Biorheology.* 2003; 40: 411-415.
17. Gulbins H., Meiser B., Reichenspurner H., Reichart B. Cell transplantation – a potential therapy for cardiac repair in the future? *Heart Surg. Forum.* 2002; 5: E28-34.
18. Peyman G.A., Blinder K.J., Paris C.L., Alturki W., Nelson N.C. Jr., Desai U. A technique for retinal pigment epithelium transplantation for age-related macular degeneration secondary to extensive subfoveal scarring. *Ophthalmic Surg.* 1991; 22: 102-108.
19. Binder S., Stolba U., Krebs I., Kellner L., Jahn C., Feichtinger H., Povelka M., Frohner U., Kruger A., Hilgers R., W. Transplantation of autologous retinal pigment epithelium in eyes with foveal neovascularization resulting from age-related macular degeneration: a pilot study. *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 133: 215-225. doi: 10.1016/S0002-9394(01)01373-3.
20. Semkova I., Kreppel F., Welsandt G., Luther T., Kozłowski J., Janicki H., Kochanek S., Schraermeyer U. Autologous transplantation of genetically modified iris pigment epithelial cells: a promising concept for the treatment of age-related macular degeneration and other disorders of the eye. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002; 99: 13090-13095. doi: 10.1073/pnas.202486199.
21. Baron-Van Evercooren A., Avellana-Adalid V., Lachapelle F., Liblau R. Schwann cell transplantation and myelin repair of the CNS. *Mult. Scler.* 1997; 3: 157-161.
22. Blakemore W.F., Crang A.J. The use of cultured autologous Schwann cells to remyelinate areas of persistent demyelination in the central nervous system. *J. Neurol. Sci.* 1985; 70: 207-223. doi: 10.1016/0022-510X(85)90088-7.
23. Stangel M., Hartung H. Remyelinating strategies for the treatment of multiple sclerosis. *Prog. Neurobiol.* 2002; 68: 361-376. doi: 10.1016/S0301-0082(02)00105-3.
24. Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C., Jaiswal R.K., Douglas R., Mosca J.D., Moorman M.A., Simonetti D.W., Craig S., Marshak D.R. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999; 284: 143-147.
25. Wakitani S., Goto T., Pineda S.J., Young R.G., Mansour J.M., Caplan A.I., Goldberg V.M. Mesenchymal cell-based repair of large, full-thickness defects of articular cartilage. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1994; 76: 579-592.
26. Im G.I., Kim D.Y., Shin J.H., Hyun C.W., Cho W.H. Repair of cartilage defect in the rabbit with cultured mesenchymal stem cells from bone marrow. *J. Bone Joint Surg. Br.* 2001; 83: 289-294. doi: 10.1302/0301-620X.83B2.10495.
27. Wakitani S., Imoto K., Yamamoto T., Saito M., Murata N., Yoneda M. Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002; 10: 199-206.
28. Orlic D., Kajstura J., Chimenti S., Bodine D., Leri A., Anversa P. Transplanted adult bone marrow cells repair myocardial infarcts in mice. *Ann. NY Acad. Sci.* 2001; 938: 221-9; discussion 229-30.
29. Orlic D., Kajstura J., Chimenti S., Bodine D., Leri A., Anversa P. Bone marrow stem cells regenerate infarcted myocardium. *Pediatr. Transplant.* 2003; 7 Suppl. 3: 86-88. doi: 10.1034/j.1399-3046.7.s3.13.x.
30. Terai S., Yamamoto N., Omori K., Sakaida I., Okita K. A new cell therapy using bone marrow cells to repair damaged liver. *J. Gastroenterol.* 2002; 37 Suppl. 14: 162-163.
31. Akiyama Y., Radtke C., Honmou O., Kocsis J. Remyelination of the spinal cord following intravenous delivery of bone marrow cells. *Glia.* 2002; 39: 229-236.
32. Janus A., Holz G.G., Theise N.D., Hussain M.A. In vivo derivation of glucose-competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 843-850.
33. Peretti G.M., Caruso E.M., Randolph M.A., Zaleske D.J. Meniscal repair using engineered tissue. *J. Orthop. Res.* 2001; 19: 278-285. doi: 10.1016/S0736-0266(00)90010-X.
34. Eaglstein W., Falanga V. Tissue engineering and the development of Apligraf a human skin equivalent. *Adv. Wound Care.* 1998; 11: 1-8.
35. Chu C.R., Coutts R.D., Yoshioka M., Harwood F.L., Monosov A.Z., Amiel D. Articular cartilage repair using allogeneic perichondrocyte-seeded biodegradable porous polylactic acid (PLA): a tissue-engineering study. *J. Biomed. Mater. Res.* 1995; 29: 1147-1154.
36. Parenteau N.L., Bilbo P., Nolte C.J., Mason V.S., Rosenberg M. The organotypic culture of human skin keratinocytes and fibroblasts to achieve form and function. *Cytotechnology.* 1992; 9: 163-171.
37. Subramanian T., Marchionini D., Potter E.M., Cornfeldt M.L. Striatal xenotransplantation of human retinal pigment epithelial cells attached to microcarriers in hemiparkinsonian rats ameliorates behavioral deficits without provoking a host immune response. *Cell Transplant.* 2002; 11: 207-214.
38. Watts R.L., Raiser C.D., Stover N.P., Cornfeldt M.L., Schweikert M.L., Allen R.C., Somerville N.J., Subramanian T., Bakay R.A.E. American Academy of Neurology, 55th Annual Meeting, March 29 – April 5th, 2003. Honolulu, Hawaii; 2003. Stereotaxic Intrastratial Implantation of Retinal Pigment Epithelial Cells Attached to Microcarriers in Six Advanced Parkinson Disease (PD) Patients: Two Year Follow-Up.
39. Kondziolka D., Wechsler L., Goldstein S., Meltzer C., Thulborn K.R., Gebel J., Jannetta P., DeCesare S., Elder E.M., McGrogan M., Reitman M.A., Bynum L. Transplantation of cultured human neuronal cells for patients with stroke. *Neurology.* 2000; 55: 565-569.
40. Nelson P.T., Kondziolka D., Wechsler L., Goldstein S., Gebel J., DeCesare S., Elder E.M., Zhang P.J., Jacobs A., McGrogan M., Lee V.M., Trojanowski J.Q. Clonal human (hNT) neuron grafts for stroke therapy: neuropathology in a patient 27 months after implantation. *Am. J. Pathol.* 2002; 160: 1201-1206.
41. Watanabe T., Kawano Y., Watanabe A., Takaue Y. Autologous and allogeneic transplantation with peripheral blood CD34⁺ cells: a pediatric experience. *Haematologica.* 1999; 84: 167-176.
42. Baron F., Baudoux E., Fillet G., Beguin Y. Retrospective comparison of CD34-selected allogeneic peripheral blood stem cell transplantation followed by CD8-depleted donor lymphocyte infusions with unmanipulated bone marrow transplantation. *Hematology.* 2002; 7: 137-143.
43. Uchida N., Buck D.W., He D., Reitsma M.J., Masek M., Phan T.V., Tsukamoto A.S., Gage F.H., Weissman I.L. Direct isolation of human central nervous system stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000; 97: 14720-14725.
44. Svendsen C.N., ter Borg M.G., Armstrong R.J., Rosser A.E., Chandran S., Ostenfeld T., Caldwell M.A. A new method for the rapid and long term growth of human neural precursor cells. *J. Neurosci. Methods.* 1998; 85: 141-152.
45. Svendsen C.N., Clarke D.J., Rosser A.E., Dunnett S.B. Survival and differentiation of rat and human epidermal growth factor-responsive precursor cells following grafting into the lesioned adult central nervous system. *Exp. Neurol.* 1996; 137: 376-388.
46. Svendsen C.N., Caldwell M.A., Ostenfeld T. Human neural stem cells: isolation, expansion and transplantation. *Brain Pathol.* 1999; 9: 499-513.
47. Nunes M.C., Roy N.S., Keyoung H.M., Goodman R.R., McKhann G. 2nd, Jiang L., Kang J., Nedergaard M., Goldman S.A. Identification and isolation of multipotential neural progenitor cells from the subcortical white matter of the adult human brain. *Nat. Med.* 2003; 9: 439-447.
48. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (4): 420-2.
49. Hughes K.T., Beasley M.B. Pulmonary manifestations of acute lung injury: more than just diffuse alveolar damage. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2017; 141 (7): 916-22.

ВІД РЕДАКТОРА: ОГЛЯД

50. Horie S., Gonzalez H.E., Laffey J.G., Masterson C.H. Cell therapy in acute respiratory distress syndrome. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10 (9): 5607-20.
51. Shi Y., Su J., Roberts A.I., Shou P., Rabson A.B., Ren G. How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses. *Trends Immunol.* 2012; 33 (3): 136-43.
52. Harrell C.R., Sadikot R., Pascual J., Fellabaum C., Jankovic M.G., Jovicic N. et al. Mesenchymal stem cell-based therapy of inflammatory lung diseases: current understanding and future perspectives. *Stem Cells International.* 2019; 2019: 4236973.
53. Krasnodembskaya A., Song Y., Fang X., Gupta N., Serikov V., Lee J.W. et al. Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37. *Stem Cells.* 2010; 28 (12): 2229-38.
54. Khatri M., Richardson L., Meulia T. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate influenza virus-induced acute lung injury in a pig model. *Stem Cell Res. Therapy.* 2018; 9 (1): 17.
55. Hosseini M., Yousefifard M., Aziznejad H., Nasirinezhad F. The effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation on allodynia and hyperalgesia in neuropathic animals: a systematic review with meta-analysis. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2015; 21 (9): 1537-44.
56. Golchin A., Seyedjafari E., Ardehshirylajimi A. Mesenchymal stem cell therapy for COVID-19: present or future. *Stem Cell Reviews and Reports.* 2020.
57. Cancio M., Ciccocioppo R., Rocco P.R.M., Levine B.L., Bronte V., Bollard C.M., Hanley P.J. Emerging trends in COVID-19 treatment: learning from inflammatory conditions associated with cellular therapies. *Cytotherapy.* 2020.
58. Mazini L., Rochette L., Amine M., Malka G. Regenerative capacity of adipose derived stem cells (ADSCs), comparison with mesenchymal stem cells (MSCs). *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (10): 2523.
59. Dufrane D. Impact of age on human adipose stem cells for bone tissue engineering. *Cell Transplant.* 2017; 26 (9): 1496-504.
60. Buschmann J., Gao S., Harter L., Hemmi S., Welti M., Werner C. et al. Yield and proliferation rate of adipose-derived stromal cells as a function of age, body mass index and harvest site-increasing the yield by use of adherent and supernatant fractions? *Cytotherapy.* 2013; 15 (9): 1098-105.
61. Wagner W., Wein F., Seckinger A., Frankhauser M., Wirkner U., Krause U. et al. Comparative characteristics of mesenchymal stem cells from human bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood. *Exp. Hematol.* 2005; 33 (11): 1402-16.
62. Barlow S., Brooke G., Chatterjee K., Price G., Pelekanos R., Rossetti T. et al. Comparison of human placenta- and bone marrow-derived multipotent mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev.* 2008; 17 (6): 1095-107.
63. Lee R.H., Pulin A.A., Seo M.J., Kota D.J., Ylostalo J., Larson B.L. et al. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6. *Cell Stem Cell.* 2009; 5 (1): 54-63.
64. Fischer U.M., Harting M.T., Jimenez F., Monzon-Posadas W.O., Xue H., Savitz S.I. et al. Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: the pulmonary first-pass effect. *Stem Cells Dev.* 2009; 18 (5): 683-92.
65. ERS Monograph: *Lung Stem Cells* (data before print).

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Спринсян Тетяна

Віцедиректорка Громадської спілки «Асоціація з інтенсивного лікування інфекційних захворювань» (INCURE).

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

Sprynsian Tatiana

Vice director / TB of the Civic Union "Communicable Diseases Intensive Care Association" (INCURE).

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

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Спринсян Тетяна

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

E-mail: info@incure.info

DOI: 10.32902/2663-0338-2021-2-5-10