

ХАРАКТЕРИСТИКА ПУПОВИННОЙ КРОВИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЕЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

© 2021 г. А. Г. Гончаров¹, К. А. Юрова¹, В. В. Шуплецова¹, Н. Д. Газатова¹,
О. Б. Мелашенко¹, Л. С. Литвинова¹, *

¹Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, 236001 Россия

*E-mail: larisalitvinova@yandex.ru

Поступила в редакцию 11.05.2021 г.

После доработки 31.05.2021 г.

Принята к публикации 05.06.2021 г.

В статье дана краткая характеристика компонентов пуповинной крови (ПК). Рассмотрены варианты применения ПК и ее компонентов, в частности, мезенхимных стволовых клеток, в экспериментальной биологии и медицине для активации регенерации органов и тканей, в составе комплексных мероприятий по лечению хронических заболеваний различного генеза (болезней крови и первичных иммунодефицитов, нейродегенеративных заболеваний, инфаркта миокарда, ожирения, сахарного диабета, цирроза печени, иммунозависимых и аутоиммунных патологий и др.). В обзоре также представлены случаи использования сыворотки (плазмы) ПК в послеоперационном восстановлении, для лечения глазных и нейродегенеративных заболеваний, в терапии возрастных изменений. Описана возможность применения сыворотки (плазмы) ПК в обогащении культуральных сред, для наращивания различных клеточных культур, используемых в регенеративной медицине. Подчеркивается важность и необходимость стандартизации методик получения ПК и ее компонентов, их тестирования и путей введения, а также регулирования использования ПК и ее компонентов в клинической практике. Особое внимание в обзоре уделено использованию ПК и ее компонентов в экспериментальной биологии для моделирования процессов репарации и регенерации органов и тканей у модельных животных.

Ключевые слова: пуповинная кровь, мезенхимные стволовые клетки, полученные из ПК человека, плазма, сыворотка, эритроцитарная масса

DOI: 10.31857/S0041377121050059

Пуповинная кровь (ПК) и ее компоненты находят все более широкое применение в экспериментальной биологии и клинической практике, а также при решении задач регенеративной медицины. В мире зарегистрировано более 450 законченных и действующих клинических исследований с применением ПК и ее компонентов (по данным: <https://clinicaltrials.gov/>). Количество публикаций, напрямую или косвенно посвященных этой тематике, ежегодно составляет около 5500 статей (по данным: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/). Интерес к ПК исследователей и врачей связан с уникальными свойствами и высоким терапевтическим потенциалом этого биологического материала и относительной доступностью и безопасностью его получения. ПК и ее компоненты можно рассматривать не только как один из наиболее перспективных инструментов регенера-

тивной медицины, но и как средство для лечения ряда гематологических, онкологических и иммунозависимых заболеваний.

В связи с этим, целью настоящего обзора явился анализ публикаций последних лет, посвященных использованию ПК и ее компонентов (эритроцитарной массы, мезенхимных стволовых клеток, сыворотки (плазмы) и др.) в экспериментальной биологии и клинической практике.

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОМПОНЕНТОВ ПК

В ПК присутствуют все форменные элементы крови, характерные для крови новорожденных детей. Однако их количество, соотношение и характеристики отличаются от показателей родившихся детей. Причиной таких отличий является быстрая реакция системы крови на переход от гипоксического внутриутробного развития к внеутробному существованию в условиях гипероксии и гемоконцентрации, связанной с потерей ребенком межтканевой жидкости. Клеточный состав ПК у доношенных де-

Принятые сокращения: ПК – пуповинная кровь; ГСК – гемопоэтические стволовые клетки; МСК – мезенхимные стволовые клетки; СД – сахарный диабет; ФБС – фетальная бычья сыворотка; НУС-МСК – мезенхимные стволовые клетки, полученные из ПК человека; iPS-клетки – индуцированные плюрипотентные стволовые клетки.

тей мало зависит от пола ребенка; в то же время количество лейкоцитов и тромбоцитов в ПК существенно выше у детей, рожденных в физиологических родах, по сравнению с кесаревым сечением (Dauber et al., 2011; Танасийчук и соавт., 2017). Рядом авторов установлены значительные вариации содержания гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в ПК от разных доноров, которые связывают с весом новорожденного, степенью зрелости и весом плаценты, количеством родов (Dauber et al., 2011; Танасийчук и соавт., 2017). Важно отметить, что колониеобразующая активность ПК определяется не только количеством CD34⁺-клеток, но и гестационным возрастом плода (Faivre et al., 2018; Mayani et al., 2020).

По показателям красной крови (содержанию эритроцитов, гемоглобина, эритроцитарным индексам), эритроцитарная ПК существенно превосходит как донорскую, так и цельную ПК (Romanov et al., 2019). В эритроцитарной массе ПК присутствуют клетки миелоидного и лимфоидного ряда в количестве, сопоставимом с их содержанием в красном костном мозге. Особенностью мезенхимных стволовых клеток, полученных из ПК человека (HUC-MSC), а также из амниотической мембраны, плаценты, Вартанова студня, являются их высокий пролиферативный потенциал, высокая способность к дифференцировке и самообновлению. В отличие от стволовых клеток, полученных из других источников, или индуцированных плюрипотентных стволовых (iPS), клеток HUC-MSC не образуют опухоли *in vivo* (Musiał-Wysocka et al., 2019). Низкая экспрессия молекул MHC I и II класса, а также ряда костимулирующих факторов на клеточной мембране, определяют их низкую иммуногенность. Уникальность плазмы (сыворотки) ПК определяется составом входящих в нее компонентов. Так, в плазме ПК отмечены более низкие (относительно обычной донорской плазмы) концентрации провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α), повышенный уровень хемокина IL-8 и ряда факторов роста: M-CSF, HGF, PDGF-BB, SCGF- β , IL-8 и SCF VEGF, G-CSF, EGF, FGF (Ehrhart et al., 2018; Romanov et al., 2019). Такой состав плазмы определяет противовоспалительные, ангиогенные и антиапоптотические свой-

ства этого продукта. Концентрация биологически активных молекул в сыворотке ПК выше по сравнению с плазмой ПК (Caseiro et al., 2018; Romanov et al., 2019). Необходимо отметить, что концентрация отдельных компонентов в плазме ПК достаточно вариативна, что, по-видимому, связано с индивидуальными особенностями донора ПК, способом родоразрешения и др. (Romanov et al., 2019).

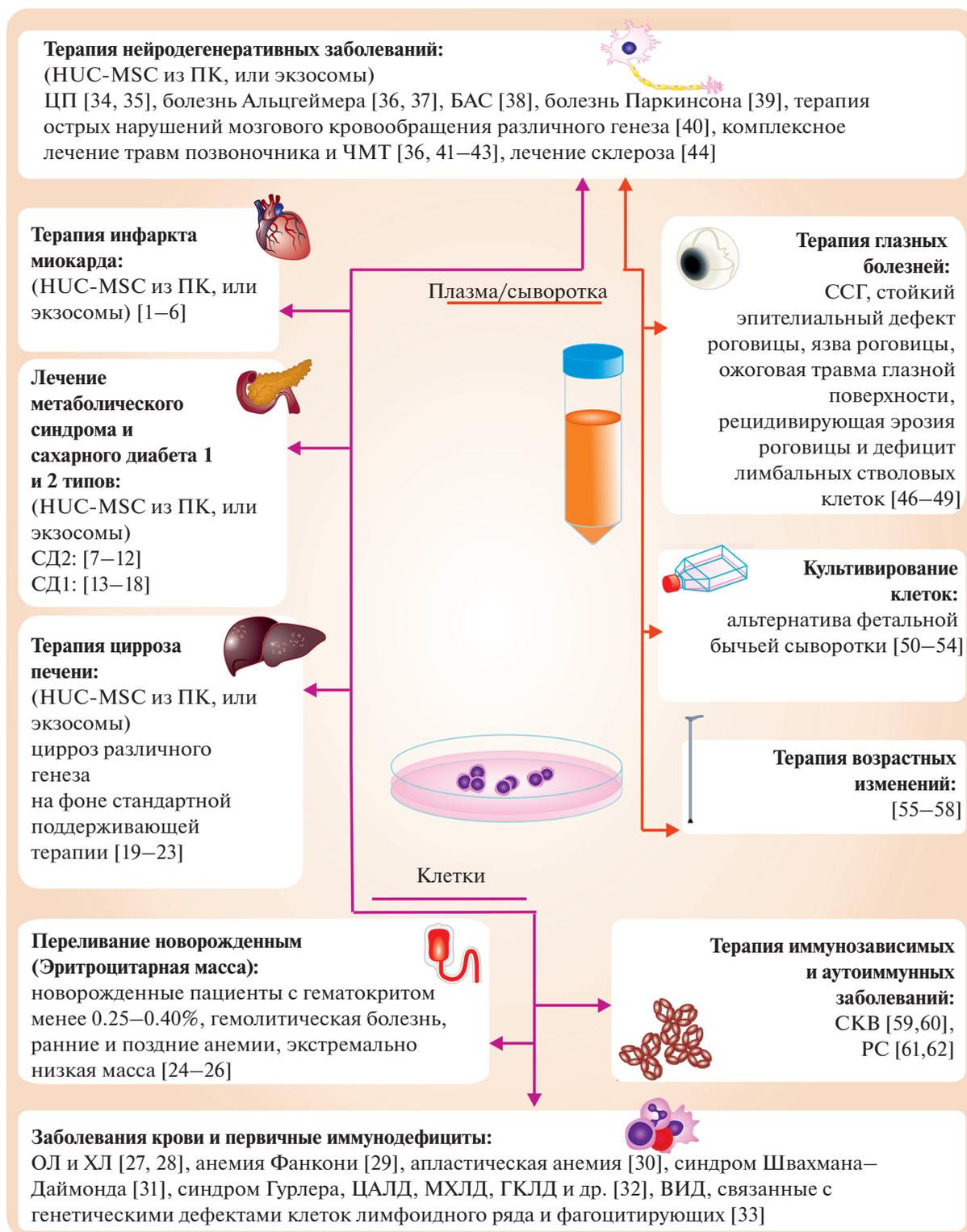
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПОНЕНТОВ ПУПОВИННОЙ КРОВИ

ПК и ее компоненты находят широкое применение в области экспериментальной биологии и клинической медицины, благодаря высокому регенераторному и терапевтическому потенциалу компонентов этой биологической жидкости. В частности, эритроцитарная масса ПК используется для аутологичного и аллогенного переливания новорожденным детям, при наличии у них терапевтической или хирургической патологии; гемопоэтические стволовые клетки, полученные из ПК, применяются для лечения заболеваний крови и первичных иммунодефицитов. Кроме того, в ряде работ сообщается об использовании мезенхимных стволовых клеток ПК для терапии ряда нейродегенеративных заболеваний, инфаркта миокарда, ожирения, сахарного диабета, цирроза печени, иммунозависимых и аутоиммунных патологий. Плазма (сыворотка) ПК также широко используется в различных отраслях медицины и экспериментальной биологии: для терапии глазных болезней, нейродегенеративных заболеваний, возрастных изменений, культивирования клеток и др. В контексте рассматриваемой тематики важно подчеркнуть тесное взаимодействие специалистов в области биологии и медицины, поскольку изучение биологических свойств ПК и ее компонентов может помочь в решении ряда клинических проблем.

ПЕРЕЛИВАНИЕ НОВОРОЖДЕННЫМ ПК (ЭРИТРОЦИТАРНОЙ МАССЫ)

Использование эритроцитарной массы, полученной из ПК, не нашло широкого применения в кли-

Рис. 1. Схема использования пуповинной крови и ее компонентов в экспериментальной биологии и медицине. *Сокращения:* ОЛ – острые лейкозы, ХЛ – хронические лейкозы, ЦАЛД – церебральная аденолейкодистрофия; МХЛД – метахроматическая лейкодистрофия; ГКЛД – глободноклеточная лейкодистрофия; ВИД – врожденные иммунодефициты; ЦП – церебральный паралич; БАС – боковой амиотрофический склероз; ЧМТ – черепно-мозговая травма; ССГ – синдром сухого глаза; РС – рассеянный склероз; СКВ – системная красная волчанка. *Литература:* 1. Lim et al., 2018; 2. Wang et al., 2018; 3. Ni et al., 2019; 4. Peng et al., 2019; 5. Terashvili, Bosnjak, 2019; 6. Zhao et al., 2019; 7. Li et al., 2013; 8. Reddi et al., 2015; 9. Chen et al., 2016; 10. Pan et al., 2016; 11. Sun et al., 2018; 12. Ulyanova et al., 2018; 13. Park et al., 2012; 14. He et al., 2015; 15. Theil et al., 2015; 16. Jung et al., 2018; 17. Paul et al., 2018; 18. Stiner et al., 2019; 19. Qi et al., 2015; 20. Liang et al., 2017; 21. Mu et al., 2018; 22. Su et al., 2018; 23. Tao et al., 2018; 24. Bianchi et al., 2018; 25. Faivre et al., 2018; 26. Saito-Benz et al., 2020; 27. Algeri et al., 2019; 28. Sakurai et al., 2021; 29. Tuysuz et al., 2019; 30. Ochi et al., 2019; 31. Isaev et al., 2017; 32. Mallhi et al., 2017; 33. Vaillant, Qurie, 2020; 34. McDonald et al., 2018; 35. Okur et al., 2018; 36. Damien, Alan, 2015; 37. Sha et al., 2019; 38. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02881476>; 39. Chen et al., 2020; 40. Venkat et al., 2018; 41. Hua et al., 2016; 42. Hosseini et al., 2016; 43. Bojanic et al., 2020; 44. Ehrhart et al., 2018; 45. Sharma et al., 2011; 47. Anitua et al., 2015; 48. Sona, Jeng, 2016; 49. Giannaccare et al., 2017; 50. Pereira et al., 2014; 51. Wu et al., 2015; 52. Blázquez-Prunera et al., 2017; 53. Caseiro et al., 2018; 54. Pour et al., 2020; 55. Moskalev et al., 2015; 56. Yoo et al., 2016; 57. Castellano et al., 2017; 58. Hu et al., 2019; 59. Ren et al., 2016; 60. Yuan et al., 2019; 61. Rafieemehr et al., 2015; 62. Mehdipour et al., 2019.



нической практике. Ограничениями для применения этого компонента ПК взрослым пациентам являются малые (максимум 2–3 нед.) сроки хранения донорского материала и небольшие объемы эритроцитарной массы (20–40 мл). Однако для новорожденных пациентов, имеющих терапевтическую или хирургическую патологию, лечение которых требует инфузий донорской крови, переливание аутологичной ПК или ее компонентов, позволяет значительно сократить сроки искусственной вентиляции легких, заживления ран, а также пребывания в лечебном учреждении в целом (Sarin et al., 2018; Basile et al., 2019). Предполагают, что эффекты эритроцитарной массы опосредованы не только показателями красной крови ПК, но и высоким содержанием в ней функционально активных иммунных и гемопоэтических стволовых клеток (Basile et al., 2019).

В целом, основным показанием для переливания крови новорожденным являются низкие значения гематокрита (менее 0.25–0.40%) при гемолитической болезни новорожденных, ранних и поздних анемиях у недоношенных детей, а также экстремально низкая масса тела новорожденного и предоперационная подготовка (Bianchi et al., 2018; Faivre et al., 2018; Saito-Benz et al., 2020). Рассматривается возможность аллогенного переливания эритроцитарной массы ПК (Hassall et al., 2015) (рис. 1).

Профессиональными сообществами широко обсуждаются правовые, этические и технические проблемы получения ПК (Munro et al., 2019; Литвинова и др., 2020). В частности, вопросы раннего и позднего пережатия пуповины, доения пуповины для получения большего объема ПК, хранения и стандартизации образцов ПК (Faivre et al., 2018; Nagano et al., 2018; Balasubramanian et al., 2019; Basile et al., 2019; Katheria et al., 2019; Rabe et al., 2019; Литвинова и др., 2020).

Несмотря на оптимистичные результаты, полученные при переливании эритроцитарной массы ПК, остается ряд дискуссионных вопросов, например, о частоте инфузий и объемах переливаемой крови, отдаленных последствиях таких трансфузий (Rudnicki et al., 2015; Lopriore, 2019; Saito-Benz et al., 2020). Кроме того, при переливании ПК и ее компонентов не исключено развитие синдрома острого повреждения легких (TRALI), сопровождающегося острым некардиогенным отеком легких, опосредованным гипоксией (Cho et al., 2020).

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГСК, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ПК, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КРОВИ И ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

ГСК являются плюрипотентными взрослыми стволовыми клетками, способными дифференцироваться в любой тип клеток крови и происходят из покоящихся (дормантных) фибробластоподобных CD34-негативных клеток (Caroog et al., 2020). Гемо-

поэз реализуется в ходе тесного контакта ГСК и стромы костного мозга, включающего как клеточные элементы (макрофагальные и ретикулярные эндотелиальные клетки, стромальные фибробласты, остеобласты), так и элементы внеклеточного матрикса (Roo, Staal, 2020). Под влиянием регуляторных сигналов ряда цитокинов, хемокинов и факторов роста, из ГСК формируются клеточные элементы крови, включая эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и т.д. В сложном и непрерывном процессе обновления крови, характеризующимся образованием, развитием и созреванием клеток крови под влиянием ряда этиологических (до конца не установленных) факторов, всегда существует вероятность поломки тонкого механизма передачи наследственной информации. Повреждение ДНК одной кроветворной клетки приводит к появлению клона клеток, не завершивших необходимые этапы дифференцировки (Sjövall, Staffas, 2020; Swierczek, Prchal, 2020; Yokota, 2020).

Показания для пересадки ГСК включают злокачественные новообразования не только кроветворной, но и ряда других тканей, болезни крови, врожденные иммунодефициты, аутоиммунные заболевания и др. и регламентированы приказом Министерства здравоохранения РФ (№ 875н от 12.12.2018) (рис. 1).

Основными источниками ГСК для проведения трансплантации являются костный мозг, ПК и мобилизованная периферическая кровь (Cable et al., 2020; Zhang et al., 2020). Каждый из перечисленных источников имеет свои ограничения, среди которых можно отметить такие, как стоимость, доступность, степень совпадения по HLA-системе, содержание достаточного количества ГСК с высокой функциональной активностью. Успех трансплантации ГСК зависит и от других принципиальных факторов – стадии заболевания, режима миелоабляции, место трансфузии ГСК при трансплантации и др. (Cesaro et al., 2020) (рис. 1).

ПК является одним из доступных источников ГСК для проведения аллотрансплантаций, и редко – аутотрансплантаций (Myers, Miller, 2020). Ведущими факторами, влияющими на качество и количество ГСК в ПК, помимо материнских (возраст, количество беременностей, этническая принадлежность и др.), являются длительность беременности и вес новорожденного (Faivre et al., 2018; Mayani et al., 2020). По сравнению с ГСК, получаемыми из костного мозга, клетки ПК обладают рядом преимуществ: высокое содержание клеток в образце, пролиферативная и колониобразующая активность, а также сниженная экспрессия HLA-антигенов уменьшает риск развития реакции трансплантат против хозяина и обеспечивает низкий риск рецидивов злокачественных новообразований (Milano et al., 2016).

Ограничением в проведении трансплантации ГСК из ПК является недостаточное количество ГСК в одной единице, получаемой при взятии биоматериала, особенно при трансплантации взрослому че-

ловеку весом более 50 кг, невозможность повторно воспользоваться донорским материалом при возникновении первичного или вторичного отторжения. Этот недостаток со временем будет преодолен по мере отработки технологий по наращиванию ГСК пуповинной крови в клинических масштабах *ex vivo* (Mayani et al., 2020; Myers, Miller, 2020; Xue, Milano, 2020).

Кроме того, после трансплантации ГСК из ПК отмечается более позднее (в сравнении с другими источниками ГСК, полученными из тканей взрослых доноров), восстановление кроветворной функции, что может способствовать развитию функциональных осложнений (Kiernan et al., 2017; Cohen et al., 2020).

Описанные результаты клинических исследований, посвященных применению ГСК из ПК, демонстрируют существенный прогресс в лечении злокачественных заболеваний крови – острым и хроническом лейкозах (Algeri et al., 2020; Sakurai et al., 2021). Однако авторы отмечают ограничения применения ГСК, такие как повышенная ранняя смертность и отсроченное восстановление кроветворной и иммунной систем. В то же время другие авторы (Konuma et al., 2016), сравнивая результаты более 2000 трансплантаций стволовых клеток, полученных из разных источников (в том числе из ПК), лицам старше 50 лет с острым миелоидным лейкозом, острым лимфобластным лейкозом или миелодиспластическим синдромом, показали, что итоговые результаты лечения (общая смертность, развития реакции трансплантат против хозяина, безрецидивная выживаемость) были практически такими же. Схожие результаты были ранее описаны в метаанализе результатов более 3300 трансплантаций у пациентов с острым лейкозом (Zhang et al., 2012). Есть мнение, что, существенного улучшения результатов трансплантации ГСК из ПК можно достичь только путем оптимизации методов экспансии клеток *ex vivo*, режимов кондиционирования, применения двойных трансплантатов (Yun et al., 2019).

Применение ГСК для лечения анемии Фанкони впервые было проведено в 1988 г., что послужило основанием для использования этих клеток и при других заболеваниях, связанных с наследственными и приобретенными нарушениями функции кроветворения красного мозга (Tuysuz et al., 2019). Трансплантацию ГСК из ПК успешно применяют при апластических анемиях (Ochi et al., 2019), синдроме Швахмана–Даймонда (Isaev, et al., 2017) (рис. 1).

Оптимистичные результаты клинических исследований по применению генной терапии при серповидно-клеточной анемии и бета-талассемии (Cisneros, Thein, 2020; Shah, Dwivedi, 2020; Soni, 2020) не исключают применения ГСК, в том числе из ПК, как доступный альтернативный вариант терапии этих патологий (Joseph et al., 2018; Foell et al., 2020; Huang, Jiang, 2020). Более того, развитие пренаталь-

ной диагностики наследственных заболеваний и фетальной хирургии позволяют трансплантировать стволовые клетки еще до рождения ребенка. По мнению ряда авторов, такой подход имеет ряд преимуществ, поскольку незрелая иммунная система плода позволяет выживать и размножаться донорским клеткам (Loukogeorgakis et al., 2019; Tai-Macarthur et al., 2020) (рис. 1).

Обнадеживающие результаты получены при использовании ГСК из ПК для лечения ходжкинских и неходжкинских лимфом (Hsu et al., 2018; Sakurai et al., 2021). Особый интерес вызывают сообщения о положительном клиническом опыте применения CAR-трансдуцированных НК-клеток (естественных киллеров), полученных из ПК, для лечения CD19-положительных лимфоидных опухолей (Liu et al., 2020; Kundu et al., 2021) (рис. 1).

Авторы отмечают, что в отличие от CAR-T-клеток, CAR-NK-клетки не вызывают эффектов, связанных с синдромом высвобождения цитокинов (CRS) и нейротоксичности. Однако по мнению тайваньских авторов, преждевременно говорить о положительных результатах, поскольку обнаруженные у пациентов CAR-NK не демонстрируют убедительной экспансии *in vivo* (Li, Huang, 2020).

Существенные положительные результаты по выживаемости и улучшению качества жизни приведены в обзоре, посвященном трансплантации ГСК из ПК при некоторых врожденных нарушениях метаболизма, таких как синдром Гурлера, церебральная аденолейкодистрофия, метахроматическая лейкодистрофия, глобидноклеточная лейкодистрофия и др. (Mallhi et al., 2017). Согласно мнению этих авторов, положительные результаты определяются соответствием HLA на уровне аллелей между трансплантируемыми единицами ПК и донором.

Трансплантация ГСК, полученных из ПК, оказалась эффективной и для некоторых форм врожденных иммунодефицитов, связанных с генетическими дефектами клеток лимфоидного ряда и фагоцитирующих клеток (Vaillant, Qurie, 2020). Однако пересадка ГСК неэффективна, если первичный иммунодефицит опосредован дисрегуляцией развития тимуса, эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта, дефицита некоторых факторов комплемента и др. (Shamriz, Chandrakasan, 2019) (рис. 1).

Как уже упоминалось ранее, существенным преимуществом ГСК из ПК является допустимость неполного соответствия донора и реципиента по системе HLA-антигенов, что особенно важно при необходимости выполнить аллогенную трансплантацию пациенту из группы расовых и национальных меньшинств (Milano et al., 2016; Ruggeri et al., 2016; Xue, Milano, 2020).

Расширение перечня заболеваний, при которых необходима трансплантация ГСК приводит к появлению и внедрению новых технологий, выделения, наращивания различных популяций клеток ПК, что требует проведения широких стандартизированных

рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (Xue, Milano, 2020). Важным моментом для развития этого направления является также и доступность образцов ПК для трансплантации. В настоящее время для пациентов гематологического профиля доступны более 730000 единиц ПК (<https://wmnda.info/cord-blood/donate-cord-blood/>; Orlando et al., 2020). По данным Российской ассоциации “РУСКОРД”, в международной поисковой базе находится около 4500 образцов ПК для трансплантации из РФ (www.rus-korda.ru).

КЛЕТКИ ПК ДЛЯ ТЕРАПИИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Значительное количество исследований посвящено применению стволовых клеток HUC-MSC для лечения неврологических заболеваний. В литературе описаны случаи интратекального или внутривенного (внутриартериального) введения HUC-MSC при церебральном параличе (McDonald et al., 2018; Okur et al., 2018). Положительный клинический эффект, подтвержденный МРТ головного мозга, авторы связывают с ремоделированием сосудов и восстановлением нейронных сетей, опосредованных противовоспалительными, иммуномодулирующими, ангиогенными, нейротрофическими факторами и антиапоптотическими эффектами внеклеточных везикул (экзосом), секретируемых HUC-MSC (McDonald et al., 2018; Okur et al., 2018; Jiao et al., 2019; Vankeshwaram et al., 2020). В ряде случаев этой категории пациентов для усиления эффекта HUC-MSC вводили в комбинации с гранулоцитарно-колониестимулирующим фактором, эритропоэтином и фактором роста нервных клеток (Rah et al., 2017; Min et al., 2020).

Предполагают, что при болезни Альцгеймера положительный эффект от введения HUC-MSC (Damien, Allan, 2015) также опосредован действием микровезикул, секретируемых HUC-MSC, которые способствуют формированию новых межнейронных синапсов, приводящих к вовлечению в когнитивный или двигательный процесс незадействованных популяций нейронов. В целом, этот механизм работает и при других нейродегенеративных заболеваниях (рис. 1).

В незавершенном клиническом исследовании (<https://clinicaltrials.gov/№ NCT02881476>), интратекальное введение HUC-MSC 43-м пациентам с боковым амиотрофическим склерозом продемонстрировало положительный эффект. Установлено, что экзосомы из HUC-MSC, введенные пациентам с болезнью Паркинсона, усиливают пролиферацию клеток SH-SY5Y, подавляют апоптоз дофаминергических нейронов и повышают уровень дофамина в полостях тела (Chen et al., 2020).

Особый интерес представляют данные об использовании HUC-MSC в терапии острых нарушений мозгового кровообращения различного генеза (Ven-

kat et al., 2018). Так, в экспериментальных и клинических исследованиях доказано, что применение HUC-MSC при ишемическом инсульте значительно снижает неврологический ущерб (Laskowitz et al., 2018; Wang et al., 2019; Surugiu et al., 2019) (рис. 1).

Механизмы действия HUC-MSC при лечении нейротравмы, по-видимому, аналогичны эффектам при терапии острых инсультов. В литературе накопилось много сообщений о применении этих клеток в комплексном лечении травм позвоночника и черепно-мозговых травм (Damien, Allan, 2015; Hua et al., 2016; Wojanic et al., 2020). Исследователи отмечают улучшение функциональных показателей задних конечностей крыс при экспериментальной хронической черепно-мозговой травме на фоне введения клеток ПК с гранулоцитарным колониестимулирующим фактом (Acosta et al., 2014; Yeng et al., 2016). В отдельных работах описано значительное клиническое, неврологическое и поведенческое восстановление у лиц, перенесших острую травму спинного мозга, после трансплантации HUC-MSC из ПК человека (Hosseini et al., 2016). Экспериментально продемонстрировано, что при введении HUC-MSC крысам с травматическим поражением головного мозга в нейронах происходит модуляция профилей генов париеальных цитокинов и хемокинов в сторону противовоспалительной реакции, что, по мнению авторов, является основой восстановления и регенерации после нейротравмы (Lin et al., 2019). Отмечая доступность и минимальный риск отторжения HUC-MSC (Venkat et al., 2018), авторы обсуждают эффективность различных вариантов доставки HUC-MSC в очаг поражения при нейродегенеративных заболеваниях (Ehrhart et al., 2018; Hwang et al., 2019).

Отсутствие положительного эффекта или негативный результат при лечении с помощью HUC-MSC цереброваскулярных заболеваний может быть связан как с низкой, так и высокой дозой клеток, их низкой функциональной активностью, тяжелым клиническим течением заболевания и высокой степенью поражения ткани мозга (Laskowitz et al., 2018; Karantanos et al., 2019).

КЛЕТКИ ПК ДЛЯ ТЕРАПИИ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Попытки применения клеток ПК для лечения инфаркта миокарда связаны с ограниченной способностью кардиомиоцитов к функциональному восстановлению и пролиферации после перенесенной острой ишемии (рис. 1).

В клинических и экспериментальных исследованиях показано, что при введении пациентам HUC-MSC из ПК, или экзосом из них, отмечается уменьшение площади инфаркта, снижение степени фиброза миокарда, улучшение сократительной функции желудочков сердца (Lim et al., 2018; Wang et al., 2018;

Ni et al., 2019; Peng et al., 2019; Zhao et al., 2019). Положительный эффект авторы связывают с продукцией клетками HUC-MSC фактора роста сосудов (VEGF), трансформирующего ростового фактора (TGF- β), а также со стимуляцией дифференцировки внутрисердечных и экстракардиальных макрофагов из подтипа M1 в M2 и снижением уровня IL-6 и гаектина-3 в циркуляции.

Однако важно отметить, что положительные эффекты от введения HUC-MSC больным с инфарктом миокарда могут способствовать развитию чрезмерной васкуляризации пораженного участка и образованию гемангиом, опосредованных избыточной секрецией фактора VEGF стволовыми клетками (Teng et al., 2015; Cho et al., 2017).

Кроме того, не существует единого мнения о способе и дозе вводимых пациенту HUC-MSC (Terashvili, Bosnjak, 2019). В перспективе, лечение инфаркта миокарда будет осуществляться не путем трансплантации HUC-MSC, а введением пациентам везикул, получаемых из стволовых клеток различного генеза, предварительно модифицированных для конкретного пациента (Terashvili, Bosnjak, 2019).

КЛЕТКИ ПК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 И 2 ТИПОВ

Теоретической предпосылкой для терапии метаболического синдрома и сахарного диабета (СД) 2 типа (СД2) компонентами ПК является хроническое воспаление жировой ткани с формированием инсулинорезистентности.

На модели лечения метаболического синдрома у землеройки отмечено существенное снижение содержания глюкозы, липидов и экспрессии провоспалительных цитокинов в крови на фоне роста секреции инсулина и повышения чувствительности тканей (печени, почки, поджелудочной железы) к инсулину после трансплантации HUC-MSC (Pan et al., 2016) (рис. 1).

В литературе широко описано применение HUC-MSC и экзосом, полученных из этих клеток, для лечения СД2 и его осложнений. Авторами описаны различные протоколы, включающие использование клеток в разных концентрациях и внеклеточных везикул, разные пути их введения (внутривенные, внутриартериальные, интрапанкреатические) у лиц с осложненным и не осложненным течением заболевания (Pan et al., 2016). На фоне субъективного улучшения состояния пациентов и уменьшения получаемой дозы инсулина, введение HUC-MSC сопровождалось снижением уровня глюкозы в крови и нормализацией функции β -клеток поджелудочной железы с замедлением разрушения тканей поджелудочной железы. Полученные эффекты исследователи связывают с поляризацией баланса цитокинов в сторону противовоспалительного профиля (IL-4,

IL-6 и TGF- β), регенерацией β -клеток поджелудочной железы, дифференцировкой имплантируемых клеток ПК в инсулинпродуцирующие клетки, увеличением числа регуляторных Т-клеток (Treg) лимфоцитов (Li et al., 2013; Reddi et al., 2015; Chen et al., 2016; Sun et al., 2018; Ulyanova et al., 2018) (рис. 1).

При СД1 целью применения ПК, богатой как стволовыми, так и Treg-клетками, является ремоделирование иммунных процессов в направлении подавления аутореактивных клонов Т-клеток для сохранения и восстановления оставшихся инсулинпродуцирующих клеток (He et al., 2015; Theil et al., 2015; Paul et al., 2018). Трансплантация HUC-MSC пациентам с установленным СД1 способствовала умеренному улучшению метаболических показателей (Cai et al., 2016; Aziz et al., 2019; Stiner et al., 2019). Кроме того, в экспериментальных и клинических работах описано положительное влияние трансплантаций HUC-MSC на течение осложнений СД1: хронической почечной недостаточности, трофических язв (Park et al., 2012; Jung et al., 2018; Stiner et al., 2019).

Негативный эффект от применения HUC-MSC или его отсутствие при лечении СД связывают с низким качеством трансплантированных клеток (неправильными условиями криоконсервации, нарушениим холодовой цепи), наличием у пациентов диабетического кетоацидоза и др. (Li et al. 2019).

Таким образом, применение HUC-MSC открывает серьезные перспективы в лечении СД, однако для широкого внедрения этого метода в клиническую практику требуется серия масштабных рандомизированных исследований, для четкой детализации показаний и противопоказаний к подобной терапии, стандартизации самого метода (включая получение HUC-MSC) и уточнения механизмов его действия.

КЛЕТКИ ПК ДЛЯ ТЕРАПИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Современные подходы к терапии цирроза печени базируются на зависимой от этиологии фармакотерапии, диетотерапии и обучении пациентов в специализированных клиниках (Kockerling et al., 2019). Основанием для использования HUC-MSC в терапии цирроза печени служит их высокая способность дифференцироваться в клетки различных типов, в том числе в гепатоциты, секретировать медиаторы с противовоспалительным действием (цитокины, микроРНК, факторы роста и др.) (Su et al., 2018) (рис. 1).

Некоторые исследования продемонстрировали эффективность и безопасность трансплантации HUC-MSC при циррозах, в результате которой было выявлено значительное улучшение функции печени и качества жизни пациентов (Tao et al., 2018; Liang et al., 2017).

На модели фиброза печени крысы было показано, что ядродержащие клетки ПК человека могут

дифференцироваться в гепатоциты, что сопровождается улучшением как биохимических, так и гистопатологических показателей (Zhang et al., 2017; Li et al., 2019; Moon et al., 2019).

В клинических исследованиях, проведенных с участием пациентов с циррозом различного генеза, которым на фоне стандартной поддерживающей терапии были введены HUC-MSC, также отмечены положительные результаты сопровождавшиеся улучшением показателей по шкале Child-Turcotte-Pugh (Qi et al., 2015; Mu et al., 2018; Tao et al., 2018). Таким образом, трансплантация HUC-MSC в сочетании с комплексной базовой терапией цирроза печени может быть многообещающим вариантом лечения таких пациентов. В приведенных источниках указывается, что у части больных эффект был незначительным, но серьезных осложнений авторами не описано. Отмеченные в клинических публикациях летальные исходы, возможно, связаны с трансплантацией клеток больным, находящимся в терминальной стадии заболевания или с сопутствующей патологией. Применение инфузий HUC-MSC требует дальнейших рандомизированных исследований с учетом этиологии заболевания, стадии клинического заболевания и степени поражения печеночной ткани.

КЛЕТКИ ПК ДЛЯ ТЕРАПИИ ИММУНОЗАВИСИМЫХ И АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Применение ПК и ее компонентов при аутоиммунных заболеваниях, в основе патогенеза которых лежит нарушение толерантности к собственным антигенам, определяется противовоспалительными, ангиогенными и антиапоптотическими эффектами этого продукта. Инфузии HUC-MSC при системной красной волчанке (СКВ) сопровождались снижением активности аутовоспалительного процесса, которое связывают с регуляцией баланса клеток Treg/Th17, активацией толерогенных дендритных клеток (ДК), повышением уровня IFN- γ (Yuan et al., 2019; Ren et al., 2016). В целом, применение HUC-MSC при СКВ оказывало длительный (до 5–6 лет) положительный клинический эффект, однако в ряде случаев были отмечены рецидивы заболевания (Meng et al., 2018; Wang et al., 2017) (рис. 1).

Одним из перспективных подходов для стимуляции ремиелинизации при рассеянном склерозе является применение аллогенной трансплантации мезенхимных стволовых клеток, в том числе полученных из ПК. Положительные эффекты применения HUC-MSC связывают не только с продукцией экзосом, содержащих медиаторы регенерации нейронов, но и со способностью этих клеток дифференцироваться в глиальные, продуцирующие миелин (Rafieemehr et al., 2015). В настоящее время проводится более сорока зарегистрированных клинических испытаний по применению HUC-MSC для лечения

различных форм рассеянного склероза (идентификаторы: NCT01364246, NCT02034188, NCT02587715 и др.). Испытания находятся на разных стадиях и носят предварительный характер (Mehdipour et al., 2019).

В клинических исследованиях отмечается безопасность и высокая терапевтическая эффективность инфузий HUC-MSC больным с различными формами рассеянного склероза (РА); то же регистрируется и у экспериментальных животных с РА (Shin et al., 2016; Yu et al., 2019) (рис. 1).

Полученные эффекты обусловлены иммунорегуляторным действием HUC-MSC в тканях сустава. В ряде экспериментальных работ показано, что HUC-MSC блокируют активацию инфламасом, индуцируют развитие клеток Treg, что сопровождается снижением содержания факторов с провоспалительным действием (IL-6, TNF- α , TGF- β , NF- κ B, TLR-2, MMP-3, COMP-1 и RF) в тканях, улучшением антиоксидантного профиля и повышенной продукцией противовоспалительного медиатора IL-10 (Sun et al., 2017; Abdelmawgoud, Saleh, 2018). Приведенные результаты требуют дополнительных исследований безопасности, побочных и отдаленных эффектов, стандартов качества, частоты и доз вводимых клеток.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМЫ (СЫВОРОТКИ) ПК

Несмотря на значительную вариабельность состава плазмы (сыворотки) пуповинной крови и сложность стандартизации, ее клиническое применение находит все более широкое распространение в самых различных отраслях медицинской практики.

Терапия глазных болезней. В клинике плазму ПК используют в терапии различных заболеваний глазной поверхности, включая синдром сухого глаза, стойкий эпителиальный дефект роговицы, язву роговицы, ожоговую травму глазной поверхности, рецидивирующую эрозию роговицы и дефицит лимбальных стволовых клеток (Sharma et al., 2011; Soni, Jeng, 2016). Механизм действия глазных капель на основе плазмы ПК определяется высокой концентрацией в них факторов роста и цитокинов, стимулирующих пролиферацию и миграцию клеток поверхности глаза (Giannaccare et al., 2017). Так, применение плазмы ПК, богатой факторами роста, стимулировало восстановление роговицы глаза без рубцов, по сравнению с аутологичной сывороткой (Anitua et al., 2015). Кроме того, капли, приготовленные на основе сыворотки ПК, обладают бактериостатическим действием, благодаря высокому содержанию в них IgG, лизоцима и компонентов системы комплемента (Yoon, 2014). Описаны положительные клинические эффекты по использованию глазных капель на основе лизата тромбоцитов, полученных из ПК (Soni, Jeng, 2016) (рис. 1).

К положительным результатам терапии плазмой, полученной из ПК, относятся быстрое заживление послеоперационных ран, эффективное восстановление поверхности глаза, высокая пролиферация бокаловидных клеток, улучшение показателей чувствительности роговицы и уменьшение помутнения, сокращение сроков лечения и др. (Bernabei et al., 2019). При назначении необходимо учитывать состояние пациента, форму и степень поражения глазной поверхности (Giannaccare et al., 2017). Несмотря на несомненные успехи применения глазных капель на основе плазмы ПК, не решенным остается ряд вопросов, недавно сформулированных (Bernabei et al., 2019). Предметом обсуждения являются процедуры заготовки, стандартизации, показания к терапии, длительность курсов и др.

По мнению упомянутых авторов, для внедрения таких препаратов в клиническую практику, потребуются значительная междисциплинарная работа с проведением рандомизированных контролируемых испытаний (Bernabei et al., 2019).

Терапия возрастных изменений. С начала 2000-х годов в литературе появилась еще одна потенциальная область применения плазмы ПК. Обнаружено, что переливание плазмы ПК старым животным, в отличие от переливания им плазмы молодых животных, не только вызывает омолаживающий эффект, но и способствует нейрогенезу, улучшению функций гиппокампа, повышению обучаемости и восстановлению памяти (Castellano et al., 2017).

Предполагают, что стимулирующее действие плазмы ПК обусловлено, как уже упоминалось ранее, наличием в ней ростовых факторов и разнообразных сигнальных молекул, обеспечивающих рост и развитие плода. На роль таких факторов претендует более десятка молекул, например белок TIMP2 (тканевой ингибитор металлопротеиназы 2), GDF-11 (фактор тканевой дифференцировки 11) и др. (Moskalev et al., 2015; Castellano et al., 2017). В качестве носителей биоактивных молекул могут выступать и экзосомы, которые обладают терапевтическим эффектом, доставляя в ткани микроРНК (miRNA) (Hu et al., 2019) (рис. 1).

Логично предположить, что экспериментальные работы послужат основой для клинических разработок в этом направлении. Однако в настоящее время зарегистрировано всего два клинических исследования, посвященных безопасности и эффективности применения плазмы ПК для улучшения качества жизни пожилых лиц (<https://clinicaltrials.gov/>). Оба исследования не завершены, их результаты не опубликованы (Yoo et al., 2016).

Терапия нейродегенеративных заболеваний. Обнадеживающие результаты получены при использовании плазмы (сыворотки) ПК в лечении ряда нейродегенеративных заболеваний. На мышинной модели болезни Альцгеймера введение плазмы ПК оказывало положительное действие, проявляющееся в уменьше-

нии количества β -амилоидных бляшек, улучшении когнитивных функций (Habib et al., 2018) и восстановлении функций гиппокампа (Middeldorp et al., 2016; Castellano et al., 2017) (рис. 1).

На модели болезни Паркинсона после введения плазмы ПК описано улучшение выживаемости дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции (SNpc) (Lee et al., 2019). Полученные положительные эффекты авторы связывают не только с высокой концентрацией в плазме ПК спектра противовоспалительных цитокинов и факторов роста, но и с описанным в эксперименте *in vitro* эффектом снижения апоптотической гибели и увеличением жизнеспособности мононуклеарных клеток, полученных от больных боковым амиотрофическим склерозом (Ehrhart et al., 2018). Таким образом, плазма (сыворотка) ПК является перспективным средством, обладающим высоким потенциалом для лечения нейродегенеративных заболеваний (рис. 1).

Однако клинические испытания с применением плазмы ПК в этой отрасли медицины пока немногочисленны. В клиническом исследовании (NCT022563060) на небольшой выборке пациентов с болезнью Альцгеймера продемонстрирована относительно хорошая переносимость инфузии плазмы ПК. Однако на фоне улучшения навыков повседневной жизни, улучшения познавательных способностей пациентов не происходило, эффект от плазмы молодых доноров (18–30 лет) был более выраженным (Sha et al., 2019). По-видимому, наиболее перспективным подходом для лечения нейродегенеративных заболеваний в составе комплексной фармакологической коррекции будет применение плазмы ПК вместе с клетками ПК, в частности, использование плазмы ПК в качестве буферного раствора для клеток ПК перед введением пациентам, которое может повысить жизнеспособность клеток и, соответственно, усилить терапевтическое действие при лечении склероза (Ehrhart et al., 2018). Несмотря на очевидные возможности применения плазмы ПК в клинике нейродегенеративных заболеваний, ее широкое применение потребует проведения больших рандомизированных клинических исследований.

Культивирование клеток. В регенеративной медицине использование сыворотки и лизата тромбоцитов из ПК находит все более широкое применение в связи с поиском оптимального состава сред для культивирования клеток, предназначенных для клинического применения, и не содержащих ксеногенных компонентов (рис. 1).

Высокие концентрации растворимых факторов роста в плазме ПК позволяют рассматривать ее в качестве альтернативы традиционно применяемой при культивировании клеток фетальной бычьей сыворотки (ФБС) (Pereira et al., 2014). Проведен сравнительный анализ состава плазмы ПК и ФБС (Casseiro et al., 2018). Отмечено, что в плазме ПК регистрируется более высокий уровень глюкозы и более

низкое содержание глутамата, лактата и аминокислот аланина, лейцина, изолейцина и валина. По уровню протеиногенных аминокислот, нуклеотидов, и липидов эти добавки к культуральным средам мало отличаются (Caseiro et al., 2018). Плазму ПК предлагается использовать в качестве добавки к среде, не содержащей сыворотку животных, для роста, поддержания и дифференциации как клеток ПК, так и других МСК для наращивания этих клеток в клинических масштабах (Wu et al., 2015; Blázquez-Prunera et al., 2017; Pour et al., 2020).

Добавление в бессывороточную среду плазмы ПК вместо ФБС позволило добиться значительного роста эндотелиальных клеток *in vitro*, что расширяет возможности их терапевтического применения (Huang et al., 2011; Pereira et al., 2014). При использовании сыворотки ПК в комбинации с сывороточным альбумином человека описано существенное увеличение кратности CD34⁺-клеток, по сравнению с применением ФБС (Kwok et al., 2007). Другие авторы, напротив, не отмечают заметных отличий пролиферативной активности и других характеристиках клеток ПК при добавлении плазмы ПК вместо ФБС в культуральную среду с МСК (Ding et al., 2013) (рис. 1).

Однако в целом, публикации о применении плазмы (сыворотки) ПК при культивировании клеток свидетельствуют о ее существенных преимуществах: доступности, относительной безопасности для культивирования, наращивания и последующего клинического применения МСК (Pour et al., 2020). Кроме того, известен факт, что ФБС потенциально может передавать зоонозные заболевания (в том числе прионные), а также вызывать иммунные реакции на ее компоненты (Maskensen et al., 2000). Поскольку конечной целью исследований в этой области является применение клеток для трансплантации пациентам, то принципиальным остается вопрос о безопасном применении такого продукта (например, риск инфекционного заражения) (Caseiro et al., 2018).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимистичные результаты приведенных экспериментальных и клинических исследований применения ПК и ее компонентов требуют критического и осторожного рассмотрения перед широким внедрением этих методов в клинику. Необходимы дальнейшие исследования возможных механизмов действия, стандартизация протоколов получения и введения ПК. Необходимо четко стандартизировать методы получения и тестирования компонентов ПК — плазмы, эритроцитарной массы и качества клеток. Безусловно, необходимо проведение тщательного анализа отдаленных результатов и возможных осложнений после применения ПК и ее компонентов в клинической практике. Кроме того, в Российской Федерации, на сегодняшний день, нет надлежащей нормативно-правовой базы по обращению пуповинной крови и ее компонентов, что является сдерживающим фак-

тором развития клеточных технологий и регенеративной медицины и внедрения научных исследований в клиническую практику. Возможно, что созданная в 2019 г. в РФ ассоциация специалистов и организаций в области заготовки, хранения, применения клеток ПК и клеточных технологий “РУСКОРД” поможет преодолеть отставание в этой области. Задача ассоциации — формирование консолидированного профессионального (экспертного) мнения специалистов по вопросам стратегического развития и разработки российских стандартов для сбора, процессинга, хранения и выдачи ПК для применения, разработка и утверждение клинических рекомендаций (протоколов) по применению клеточных технологий (www.ruscord.ru).

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-29-14015/19 мк), а также государственной поддержке ведущих научных школ РФ (НШ-2495.2020.7).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Экспериментов с участием животных или людей авторы не проводили.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Литвинова Л.С., Гончаров А.Г., Шуплецова В.В., Газатова Н.Д., Мелашенко О.Б., Юрова К.А., Пестрикова А.А. 2020. Анализ правового регулирования обращения пуповинной крови и ее компонентов в Российской Федерации и за рубежом. *Гены и Клетки*. Т. 15. № 4. С. 88. (Litvinova L.S., Goncharov A.G., Shupletsova V.V., Gazatova N.D., Melashchenko O.B., Yurova K.A., Pestrikova A.A. 2020. Analysis of the legal regulation of the use of umbilical cord blood and its components in the Russian federation and abroad. *Genes & Cells*. V. 15. P. 88. <https://doi.org/10.23868/202012014>)
- Танасийчук И.С., Михайленко Л.П., Маланчук О.Н., Фетисова О.А. 2017. Общий анализ пуповинной крови как возможного источника гемопоэтических стволовых клеток. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. Т. 6(3). С. 380. (Tanasiychuk I.S., Mikhailenko L.P., Malanchuk O.N., Fetisova O.A. 2017. General analysis of cord blood as a possible source of hematopoietic stem cells. *Laboratory diagnostics. Eastern Europe*. V. 6. P. 380). <https://docplayer.ru/71738670-Obshchiy-analiz-pupovinnoy-krovi-kak-vozmozhnogo-istochnika-gemopoieticheskikh-stvolovykh-kletok.html>
- Abdelmawgoud H., Saleh A. 2018. Anti-inflammatory and antioxidant effects of mesenchymal and hematopoietic stem cells in a rheumatoid arthritis rat model. *Adv. Clin. Exp. Med*. V. 27. P. 873. <https://doi.org/10.17219/acem/73720>

- Acosta S.A., Tajiri N., Shinozuka K., Ishikawa H., Sanberg P.R., Sanchez-Ramos J., Song S., Kaneko Y., Borlongan C.V.* 2014. Combination therapy of human umbilical cord blood cells and granulocyte colony stimulating factor reduces histopathological and motor impairments in an experimental model of chronic traumatic brain injury. *PLoS One*. V. 9. e90953. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090953>
- Algeri M., Gaspari S., Locatelli F.* 2020. Cord blood transplantation for acute leukemia. *Expert Opin. Biol. Ther.* V. 20. P. 1223. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1782380>
- Anitua E., de la Fuente M., Muruzabal F., Riestra A., Merayo-Llaves J., Orive G.* 2015. Plasma rich in growth factors (PRGF) eye drops stimulates scarless regeneration compared to autologous serum in the ocular surface stromal fibroblasts. *Exp. Eye Res.* V. 135. P. 118. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.02.016>
- Aziz J., Liao G., Adams Z., Rizk M., Shorr R., Allan D.S.* 2019. Systematic review of controlled clinical studies using umbilical cord blood for regenerative therapy: Identifying barriers to assessing efficacy. *Cytotherapy*. V. 21. P. 1112. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2019.08.004>
- Balasubramanian H., Malpani P., Sindhur M., Kabra N.S., Ahmed J., Srinivasan L.* 2019. Effect of umbilical cord blood sampling versus admission blood sampling on requirement of blood transfusion in extremely preterm infants: A randomized controlled trial. *J. Pediatr.* V. 211. P. 39. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.04.033>
- Basile S., Pinelli S., Micelli E., Caretto M., Panici P.B.* 2019. Milking of the umbilical cord in term and late preterm infants. *Biomed. Res. Int.* V. 2019. P. 9185059. <https://doi.org/10.1155/2019/9185059>
- Bernabei F., Roda M., Buzzi M., Pellegrini M., Giannaccare G., Versura P.* 2019. Blood-based treatments for severe dry eye disease: The need of a consensus. *J. Clin. Med.* V. 8. P. 1478. <https://doi.org/10.3390/jcm8091478>
- Bianchi M., Papacci P., Valentini C.G., Barbagallo O., Vento G., Teofili L.* 2018. Umbilical cord blood as a source for red-blood-cell transfusion in neonatology: a systematic review. *Vox Sang.* V. 113. P. 713. <https://doi.org/10.1111/vox.12720>
- Blázquez-Prunera A., Díez J.M., Gajardo R., Grancha S.* 2017. Human mesenchymal stem cells maintain their phenotype, multipotentiality, and genetic stability when cultured using a defined xeno-free human plasma fraction. *Stem Cell Res. Ther.* V. 8. P. 103. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0552-z>
- Bojanic C., To K., Zhang B., Mak C., Khan W.S.* 2020. Human umbilical cord derived mesenchymal stem cells in peripheral nerve regeneration. *World J. Stem Cells*. V. 12. P. 288. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v12.i4.288>
- Cable J., Fuchs E., Weissman I., Jasper H., Glass D., Rando T.A., Blau H., Debnath S., Oliva A., Park S., Passegué E., Kim C., Krasnow M.A.* 2020. Adult stem cells and regenerative medicine—a symposium report. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* V. 1462. P. 27. <https://doi.org/10.1111/nyas.14243>
- Cai J., Wu Z., Xu X., Liao L., Chen J., Huang L., Wu W., Luo F., Wu C., Pugliese A., Pileggi A., Ricordi C., Tan J.* 2016. 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*. V. 39. P. 149. <https://doi.org/10.2337/dc15-0171>
- Caseiro A.R., Ivanova G., Pedrosa S.S., Branquinho M.V., Georgieva P., Barbosa P.P., Santos J.D., Magalhães R., Teixeira P., Pereira T., Maurício A.C.* 2018. Human umbilical cord blood plasma as an alternative to animal sera for mesenchymal stromal cells in vitro expansion — a multicomponent metabolomic analysis. *PLoS One*. V. 13(10). e0203936. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203936>
- Castellano J.M., Mosher K.I., Abbey R.J., McBride A.A., James M.L., Berdnik D., Shen J.C., Zou B., Xie X.S., Tingle M., Hinkson I.V., Angst M.S., Wyss-Coray T.* 2017. Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice. *Nature*. V. 544. P. 488. <https://doi.org/10.1038/nature22067>
- Cesaro S., Pillon M., Sauer M., Smiers F., Faraci M., de Heredia C.D., Wynn R., Greil J., Locatelli F., Veys P., Uytendaele A., Ljungman P., Chevalier P., Ansari M., Badell I. et al.* 2020. Long-term outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Shwachman–Diamond syndrome: A retrospective analysis and a review of the literature by the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Society for blood and marrow transplantation (SAAWP-EBMT). *Bone Marrow Transplant.* V. 55. P. 1796. <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0901-x>
- Chen H.X., Liang F.C., Gu P., Xu B.L., Xu H.J., Wang W.T., Hou J.Y., Xie D.X., Chai X.Q., An S.J.* 2020. Exosomes derived from mesenchymal stem cells repair a Parkinson's disease model by inducing autophagy. *Cell Death. Dis.* V. 11. P. 288. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2473-5>
- Chen P., Huang Q., Xu X.J., Shao Z.L., Huang L.H., Yang X.Z., Guo W., Li C.M., Chen C.* 2016. The effect of liraglutide in combination with human umbilical cord mesenchymal stem cells treatment on glucose metabolism and β cell function in type 2 diabetes mellitus. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. V. 55. P. 349. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.05.004>
- Cho H.-M., Kim P.-H., Chang H.-K., Shen Y.-M., Bonsra K., Kang B.-J., Yum S.-Y., Kim J.-H., Lee S.-Y., Choi M.-C., Kim H.H., Jang G., Cho J.-Y.* 2017. Targeted genome engineering to control VEGF expression in human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells: Potential implications for the treatment of myocardial infarction. *Stem Cells Transl. Med.* V. 6. P. 1040. <https://doi.org/10.1002/sctm.16-0114>
- Cho M.S., Modi P., Sharma S.* 2020. Transfusion-related acute lung injury (TRALI). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507846/>
- Cisneros G.S., Thein S.L.* 2020. Recent advances in the treatment of sickle cell disease. *Front. Physiol.* V. 11. P. 435. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00435>
- Cohen S., Roy J., Lachance S., Delisle J.S., Marinier A., Busque L., Roy D.C., Barabé F., Ahmad I., Bambace N., Bernard L., Kiss T., Bouchard P., Caudrelier P., Landais S., Larochelle F. et al.* 2020. Hematopoietic stem cell transplantation using single UM171-expanded cord blood: a single-arm, phase 1-2 safety and feasibility study. *Lancet Haema-*

- tol. V. 7. e134.
[https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30202-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30202-9)
- Damien P., Allan D.S.* 2015. Regenerative therapy and immune modulation using umbilical cord blood-derived cells. *Biol. Blood Marrow Transplant.* V. 21. P. 1545.
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.05.022>
- Dauber K., Becker D., Odendahl M., Seifried E., Bonig H., Tonn T.* 2011. Enumeration of viable CD34(+) cells by flow cytometry in blood, bone marrow and cord blood: Results of a study of the novel BD™ stem cell enumeration kit. *Cytotherapy.* V. 13. P. 449.
<https://doi.org/10.3109/14653249.2010.529894>
- Ding Y., Lu Z., Yuan Y., Wang X., Li D., Zeng Y.* 2013. Comparison of human cord blood mesenchymal stem cell culture between using human umbilical cord plasma and using fetal bovine serum. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* V. 30. P. 1279. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24645612/>
- Ehrhart J., Sanberg P.R., Garbuzova-Davis S.* 2018. Plasma derived from human umbilical cord blood: Potential cell-additive or cell-substitute therapeutic for neurodegenerative diseases. *J. Cell Mol. Med.* V. 22. P. 6157.
<https://doi.org/10.1111/jcmm.13898>
- Faivre L., Couzin C., Boucher H., Domet T., Desproges A., Sibony O., Bechard M., Vanneaux V., Larghero J., Cras A.* 2018. Associated factors of umbilical cord blood collection quality. *Transfusion.* V. 58. P. 520.
<https://doi.org/10.1111/trf.14447>
- Foell J., Kleinschmidt K., Jakob M., Troeger A., Corbacioglu S.* 2020. Alternative donor: $\alpha\beta$ /CD19 T-cell-depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease. *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther.* V. 13. P. 98.
<https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2019.12.006>
- Giannaccare G., Versura P., Buzzi M., Primavera L., Pellegrini M., Campos E.C.* 2017. Blood derived eye drops for the treatment of cornea and ocular surface diseases. *Transfus. Apher. Sci.* V. 56. P. 595.
<https://doi.org/10.1016/j.transci.2017.07.023>
- Habib A., Hou H., Mori T., Tian J., Zeng J., Fan S., Giunta B., Sanberg P.R., Sawmiller D., Tan J.* 2018. Human umbilical cord blood serum-derived α -secretase: functional testing in Alzheimer's disease mouse models. *Cell Transplant.* V. 27. P. 438.
<https://doi.org/10.1177/0963689718759473>
- Hassall O.W., Thitiri J., Fegan G., Hamid F., Mwarumba S., Denje D., Wambua K., Mandaliya K., Maitland K., Bates I.* 2015. Safety and efficacy of allogeneic umbilical cord red blood cell transfusion for children with severe anaemia in a Kenyan hospital: an open-label single-arm trial. *Lancet Haematol.* V. 2. e101.
[https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00005-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00005-8)
- He B., Li X., Yu H., Zhou Z.* 2015. Therapeutic potential of umbilical cord blood cells for type 1 diabetes mellitus. *J. Diabetes.* V. 7. P. 762.
<https://doi.org/10.1111/1753-0407.12286>
- Hosseini S.R., Kaka G., Joghataei M.T., Hooshmandi M., Sadraie S.H., Yaghoobi K., Mohammadi A.* 2016. Assessment of Neuroprotective Properties of *Melissa officinalis* in combination with human umbilical cord blood stem cells after spinal cord injury. *ASN Neuro.* V. 8. P. 1759091416674833.
<https://doi.org/10.1177/1759091416674833>
- Hsu J., Artz A., Mayer S.A., Guarner D., Bishop M.R., Reich-Slotky R., Smith S.M., Greenberg J., Kline J., Ferrante R., Phillips A.A., Gergis U., Liu H., Stock W., Cushing M. et al.* 2018. Combined haploidentical and umbilical cord blood allogeneic stem cell transplantation for high-risk lymphoma and chronic lymphoblastic leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.* V. 24. P. 359.
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.10.040>
- Hu Y., Xu R., Chen C.-Y., Rao S.-S., Xia K., Huang J., Yin H., Wang Z.-X., Cao J., Liu Z.-Z., Tan Y.-J., Luo J., Xie H.* 2019. Extracellular vesicles from human umbilical cord blood ameliorate bone loss in senile osteoporotic mice. *Metabolism.* V. 95. P. 93.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.01.009>
- Hua R., Li P., Wang X., Yang J., Zheng P., Niu X., Li Y., An Y.* 2016. Evaluation of somatosensory evoked potential and pain rating index in a patient with spinal cord injury accepted cell therapy. *Pain Physician.* V. 19. E659.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27228535/>
- Huang C.W., Jiang H.* 2020. Research advances in transplantation for thalassemia major. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* V. 22. P. 77. <http://www.zgd-ddek.com/EN/Y2020/V22/I1/77>
- Huang L., Critser P.J., Grimes B.R., Yoder M.C.* 2011. Human umbilical cord blood plasma can replace fetal bovine serum for in vitro expansion of functional human endothelial colony-forming cells. *Cytotherapy.* V. 13. P. 712.
<https://doi.org/10.3109/14653249.2010.548380>
- Hwang S., Choi J., Kim M.* 2019. Combining human umbilical cord blood cells with erythropoietin enhances angiogenesis/neurogenesis and behavioral recovery after stroke. *Front. Neurol.* V. 10. P. 357.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00357>
- Isaev A.A., Deev R.V., Kuliev A., Plaxa I.L., Stancheva N.V., Borovkova A.S., Potapov I.V., Pomerantseva E.A., Chogovadze A.G., Boyarsky K.Y., Semenenko A.E., Mikhailov A.V., Shevchenko K.G., Prikhodko A.V., Rechiisky S. et al.* 2017. First experience of hematopoietic stem cell transplantation treatment of Shwachman-Diamond syndrome using unaffected HLA-matched sibling donor produced through pre-implantation HLA typing. *Bone Marrow Transplant.* V. 52. P. 1249.
<https://doi.org/10.1038/bmt.2017.46>
- Jiao Y., Li X.Y., Liu J.* 2019. A new approach to cerebral palsy treatment: discussion of the effective components of umbilical cord blood and its mechanisms of action. *Cell Transplant.* V. 28. P. 497.
<https://doi.org/10.1177/0963689718809658>
- Joseph J.J., Abraham A.A., Fitzhugh C.D.* 2018. When there is no match, the game is not over: Alternative donor options for hematopoietic stem cell transplantation in sickle cell disease. *Semin. Hematol.* V. 55. P. 94.
<https://doi.org/10.1053/j.seminmatol.2018.04.013>
- Jung J.-A., Yoon Y.-D., Lee H.-W., Kang S.-R., Han S.-K.* 2018. Comparison of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells with healthy fibroblasts on wound-healing activity of diabetic fibroblasts. *Int. Wound J.* V. 15. P. 133.
<https://doi.org/10.1111/iwj.12849>
- Kapoor S., Shenoy S.P., Bose B.* 2020. CD34 cells in somatic, regenerative and cancer stem cells: Developmental biology, cell therapy, and omics big data perspective. *J. Cell Bio-*

- chem. V. 121. P. 3058.
<https://doi.org/10.1002/jcb.29571>
- Karantanos T., Kim H.T., Tijaro-Ovalle N.M., Li L., Cutler C., Antin J.H., Ballen K., Marty F.M., Tan C.S., Ritz J., Politikos I., Boussioutis V.* 2019. Reactivation of BK virus after double umbilical cord blood transplantation in adults correlates with impaired reconstitution of CD4+ and CD8+ T effector memory cells and increase of T regulatory cells. *Clin. Immunol.* V. 207. P. 18.
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.06.010>
- Katheria A., Reister F., Essers J., Mendler M., Hummler H., Subramaniam A., Carlo W., Tita A., Truong G., Davis-Nelson S., Schmölzer G., Chari R., Kaempf J., Tomlinson M., Yanowitz T. et al.* 2019. Association of umbilical cord milking vs delayed umbilical cord clamping with death or severe intraventricular hemorrhage among preterm infants. *JAMA.* V. 322. P. 1877. DOI 10.1001 / jama.2019.16004
- Kiernan J., Damien P., Monaghan M., Shorr R., McIntyre L., Fergusson D., Tinmouth A., Allan D.* 2017. Clinical studies of ex vivo expansion to accelerate engraftment after umbilical cord blood transplantation: A systematic review. *Transfus. Med. Rev.* V. 31. P. 173.
<https://doi.org/10.1016/j.tmr.2016.12.004>
- Kockerling D., Nathwani R., Forlano R., Manousou P., Mullish B.H., Dhar A.* 2019. Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications. *World J. Gastroenterol.* V. 25. P. 888.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i8.888>
- Konuma T., Tsukada N., Kanda J., Uchida N., Ohno Y., Miyakoshi S., Kanamori H., Hidaka M., Sakura T., Onizuka M., Kobayashi N., Sawa M., Eto T., Matsuhashi Y., Kato K. et al.* 2016. Donor/Source Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Comparison of transplant outcomes from matched sibling bone marrow or peripheral blood stem cell and unrelated cord blood in patients 50 years or older. *Am. J. Hematol.* V. 91. E284.
<https://doi.org/10.1002/ajh.24340>
- Kundu S., Gurney M., O'Dwyer M.* 2021. Generating natural killer cells for adoptive transfer: Expanding horizons. *Cytotherapy.* S1465.
<https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.12.002>
- Kwok Y.K., Tang M.H., Law H.K., Ngai C.S., Lau Y.L., Lau E.T.* 2007. Maternal plasma or human serum albumin in wash buffer enhances enrichment and ex vivo expansion of human umbilical cord blood CD34+ cells. *Br. J. Haematol.* V. 137. P. 468.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06606.x>
- Laskowitz D.T., Bennett E.R., Durham R.J., Volpi J.J., Wiese J.R., Frankel M., Shpall E., Wilson J.M., Troy J., Kurtzberg J.* 2018. Allogeneic umbilical cord blood infusion for adults with ischemic stroke: Clinical outcomes from a phase I safety study. *Stem Cells Transl. Med.* V. 7. P. 521.
<https://doi.org/10.1002/sctm.18-0008>
- Lee J.Y., Tuazon J.P., Ehrhart J., Sanberg P.R., Borlongan C.V.* 2019. Gutting the brain of inflammation: A key role of gut microbiome in human umbilical cord blood plasma therapy in Parkinson's disease model. *J. Cell Mol. Med.* V. 23. P. 5466.
<https://doi.org/10.1111/jcmm.14429>
- Li B., Cheng Y., Yu S., Zang L., Yin Y., Liu J., Zhang L., Mu Y.* 2019. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell therapy ameliorates nonalcoholic fatty liver disease in obese type 2 diabetic mice. *Stem Cells Int.* V. 2019. P. 8628027.
<https://doi.org/10.1155/2019/8628027>
- Li C., Huang B.* 2020. CAR-transduced natural killer cells. *N. Engl. J. Med.* V. 382. P. 1865.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc2004226>
- Li X.-Y., Zheng Z.-H., Li X.-Y., Guo J., Zhang Y., Li H., Wang Y.-W., Ren J., Wu Z.-B.* 2013. Treatment of foot disease in patients with type 2 diabetes mellitus using human umbilical cord blood mesenchymal stem cells: Response and correction of immunological anomalies. *Curr. Pharm. Des.* V. 19. P. 4893.
<https://doi.org/10.2174/13816128113199990326>
- Liang J., Zhang H., Zhao C., Wang D., Ma X., Zhao S., Wang S., Niu L., Sun L.* 2017. Effects of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of liver cirrhosis caused by autoimmune diseases. *Int. J. Rheum. Dis.* V. 20. P. 1219.
<https://doi.org/10.1111/1756-185X.13015>
- Lim M., Wang W., Liang L., Han Z.B., Li Z., Geng J., Zhao M., Jia H., Feng J., Wei Z., Song B., Zhang J., Li J., Liu T., Wang F. et al.* 2018. Intravenous injection of allogeneic umbilical cord-derived multipotent mesenchymal stromal cells reduces the infarct area and ameliorates cardiac function in a porcine model of acute myocardial infarction. *Stem Cell Res. Ther.* V. 9. P. 129.
<https://doi.org/10.1186/s13287-018-0888-z>
- Lin C.-H., Lin W., Su Y.-C., Hsuan Y.C.-Y., Chen Y.-C., Chang C.-P., Chou W., Lin K.-C.* 2019. Modulation of parietal cytokine and chemokine gene profiles by mesenchymal stem cell as a basis for neurotrauma recovery. *Formos. Med. Assoc.* V. 118. P. 1661.
<https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.01.008>
- Liu E., Marin D., Banerjee P., Macapinlac H.A., Thompson P., Basar R., Nassif Kerbaui L., Overman B., Thall P., Kaplan M., Nandivada V., Kaur I., Nunez Cortes A., Cao K., Daher M. et al.* 2020. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors. *N. Engl. J. Med.* V. 382. P. 545.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910607>
- Lopriore E.* 2019. Updates in red blood cell and platelet transfusions in preterm neonates. *Am. J. Perinatol.* V. 36. S37.
<https://doi.org/10.1055/s-0039-1691775>
- Loukogeorgakis S.P., Shangaris P., Bertin E., Franzin C., Piccoli M., Pozzobon M., Subramanian S., Tedeschi A., Kim A.G., Li H., Fachin C.G., Dias A.I.B.S., Stratigis J.D., Ahn N.J., Thrasher A.J. et al.* 2019. In utero transplantation of expanded autologous amniotic fluid stem cells results in long-term hematopoietic engraftment. *Stem Cells.* V. 37. P. 1176.
<https://doi.org/10.1002/stem.3039>
- Mackensen A., Dräger R., Schlesier M., Mertelsmann R., Lindemann A.* 2000. Presence of IgE antibodies to bovine serum albumin in a patient developing anaphylaxis after vaccination with human peptide-pulsed dendritic cells. *Cancer Immunol. Immunother.* V. 49. P. 152.
<https://doi.org/10.1007/s002620050614>
- Mallhi K.K., Smith A.R., DeFor T.E., Lund T.C., Orchard P.J., Miller W.P.* 2017. Allele-level HLA matching impacts key outcomes following umbilical cord blood transplantation for inherited metabolic disorders. *Biol. Blood Marrow Transplant.* V. 23. P. 119.
- Mayani H., Wagner J.E., Broxmeyer H.E.* 2020. Cord blood research, banking, and transplantation: achievements, chal-

- lenges, and perspectives. *Bone Marrow Transplant.* V. 55. P. 48.
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.10.019>
- McDonald C.A., Fahey M.C., Jenkin G., Miller S.L. 2018. Umbilical cord blood cells for treatment of cerebral palsy; timing and treatment options. *Pediatr. Res.* V. 83. P. 333.
<https://doi.org/10.1038/pr.2017.236>
- Mehdipour A., Ebrahimi A., Shiri-Shahsavari M.-R., Soleimani-Rad J., Roshangar L., Samiei M., Ebrahimi-Kalan A. 2019. The potentials of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in the treatment of multiple sclerosis. *Rev. Neurosci.* V. 30. P. 857.
<https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0057>
- Meng M., Liu Y., Wang W., Wei C., Liu F., Du Z., Xie Y., Tang W., Hou Z., Li Q. 2018. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in the treatment of multiple sclerosis. *Am. J. Transl. Res.* V. 10. P. 212. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29423006/>
- Middeldorp J., Lehallier B., Villeda S.A., Miedema S.S.M., Evans E., Czjir E., Zhang H., Luo J., Stan T., Mosher K.I., Masliah E., Wyss-Coray T. 2016. Preclinical assessment of young blood plasma for Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* V. 73. P. 1325.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.3185>
- Milano F., Gooley T., Wood B., Woolfrey A., Flowers M.E., Doney K., Witherspoon R., Mielcarek M., Deeg J.H., Sorrow M., Dahlberg A., Sandmaier B.M., Salit R., Petersdorf E., Appelbaum F.R., Delaney C. 2016. Cord-blood transplantation in patients with minimal residual disease. *N. Engl. J. Med.* V. 375. P. 944.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602074>
- Min K., Suh M.R., Cho K.H., Park W., Kang M.S., Jang S.J., Kim S.H., Rhie S., Choi J.I., Kim H.J., Cha K.Y., Kim M. 2020. Potentiation of cord blood cell therapy with erythropoietin for children with CP: A 2 × 2 factorial randomized placebo-controlled trial. *Stem Cell Res. Ther.* V. 11. P. 509.
<https://doi.org/10.1186/s13287-020-02020-y>
- Moon S.H., Lee C.M., Park S.H., Nam M.J. 2019. Effects of hepatocyte growth factor gene-transfected mesenchymal stem cells on dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in rats. *Growth Factors.* V. 37. P. 105.
<https://doi.org/10.1080/08977194.2019.1652399>
- Moskalev A., Chernyagina E., de Magalhães J.P., Barardo D., Thoppil H., Shaposhnikov M., Budovsky A., Fraifeld V.E., Garazha A., Tsvetkov V., Bronovitsky E., Bogomolov V., Scerbacov A., Kuryan O., Gurinovich R. et al. 2015. Geroprotectors.org: A new, structured and curated database of current therapeutic interventions in aging and age-related disease. *Aging (Albany NY).* V. 7. P. 616.
<https://doi.org/10.18632/aging.100799>
- Mu K., Zhang J., Gu Y., Li H., Han Y., Cheng N., Feng X., Ding G., Zhang R., Zhao Y., Wang H. 2018. Cord-derived mesenchymal stem cells therapy for liver cirrhosis in children with refractory Henoch-Schonlein purpura: A case report. *Medicine (Baltimore).* V. 97. e13287.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013287>
- Munro A., Corsi D.J., Martin L., Halpenny M., Dibdin N., Elmoazzen H.E., Walker M., Allan D.S. 2019. Obstetrical and neonatal factors associated with optimal public banking of umbilical cord blood in the context of delayed cord clamping. *Clin. Invest. Med.* V. 42. E56.
<https://doi.org/10.25011/cim.v42i3.33093>
- Musiak-Wysocka A., Kot M., Sułkowski M., Badyra B., Majka M. 2019. Molecular and functional verification of wharton's jelly mesenchymal stem cells (WJ-MSCs) pluripotency. *Int. J. Mol. Sci.* V. 20. P. 1807.
<https://doi.org/10.3390/ijms20081807>
- Myers J.A., Miller J.S. 2020. Exploring the NK cell platform for cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* V. 18. P. 85.
<https://doi.org/10.1038/s41571-020-0426-7>
- Nagano N., Saito M., Sugiura T., Miyahara F., Namba F., Ota E. 2018. Benefits of umbilical cord milking versus delayed cord clamping on neonatal outcomes in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* V. 13(8).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201528>
- Ni J., Liu X., Yin Y., Zhang P., Xu Y.W., Liu Z. 2019. Exosomes derived from TIMP2-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells enhance the repair effect in rat model with myocardial infarction possibly by the Akt/Sfrp2 Pathway. *Oxid. Med. Cell Longev.* V. 2019. P. 1958941.
<https://doi.org/10.1155/2019/1958941>
- Ochi T., Onishi Y., Nasu K., Onodera K., Kobayashi M., Ichikawa S., Fujiwara T., Fukuhara N., Yamada-Fujiwara M., Harigae H. 2019. Umbilical cord blood transplantation using reduced-intensity conditioning without antithymocyte globulin in adult patients with severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* V. 25. e55.
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.09.039>
- Okur S.Ç., Erdoğan S., Demir C.S., Günel G., Karaöz E. 2018. The Effect of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation in a patient with cerebral palsy: A case report. *Int. J. Stem Cells.* V. 11. P. 141.
<https://doi.org/10.15283/ijsc17077>
- Orlando N., Pellegrino C., Valentini C.G., Bianchi M., Barbagallo O., Sparnacci S., Forni F., Fontana T.M., Teofili L. 2020. Umbilical cord blood: Current uses for transfusion and regenerative medicine. *Transfus. Apher. Sci.* V. 59. P. 102952.
<https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102952>
- Pan X.-H., Zhu L., Yao X., Liu J.-F., Li Z.-A., Yang J.-Y., Pang R.-Q., Ruan G.-P. 2016. Development of a tree shrew metabolic syndrome model and use of umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation for treatment. *Cyto-technol.* V. 68. P. 2449.
<https://doi.org/10.1007/s10616-016-9966-1>
- Park J.H., Hwang I., Hwang S.H., Han H., Ha H. 2012. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells prevent diabetic renal injury through paracrine action. *Diabetes Res. Clin. Pract.* V. 98. P. 465.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.09.034>
- Paul M., Dayal D., Bhansali A., Dhaliwal L., Sachdeva N. 2018. In vitro assessment of cord blood-derived proinsulin-specific regulatory T cells for cellular therapy in type 1 diabetes. *Cytotherapy.* V. 20. P. 1355.
<https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.09.004>
- Peng Y., Chen B., Zhao J., Peng Z., Xu W., Yu G. 2019. Effect of intravenous transplantation of hUCB-MSCs on M1/M2 subtype conversion in monocyte/macrophages of AMI mice. *Biomed. Pharmacother.* V. 111. P. 624.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.095>
- Pereira T., Ivanova G., Caseiro A.R., Barbosa P., Bártoło P.J., Santos J.D., Luís A.L., Maurício A.C. 2014. MSCs conditioned media and umbilical cord blood plasma metabolo-

- mics and composition PLoS One. V. 9. e113769. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113769>
- Pour M.S.S., Vahidi R., Lashkari M., Derakhshani A., Ameri Z., Farsinejad A.* 2020. Cord blood serum harvesting by hydroxyethyl starch: A fetal bovine serum alternative in expansion of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells. *Cytotechnol.* V. 72. P. 551. <https://doi.org/10.1007/s10616-020-00404-9>
- Qi X., Guo X., Su C.* 2015. Clinical outcomes of the transplantation of stem cells from various human tissue sources in the management of liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* V. 10. P. 166. <https://doi.org/10.2174/1574888x09666141112114011>
- Rabe H., Gyte G.M., Díaz-Rossello J.L., Duley L.* 2019. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst. Rev.* V. 9. P. CD003248. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003248.pub4>
- Rafieemehr H., Kheirandish M., Soleimani M.* 2015. Improving the neuronal differentiation efficiency of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells cultivated under appropriate conditions. *Iran. J. Basic Med. Sci.* V. 18. P. 1100. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26949497/>
- Rah W.J., Lee Y.H., Moon J.H., Jun H.J., Kang H.R., Koh H., Eom H.J., Lee J.Y., Lee Y.J., Kim J.Y., Choi Y.Y., Park K., Kim M.J., Kim S.H.* 2017. Neuroregenerative potential of intravenous G-CSF and autologous peripheral blood stem cells in children with cerebral palsy: a randomized, double-blind, cross-over study. *J. Transl. Med.* V. 15. P. 16. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1120-0>
- Reddi A.S., Kothari N., Kuppasani K., Ende N.* 2015. Human umbilical cord blood cells and diabetes mellitus: recent advances. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* V. 10. P. 266. <https://doi.org/10.2174/1574888x10666141212122421>
- Ren S., Hu J., Chen Y., Yuan T., Hu H., Li S.* 2016. Human umbilical cord derived mesenchymal stem cells promote interleukin-17 production from human peripheral blood mononuclear cells of healthy donors and systemic lupus erythematosus patients. *Clin. Exp. Immunol.* V. 183. P. 389. <https://doi.org/10.1111/cei.12737>
- Romanov Y.A., Vtorushina V.V., Dugina T.N., Romanov A.Y., Petrova N.V.* 2019. Human umbilical cord blood serum/plasma: Cytokine profile and prospective application in regenerative medicine. *Bull. Exp. Biol. Med.* V. 168. P. 173. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04670-2>
- Roo J.J.D., Staal F.J.T.* 2020. Cell signaling pathway reporters in adult. *Hematopoietic Stem Cells.* V. 9. P. 2264. <https://doi.org/10.3390/cells9102264>
- Rudnicki J., Kawa M.P., Kotowski M., Michalczyk B., Usitianowski P., Czajka R., Machaliński B.* 2015. Clinical evaluation of the safety and feasibility of whole autologous cord blood transplant as a source of stem and progenitor cells for extremely premature neonates: Preliminary report. *Exp. Clin. Transplant.* V. 13. P. 563. <https://doi.org/10.6002/ect.2015.0081>
- Ruggeri A., Paviglianiti A., Gluckman E., Rocha V.* 2016. Impact of HLA in cord blood transplantation outcomes. *HLA.* V. 87. P. 413. <https://doi.org/10.1111/tan.12792>
- Saito-Benz M., Flanagan P., Berry M.J.* 2020. Management of anaemia in pre-term infants. *Br. J. Haematol.* V. 188. P. 354. <https://doi.org/10.1111/bjh.16233>
- Saito-Benz M., Flanagan P., Berry M.J.* 2020. Management of anaemia in pre-term infants. *Br. J. Haematol.* V. 188. P. 354. <https://doi.org/10.1111/bjh.16233>
- Sakurai Y., Sarashina T., Toriumi N., Hatakeyama N., Kanayama T., Imamura T., Osumi T., Ohki K., Kiyokawa N., Azuma H.* 2021. B-Cell precursor-acute lymphoblastic leukemia with EBF1-PDGFRB fusion treated with hematopoietic stem cell transplantation and imatinib: A case report and literature review. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* V. 43. P. e105. <https://doi.org/10.1097/mp.0000000000001743>
- Sarin K., Chauhan S., Bisoi AK, Hazarika A, Malhotra N, Manek P.* 2018. Use of autologous umbilical cord blood transfusion in neonates undergoing surgical correction of congenital cardiac defects: A pilot study. *Ann. Card. Anaesth.* V. 21. P. 270. https://doi.org/10.4103/aca.ACA_194_17
- Sha S.J., Deutsch G.K., Tian L., Richardson K., Coburn M., Gaudio J.L., Marcal T., Solomon E., Boumis A., Bet A., Mennes M., van Oort E., Beckmann C.F., Braithwaite S.P., Jackson S. et al.* 2019. Safety, tolerability, and feasibility of young plasma infusion in the plasma for alzheimer symptom amelioration study: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* V. 76. P. 35. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.3288>
- Shah F., Dwivedi M.* 2020. Pathophysiology and recent therapeutic insights of sickle cell disease. *Ann. Hematol.* V. 99. P. 925. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-03977-9>
- Shamriz O., Chandrakasan S.* 2019. Update on advances in hematopoietic cell transplantation for primary immunodeficiency disorders. *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* V. 39. P. 113. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2018.08.003>
- Sharma N., Goel M., Velpandian T., Titiyal J.S., Tandon R., Vajpayee R.B.* 2011. Evaluation of umbilical cord serum therapy in acute ocular chemical burns. *invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* V. 52. P. 1087. <https://doi.org/10.1167/jovs.09-4170>
- Shin T.-H., Kim H.-S., Kang T.-W., Lee B.-C., Lee H.-Y., Kim Y.-J., Shin J.-H., Seo Y., Choi S.W., Lee S., Shin K., Seo K.-W., Kang K.-S.* 2016. Human umbilical cord blood-stem cells direct macrophage polarization and block inflammasome activation to alleviate rheumatoid arthritis. *Cell Death Dis.* V. 7. e2524. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.442>
- Sjövall D., Staffas A.* 2020. The origin of leukemia: Genetic alterations and inflammatory factors in the development of premalignant clonal hematopoiesis. *Semin. Hematol.* V. 57. P. 7. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2020.05.003>
- Soni N.G., Jeng B.H.* 2016. Blood-derived topical therapy for ocular surface diseases. *Br. J. Ophthalmol.* V. 100. P. 22. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306842>
- Soni S.* 2020. Gene therapies for transfusion dependent β -thalassaemia: Current status and critical criteria for success. *Am. J. Hematol.* V. 95. P. 1099. <https://doi.org/10.1002/ajh.25909>

- Stiner R., Alexander M., Liu G., Liao W., Liu Y., Yu J., Pone E.J., Zhao W., Lakey J.R.T.* 2019. Transplantation of stem cells from umbilical cord blood as therapy for type 1 diabetes. *Cell Tissue Res.* V. 378. P. 155.
<https://doi.org/10.1007/s00441-019-03046-2>
- Su Q., Kumar V., Sud N., Mahato R.I.* 2018. MicroRNAs in the pathogenesis and treatment of progressive liver injury in NAFLD and liver fibrosis. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* V. 129. P. 54.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.01.009>
- Sun Y., Kong W., Huang S., Shi B., Zhang H., Chen W., Zhang H., Zhao C., Tang X., Yao G., Feng X., Sun L.* 2017. Comparable therapeutic potential of umbilical cord mesenchymal stem cells in collagen-induced arthritis to TNF inhibitor or anti-CD20 treatment. *Clin. Exp. Rheumatol.* V. 35. P. 288.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28094754/>
- Sun Y., Shi H., Yin S., Ji C., Zhang X., Zhang B., Wu P., Shi Y., Mao F., Yan Y., Xu W., Qian H.* 2018. Human mesenchymal stem cell derived exosomes alleviate type 2 diabetes mellitus by reversing peripheral insulin resistance and relieving β -cell destruction. *ACS Nano.* V. 12. P. 7613.
<https://doi.org/10.1021/acsnano.7b07643>
- Surugiu R., Olaru A., Hermann D.M., Glavan D., Catalin B., Popa-Wagner A.* 2019. Recent advances in mono- and combined stem cell therapies of stroke in animal models and humans. *Int. J. Mol. Sci.* V. 20. P. 6029.
<https://doi.org/10.3390/ijms20236029>
- Swierczek S., Prchal J.T.* 2020. Clonal hematopoiesis in hematological disorders: Three different scenarios. *Exp. Hematol.* V. 83. P. 57.
<https://doi.org/10.1016/j.exphem.2020.01.013>
- Tai-MacArthur S., Lombardi G., Shangaris P.* 2020. The theoretical basis of in utero hematopoietic stem cell transplantation and its use in the treatment of blood disorders. *Stem Cells Dev.* V. 30. P. 49.
<https://doi.org/10.1089/scd.2020.0181>
- Tao H., Li Y., Wang T., Zhou C.* 2018. Umbilical cord blood stem cells transplantation as an adjunctive treatment strategy for liver cirrhosis in Chinese population: a meta-analysis of effectiveness and safety. *Ther. Clin. Risk Manag.* V. 14. P. 417.
<https://doi.org/10.2147/TCRM.S157603>
- Teng X., Chen L., Chen W., Yang J., Yang Z., Shen Z.* 2015. Mesenchymal stem cell-derived exosomes improve the microenvironment of infarcted myocardium contributing to angiogenesis and anti-inflammation. *Cell Physiol. Biochem.* V. 37. P. 2415.
<https://doi.org/10.1159/000438594>
- Terashvili M., Bosnjak Z.J.* 2019. Stem cell therapies in cardiovascular disease. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* V. 33. P. 209.
<https://doi.org/10.1053/j.jvca.2018.04.048>
- Theil A., Wilhelm C., Guhr E., Reinhardt J., Bonifacio E.* 2015. The relative merits of cord blood as a cell source for autologous T regulatory cell therapy in type 1 diabetes. *Horm. Metab. Res.* V. 47. P. 48.
<https://doi.org/10.1055/s-0034-1394372>
- Tuysuz G., Guler E., Ozel D., Kupesiz A.* 2019. Results of allogenic hematopoietic stem cell transplantation in fanconi anemia caused by bone marrow failure: single-regimen, single-center experience of 14 years. *Biol. Blood Marrow Transplant.* V. 25. P. 2017.
<https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.05.039>
- Ulyanova O., Baigenzhin A., Doskaliyev Z., Karibekov T., Kozina L., Saparbayev S., Trimova R.* 2018. Transforming growth factor β 1 in patients with type 2 diabetes mellitus after fetal pancreatic stem cell transplant. *Exp. Clin. Transplant.* V. 16. P. 168.
<https://doi.org/10.6002/ect.tond-tddd2017.p49>
- Vaillant A.A.J., Qurie A.* 2020. Immunodeficiency. Treasure Island (FL): StatPearls publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500027/>
- Vankeshwaram V., Maheshwary A., Mohite D., Omole J.A., Khan S.* 2020. Is stem cell therapy the new savior for cerebral palsy patients? A Review. *Cureus.* V. 12. e10214.
<https://doi.org/10.7759/cureus.10214>
- Venkat P., Shen Y., Chopp M., Chen J.* 2018. Cell-based and pharmacological neurorestorative therapies for ischemic stroke. *Neuropharmacology.* V. 134. P. 310.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.036>
- Wang D., Niu L., Feng X., Yuan X., Zhao S., Zhang H., Liang J., Zhao C., Wang H., Hua B., Sun L.* 2017. Long-term safety of umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation for systemic lupus erythematosus: a 6-year follow-up study. *Clin. Exp. Med.* V. 17. P. 333.
<https://doi.org/10.1007/s10238-016-0427-0>
- Wang X.L., Zhao Y.Y., Sun L., Shi Y., Li Z.Q., Zhao X.D., Xu C.G., Ji H.G., Wang M., Xu W.R., Zhu W.* 2018. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells improve myocardial repair via upregulation of Smad7. *Int. J. Mol. Med.* V. 41. P. 3063.
<https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3496>
- Wang Z., He D., Zeng Y.Y., Zhu L., Yang C., Lu Y.J., Huang J.Q., Cheng X.Y., Huang X.H., Tan X.J.* 2019. The spleen may be an important target of stem cell therapy for stroke. *J. Neuroinflamm.* V. 16. P. 20.
<https://doi.org/10.1186/s12974-019-1400-0>
- Wu J.Y., Lu Y., Chen J.S., Wu S.Q., Tang X.W., Li Y.* 2015. Pooled umbilical cord blood plasma for culturing UCMSC and ex vivo expanding umbilical cord blood CD34⁺ cells. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* V. 23. P. 1112.
<https://doi.org/10.7534/j.issn.1009-2137.2015.04.040>
- Xue E., Milano F.* 2020. Are we underutilizing bone marrow and cord blood? Review of their role and potential in the era of cellular therapies. *F1000Res.* F1000.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.20605.1>
- Yeng C.H., Chen P.J., Chang H.K., Lo W.Y., Wu C.C., Chang C.Y., Chou C.H., Chen S.H.* 2016. Attenuating spinal cord injury by conditioned medium from human umbilical cord blood-derived CD34⁺ cells in rats. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* V. 55. P. 85.
<https://doi.org/10.1016/j.tjog.2015.12.009>
- Yokota T.* 2020. Processes regulating early lymphocyte differentiation. *Rinsho Ketsueki.* V. 61. P. 1048.
<https://doi.org/10.11406/rinketsu.61.1048>
- Yoo J., Kim H.-S., Seo J.-J., Eom J.-H., Choi S.-M., Park S., Kim D.-W., Hwang D.-Y.* 2016. Therapeutic effects of umbilical cord blood plasma in a rat model of acute ischemic stroke. *Oncotarget.* V. 7. P. 79131.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.12998>
- Yoon K.C.* 2014. Use of umbilical cord serum in ophthalmology. *Chonnam. Med. J.* V. 50. P. 82.
<https://doi.org/10.4068/cmj.2014.50.3.82>
- Yu Y., Yoon K.-A., Kang T.-W., Jeon H.-J., Sim Y.-B., Choe S.H., Baek S.Y., Lee S., Seo K.-W., Kang K.-S.* 2019. Therapeutic

- effect of long-interval repeated intravenous administration of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in DBA/1 mice with collagen-induced arthritis. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* V. 13. P. 1134. <https://doi.org/10.1002/term.2861>
- Yuan X., Qin X., Wang D., Zhang Z., Tang X., Gao X., Chen W., Sun L. 2019. Mesenchymal stem cell therapy induces FLT3L and CD1c⁺ dendritic cells in systemic lupus erythematosus patients. *Nat. Commun.* V. 10. P. 2498. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10491-8>
- Yun H.D., Varma A., Hussain M.J., Nathan S., Brunstein C. 2019. Clinical relevance of immunobiology in umbilical cord blood transplantation. *J Clin. Med.* V. 8. P. 1968. <https://doi.org/10.3390/jcm8111968>
- Zhang G.Z., Sun H.C., Zheng L.B., Guo J.B., Zhang X.L. 2017. In vivo hepatic differentiation potential of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: Therapeutic effect on liver fibrosis/cirrhosis. *World J. Gastroenterol.* V. 23. P. 8152. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i46.8152>
- Zhang H., Chen J., Que W. 2012. A meta-analysis of unrelated donor umbilical cord blood transplantation versus unrelated donor bone marrow transplantation in acute leukemia patients. *Biol. Blood Marrow Transplant.* V. 18. P. 1164. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i46.8152>
- Zhang Q.Y., Dong F., Ema H. 2020. Research advance on in vitro generation of human hematopoietic stem cells for transplantation—review. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* V. 28. P. 320. <https://doi.org/10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2020.01.053>
- Zhao L., Cheng G., Choksi K., Samanta A., Girgis M., Soder R., Vincent R.J., Wulser M., De Ruyter M., McEnulty P., Hauptman J., Yang Y., Weiner C.P., Dawn B. 2019. Transplantation of human umbilical cord blood-derived cellular fraction improves left ventricular function and remodeling after myocardial ischemia/reperfusion. *Circ. Res.* V. 125. P. 759. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315216>

The Use of Umbilical Cord Blood and Its Components in Clinical Practice

A. G. Goncharov^a, K. A. Yurova^a, V. V. Shupletsova^a, N. D. Gazatova^a,
O. B. Melashchenko^a, and L. S. Litvinova^{a,*}

^a *Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, 236001 Russia*

**e-mail: larisalitvinova@yandex.ru*

The article provides a brief description of the components of umbilical cord blood (UCB). Variants of the use of UCB and its components, in particular, mesenchymal stem cells, in experimental biology and medicine, to activate the regeneration of organs and tissues, as part of complex measures for the treatment of chronic diseases of various origins (blood diseases and primary immunodeficiencies, neurodegenerative diseases, myocardial infarction, obesity, diabetes mellitus, liver cirrhosis, immune-dependent and autoimmune pathologies, etc.). The review also presents cases of the use of serum (plasma) UCB in postoperative recovery, for the treatment of eye and neurodegenerative diseases, in the treatment of age-related changes. The possibility of using serum/plasma UCB in the enrichment of culture media for the growth of various cell cultures used in regenerative medicine is described. The importance and necessity of standardization of methods for obtaining UCB and its components, their testing and routes of administration, as well as regulating the use of UCB and its components in clinical practice is emphasized. Particular attention in the review is paid to the use of UCB and its components in experimental biology for modeling the processes of reparation and regeneration of organs and tissues in model animals.

Keywords: umbilical cord blood, mesenchymal stem cells obtained from human PC, plasma, serum, erythrocyte mass