



Ткани перинатального происхождения – уникальный источник клеток для регенеративной медицины.

Часть I. Пуповинная кровь

Романов Ю.А.^{1, 2},
Романов А.Ю.³

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

² ООО «КриоЦентр», Москва

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

На протяжении последних 20 лет ткани перинатального происхождения стали объектом нарастающего внимания со стороны исследователей и практикующих специалистов в связи с перспективами использования в клеточной терапии широкого спектра приобретенных или наследственных заболеваний. Сотни клинических исследований направлены на изучение безопасности и эффективности клеток, выделяемых из пуповинной крови, плаценты, стромы пупочного канатика, плодных оболочек и амниотической жидкости, при самых разнообразных патологических состояниях в кардиологии, неврологии, ангиологии, травматологии и ортопедии, при заболеваниях печени, почек, репродуктивной системы и т.д. В данном обзоре авторы попытались суммировать некоторые данные, касающиеся свойств и перспектив применения в регенеративной медицине клеток и бесклеточных продуктов, получаемых всего из 2 источников: пуповинной крови и стромы пупочного канатика.

Ключевые слова:

перинатальные ткани, пуповинная кровь, пупочный канатик, стволовые клетки, клеточная терапия, регенеративная медицина

Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 2. С. 64–77.

Статья поступила в редакцию: 12.04.2018. Принята в печать: 14.05.2018.

Tissues of perinatal origin is a unique source of cells for regenerative medicine. Part I. Cord blood

Romanov Yu.A.^{1, 2}, Romanov A.Yu.³

¹ National Medical Research Center for Cardiology, Moscow

² LLC «CryoCenter», Moscow

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

In the last two decades, tissues of perinatal origin attract an increasing attention of researchers and medical practitioners in connection to perspectives of their use in cell therapy of a wide range of acquired or inherited

diseases. Hundreds of clinical trials are designed for studying the safety and efficacy of cells isolated from umbilical cord blood, placenta, umbilical cord stroma, amniotic membranes and amniotic fluid in a wide range of pathological conditions in cardiology, neurology, angiology, traumatology and orthopedics, liver, kidney and reproductive system disorders, etc. In this review, authors have made an attempt to summarize some data concerning the properties and prospects of the use in regenerative medicine of cells and cell-free products obtained from only two of these sources: umbilical cord blood and umbilical cord stroma.

Keywords:

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

Neonatology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (2): 64–77.

Received: 12.04.2018. Accepted: 14.05.2018.

Есть мнение, что первые плацентарные появились на нашей планете около 60–100 млн лет назад. Стало быть, тогда же свет увидели и первые связанные с родами «биологические отходы». В те стародавние времена они, скорее всего, становились одним из звеньев чьей-либо пищевой цепочки: по крайней мере, именно эта «традиция» доминирует и в современном животном мире. Конечно, человек разумный давно от этого отказался, хотя упоминания о необходимости сжечь, закопать или еще каким-либо образом скрыть послед можно найти в летописях совсем еще недавних времен и даже в некоторых современных обычаях.

Между тем основные компоненты этих самых побочных продуктов репродуктивной программы человека остались неизменными. Это плацента, плодные оболочки, пуповина, пуповинная кровь (ПК) и амниотическая жидкость. В разные годы и с разным успехом каждый из этих компонентов пытались использовать во благо. Из плаценты готовили (и продолжают готовить) биологически активные добавки в питательные кремы, экстракты и препараты со стимулирующим эффектом, а плодные оболочки нашли ограниченное применение при лечении ожогов и для закрытия тканевых дефектов.

Отношение к ПК также долгое время оставалось устойчивым: кровь, она и есть кровь, и самое лучшее, для чего ее можно использовать, так это перелить пациенту, нуждающемуся в трансфузии донорской крови при отсутствии последней.

В отечественной литературе сведения о применении ПК в терапевтических целях можно встретить в документах, датированных еще 1930–1940-ми гг. Именно тогда переливание плацентарной крови стали рассматривать как альтернативу трансфузии донорской или трупной крови, о чем свидетельствует целый ряд публикаций и нормативных документов. В годы Великой Отечественной войны ПК спасла не одну тысячу жизней: еще в 1939 г. Наркомздрав СССР издал инструкцию «По организации в родовспомогательных учреждениях сбора, хранения и использования плацентарной крови для целей переливания», а в 1941 г. обязал все родовспомогательные учреждения страны собирать ее и отправлять в госпитали для восполнения острой кровопотери (приказ № 59 от 12.11.1941 «Об организации сбора плацентарной крови во всех родильных домах и родиль-

ных отделениях больниц для целей переливания, хранение и использование ее»). В послевоенные годы практика переливания *цельной* ПК сохранилась лишь в единичных странах и лишь по некоторым показаниям [1].

Клеточный состав пуповинной крови

До последнего времени интерес к ПК в плане клинического применения определялся прежде всего высоким содержанием кроветворных (гемопоэтических) стволовых клеток (ГСК), сходным с их содержанием в костном мозге: 1–10 ГСК на 1000 ядросодержащих клеток. Однако по сравнению с клетками костного мозга клетки ПК обладают более высоким пролиферативным потенциалом [2], повышенным содержанием популяции, иницирующей длительную культуру (LTC-IC), и имеют более высокую теломеразную активность [3–5]. Эти особенности клеток ПК связаны с их менее зрелым статусом по сравнению с клетками костного мозга или других «взрослых» источников. Подтверждением высокой активности ГСК ПК является и то, что, несмотря на некоторое отставание в темпах восстановления нормальной формулы крови после миелоаблативного кондиционирования (высокодозной химиотерапии), доза требуемых для успешной трансплантации клеток ПК примерно в 10 раз ниже равной по эффективности ядросодержащих клеток костного мозга [14, 15].

В дополнение к гемопоэтическим СК ПК содержит и другие популяции клеток, в частности способных иницировать и/или стимулировать ангиогенез. Так, популяция CD34⁺/CD19⁺-клеток, составляющая чуть менее половины всех ГСК ПК, способна дифференцироваться в функционально активные эндотелиальные клетки *in vitro* и *in vivo* [6], а VEGF-R3⁺/CD34⁺-клетки сохраняют это свойство на протяжении 40-кратного размножения в культуре [7]. При этом содержание подобных клеток в ПК примерно в 10 раз выше, чем в костном мозге. Нефракционированная ПК также обладает способностью стимулировать ангиогенез, что подтверждено в целом ряде исследований [8, 9].

Относительно недавно в ПК была выявлена популяция CD34-негативных клеток с эмбрионально-подобными характеристиками (экспрессирующих OCT-4, Nanog, SSEA-3 и SSEA-4), способных дифференцироваться в производные всех 3 зародышевых листков: мезо-, экто- и энтодермы [10].

Присутствие в ПК клеток с аналогичными свойствами – неограниченных соматических стволовых клеток (Unrestricted Somatic Stem Cells, USSC) – описано и в работах других авторов [11, 12].

Текущее применение клеток пуповинной крови

Совсем скоро 2018 г. ознаменуется 30-летним юбилеем трансплантации ПК: под руководством профессора E. Gluckman во Франции была выполнена первая родственная трансплантация 5-летнему пациенту с анемией Фанкони [13]. В последующие годы трансплантация клеток ПК стала общепризнанным способом восстановления кроветворения у пациентов детского возраста и взрослых со злокачественными гематологическими заболеваниями [14]. По последним данным, для этих целей более 700 тыс. готовых к трансплантации единиц ПК включено в международные регистры; еще около 1 млн образцов хранятся в семейных банках пуповинной крови. В мире выполнено более 40 тыс. трансплантаций клеток ПК; с помощью данного подхода вылечены более 25 тыс. пациентов [15]. В целом трансплантация ПК показала себя эффективной альтернативой трансплантации костного мозга, особенно в случае расовых и/или этнических особенностей пациентов, для которых трудно подобрать совместимого неродственного донора, даже при наличии более 20 млн потенциальных доноров костного мозга [14].

Другие компоненты пуповинной крови

К их числу можно отнести эритроциты, тромбоциты и жидкую составляющую крови – плазму (сыворотку). Наибольшее применение в клинической практике (в том числе в неонатологии) нашло, пожалуй, переливание аутологичных или донорских «переносчиков газов» – эритроцитарной массы [16].

Наиболее частыми показаниями к переливанию эритроцитарной массы или цельной ПК являются анемия недоношенных [17–20] и острая кровопотеря как результат хирургического вмешательства [21, 22]. Однако заместительная гемотрансфузия или переливание донорских эритроцитов, применяемые в качестве стандартного метода коррекции тяжелых форм анемии, сопряжены с риском трансфузионных осложнений, потенцируют угнетение продукции эндогенного эритропоэтина, что может приводить к рецидивам анемии. Кроме этого, использование для данных целей донорской ПК несет определенные риски, связанные с возможностью аллоиммунизации и/или передачи инфекционных, в том числе вирусных, агентов [23]. В этой связи предпочтение отдается использованию именно аутологичной крови [24, 25]. Примечательно, что реинфузия клеток аутологичной ПК пациентам первых дней жизни с гипоксической/ишемической энцефалопатией также показала обнадеживающие результаты [26].

В регенеративной медицине использование сыворотки ПК и лизата тромбоцитов находит все более широкое применение в связи с поиском оптимального состава сред для культивирования клеток, предназначенных для клинического применения и не содержащих ксеногенных компонентов [27–31].

Совсем недавно открылась еще одна потенциальная область применения трансфузии плазмы ПК: выяснилось, что ее переливание старым животным не только вызывает омолаживающий эффект, но и способствует нейрогенезу, улучшению функций гиппокампа, повышению обучаемости и памяти [32]. Отчасти подобный эффект может опосредоваться как целой плеядой растворимых молекул [33], содержащихся в плазме/сыворотке ПК (цитокинов, хемокинов, ростовых и антиапоптотических факторов) (табл. 1), так и содержащимися в них микровезикулами и экзосомами [34].

Примечательно, что сходные регуляторные сигналы, циркулирующие в крови плода и попадающие в кровотоки

Таблица 1. Биологически активные факторы, содержащиеся в плазме и продуцируемые клетками пуповинной крови (ПК)

| Цитокин | Концентрация в образце, пг/мл | |
|--------------------|-------------------------------|----------------------|
| | плазма ПК* | клетки ПК** |
| TGF-β1 | 16 670,07±6177,31 | ND |
| TGF-β2 | 2832,07±1095,11 | ND |
| TGF-β3 | 182,51±107,09 | ND |
| EGF | 67,81±56,15 | ND |
| FGF-2 | 36,33±21,22 | NA |
| Eotaxin | 163,32±36,73 | 7,08±3,05 |
| TGF-α | 10,74±2,30 | ND |
| G-CSF | 29,24±21,31 | 565,39±677,38 |
| Flt-3L | NA | ND |
| GM-CSF | 13,51±1,28 | 14,21±5,09 |
| Fractalkline | 110,62±27,90 | ND |
| IFN-α2 | 35,41±4,44 | 39,71±17,99 |
| IFN-γ | 2,19±0,20 | 19,37±14,62 |
| GRO | 586,58±170,02 | 6265,92±1887,82 |
| IL-10 | NA | 5,51±1,60 |
| MCP-3 | 13,34±5,69 | 41,35±13,08 |
| IL-12 (p40) | 5,85±4,48 | 803,87±950,82 |

Окончание табл. 1

| Цитокин | Концентрация в образце, пг/мл | |
|--------------|-------------------------------|--------------------------|
| | плазма ПК* | клетки ПК** |
| MDC | 775,23±333,28 | ND |
| IL-12 (p70) | 5,36±1,73 | 7,16±2,61 |
| PDGF-AA | 1155,70±541,92 | ND |
| IL-13 | NA | 1,18±0,65 |
| PDGF-BB | 4958,14±1553,58 | 25,89±9,35 |
| IL-15 | NA | 14,07±2,08 |
| sCD40L | 5950,46±6180,38 | ND |
| IL-17 | 1,81±0,17 | 15,64±6,33 |
| IL-1RA | 62,28±46,92 | 44,70±25,96 |
| IL-1α | 4,75±2,57 | 1,78±0,64 |
| IL-9 | 0,31±0,06 | 8,76±2,47 |
| IL-1β | NA | 2,06±2,1 |
| IL-2 | NA | 3,95±0,89 |
| IL-3 | NA | 173,45±65,09 |
| IL-4 | NA | 0,75±0,4 |
| IL-5 | 0,27±0,09 | 1,05±1,57 |
| IL-6 | 0,29±0,25 | 1347,31±1770,82 |
| IL-7 | 0,66±0,15 | 1,46±0,27 |
| IL-8 | 9,94±0,95 | 20 639,07±3529,71 |
| IP-10 | 75,55±15,09 | 4324,25±4009,96 |
| MCP-1 | 523,92±206,94 | 941,06±259,15 |
| MIP-1α | 6,63±2,15 | 33,57±4357 |
| MIP-1β | 31,44±14,60 | 409,85±478,37 |
| RANTES | 78 903,24±38 534,68 | NA |
| TNF-α | 25,25±2,90 | 4,50±3,14 |
| TNF-β | NA | 4,81 ± 1,46 |
| VEGF | 99,06±52,75 | 27,42±9,94 |
| SCGF | ND | 2 990,45±1 986,65 |
| IL-2RA | ND | 100,66±69,39 |
| IL-16 | ND | 836,81±699,97 |
| IL-18 | ND | 5,11±3,51 |
| CTACK | ND | 15,52±3,59 |
| HGF | ND | 469,20±266,71 |
| LIF | ND | 22,66±2,64 |
| M-CSF | ND | 62,69±20,16 |
| MIF | ND | 126,75±28,27 |
| MIG | ND | 1 352,83±587,69 |
| NGF-β | ND | 1,90±1,41 |
| SCF | ND | 66,06±30,45 |
| SCGF-β | ND | 2990,45±1989,65 |
| SDF-1α | ND | 170,09±30,02 |

Примечание. * – по данным T. Pereira и соавт. [33]; ** – собственные данные (продукция биологически активных факторов измерялась в кондиционированной среде, полученной на 7–9-е сутки культивирования клеток ПК); полужирным шрифтом выделено, если уровень продукции клетками ПК достоверно выше содержания в плазме; NA – не определяется (ниже порога чувствительности метода либо не превышает содержания в контрольной среде); ND – данные отсутствуют; EGF – эпидермальный ростовой фактор; FGF – фактор роста фибробластов; G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; GRO – связанный с ростом онкоген; HGF – фактор роста гепатоцитов; IFN – интерферон; IL – интерлейкин; IP – интерферон γ-индуцируемый белок; MCP – моноцитарный хемоаттрактант; MIP – макрофагальный воспалительный белок; NGF – фактор роста нервов; PDGF – тромбоцитарный фактор роста; RANTES – экспрессируемый и секретируемый T-клетками, регулируемый при активации; SCGF – фактор роста стволовых клеток; SDF – стромальный (ростовой) фактор; SCF – фактор (роста) стволовых клеток; TGF – трансформирующий ростовой фактор; TNF – фактор некроза опухолей; VEGF – фактор роста сосудистого эндотелия.

будущей матери, способны как оказывать омолаживающий эффект в ходе беременности, так и влиять на продолжительность жизни в дальнейшем [35]. Не исключается перспективность аналогичного подхода и к лечению ряда возрастных нейродегенеративных заболеваний: болезни Паркинсона,

деменции и болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза [36, 37]. Сами фетальные клетки также способны проникать в материнский кровоток во время беременности [38] и могут быть обнаружены даже через несколько лет после родов [39, 40].

С наличием в сыворотке ПК факторов роста, стимулирующих регенерацию эпителиальных клеток, связана еще одна область ее применения: лечение поражений роговицы различного генеза и синдрома сухого глаза [41–43].

Возможность применения АВ0/Rh-совместимой пуповинной крови

Как уже отмечалось, ПК может быть безопасно использована в качестве замены периферической донорской крови для гемотрансфузии. Поскольку HLA-типирование до относительно недавнего времени было недоступно, а каких-либо нежелательных последствий переливания не отмечено, логично предположить, что переливание ПК может применяться без соответствующего «кондиционирования» реципиента. Подтверждение этому можно найти в работах многих авторов. Так, более чем 100 пациентам детского возраста с тяжелой анемией была проведена трансфузия цельной АВ0-совместимой крови (средняя доза составила 85 мл) без предшествующего HLA-типирования [44]. Нежелательных последствий, в том числе реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) не выявлено, в связи с чем ПК была признана доступным материалом для трансфузии в случаях, когда донорская периферическая кровь недоступна по экономическим или социальным причинам. Результаты переливания 413 единиц ПК 129 пациентам с различными заболеваниями (онкологическими, системной красной волчанкой, апластической анемией и т.д.) без HLA-типирования и «кондиционирования» приведены в работах и других исследователей [45–47]. Интересно, что трансфузия ПК пациентам, инфицированным ВИЧ, сопровождалась временным повышением содержания в крови CD34-положительных клеток без признаков РТПХ [48].

Таким образом, суммируя имеющиеся данные литературы, можно заключить, что переливание ПК пациентам с нормально функционирующей иммунной системой является безопасной процедурой, не приводящей к тяжелым осложнениям. В данной ситуации, по мнению N.H. Riordan и соавт., «самое плохое, что пуповинная кровь может сделать, это не сделать ничего» [49].

Клеточная терапия и регенеративная медицина

Эти два словосочетания появились на страницах научных и медицинских изданий относительно недавно, каких-то 15–20 лет назад. Сегодня существует несколько определений этих терминов, наиболее емким из которых можно

считать следующее: «Клеточная терапия – комплекс медицинских приемов, основанных на введении в организм пациента (реципиента) живых клеток с целью восстановления утраченной функции, лечения, профилактики или снижения тяжести заболевания». По своей сути понятие «клеточная терапия» весьма близко к другому часто используемому определению – «регенеративная медицина», хотя последнее, по-видимому, несколько шире: для стимуляции регенерации могут быть использованы не только сами клетки, но и различные составы на их основе (включая 3D-матрицы), а также бесклеточные композиции, содержащие секретируемые клетками продукты жизнедеятельности (см. ниже).

Интерес и к самим клеткам ПК, и к возможности их клинического применения огромен, об этом свидетельствует нарастающее в логарифмической шкале число научных публикаций и проводимых клинических исследований (табл. 2).

Доклинические исследования

Еще в 2001 г. было показано, что введение клеток ПК эффективно в модели острого ишемического инсульта и способно снижать физический и неврологический дефицит у животных, перенесших окклюзию средней мозговой артерии [50]. В последующих исследованиях было установлено, что терапевтический эффект может быть достигнут, даже если клетки не достигают пораженной ткани мозга [51, 52], однако зависит от дозы введенных клеток и проявляется в уменьшении размера пораженного участка [53]. Одновременно в ткани мозга экспериментальных животных выявлялось повышенное содержание фактора роста нервов (Nerve Growth Factor, NGF), глиального нейротрофического (Glial cell-Derived Neurotrophic Factor, GDNF) и мозгового нейротрофического (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) факторов, что указывает на возможный паракринный эффект введенных клеток. Другим механизмом нейропротекторного эффекта ПК могут быть снижение каспазозависимой гибели клеток стриатума и противовоспалительный эффект в отношении клеток коры мозга [54].

Первое сообщение о возможности применения клеток ПК при экспериментальной гипоксической энцефалопатии относится к 2006 г. [55]. В данном исследовании крысам внутрибрюшинно вводили 10 млн клеток через 24 ч после индуцированной ишемии мозга. В результате через 2 нед было отмечено значительное улучшение моторных функций по сравнению с контрольными животными. Значительное количество клеток ПК выявлялось в поврежденной гемисфере, однако они не экспрессировали маркеры нейрональной или астроцитарной дифференцировки. Положительная

Таблица 2. Публикационная активность и клинические исследования в области изучения клеток пуповинной крови

| Ключевые слова | Публикации* | | Клинические исследования*** | |
|---|-------------|----------|-----------------------------|--------|
| | всего | Россия** | всего | Россия |
| Stem Cells (стволовые клетки) | 296 527 | 2444 | 6481 | 84 |
| Umbilical Cord Blood (пуповинная кровь) | 92 160 | 1395 | 852 | 2 |
| Umbilical Cord Blood Stem Cells (стволовые клетки пуповинной крови) | 11 457 | 35 | 330 | – |

Примечание. * – по данным PUBMED; ** – то же, в русскоязычных изданиях; *** – www.Clinicaltrials.gov (по состоянию на 2 апреля 2018 г.).

динамика в неврологическом статусе животных с перинатальными поражениями головного мозга в ответ на введение клеток ПК отмечена в работах и других авторов [56–61]. По мнению авторов, введение клеток ПК опосредованно снижает уровень апоптоза и вторичной гибели клеток «незрелого» мозга, а также повышает уровень его пластичности в ответ на ишемию.

Поскольку трансфузия клеток ПК так проявила себя при ишемических поражениях головного мозга, было бы неудивительно, что она проявит себя и при травматических поражениях. Подтверждением можно считать работы, показавшие эффективность внутривенной инфузии клеток ПК в модели травмы головного и спинного мозга у крыс [62, 63].

Терапевтический эффект клеток ПК отмечен и при нейродегенеративных заболеваниях. Так, было показано, что введение клеток способно замедлить прогрессию бокового амиотрофического склероза и продлить жизнь трансгенных животных [64, 65]. Системное введение клеток ПК позволяло также уменьшить циркуляторный шок и последующее повреждение мозга в модели его теплового повреждения [66].

Таким образом, приведенные выше исследования подтверждают терапевтический эффект клеток ПК при индуцированных ишемических и перинатальных повреждениях мозга. Присутствие самих клеток ПК в мозге, по-видимому, не является необходимым, а обнаруженный эффект не связан с замещением поврежденных клеток новообразованными из клеток ПК.

Механизм действия клеток пуповинной крови

Несмотря на обширный экспериментальный и клинический материал, подтверждающий эффективность клеток ПК при поражениях головного и спинного мозга различного генеза, вопрос о механизмах терапевтической эффективности остается открытым [67, 68]. Считается, что трансплантированные клетки ПК могут участвовать в регенерации поражений центральной нервной системы (ЦНС) в качестве уникального регулятора активности нейронов и глиальных клеток благодаря продукции нейротрофических факторов [61]. И сами клетки ПК, и клетки, получаемые путем их дифференцировки *in vitro*, продуцируют целый ряд нейротрофических факторов, таких как BDNF, GDNF, нейротрофины 3 и 4–5 [69]. Одним из подтверждений этой гипотезы можно считать работу C.V. Borlongan и соавт. [51], показавших, что внутривенное введение клеток ПК значительно повышает концентрацию GDNF, BDNF и фактора роста нервов (Nerve Growth Factor, NGF) в крови животных с экспериментальным инсультом по сравнению с контрольными, не получившими инфузии клеток. В качестве другого подтверждения можно рассматривать результаты, полученные при введении клеток ПК непосредственно в мозг после его ишемического повреждения и показавшие стимуляцию «прорастания» нервных волокон из неповрежденного полушария в область поражения [70]. Помимо перечисленных ростовых и нейротрофических факторов, клетки ПК способны синтезировать и секретировать целую плеяду биологически активных соединений (GRO- α , MIP-1 α , MCP-1, MCP-3, RANTES, SDF-1, G-CSF,

GM-CSF, интерлейкины 6 и 8), оказывающих нейропротекторное, иммуномодулирующее, антиапоптотическое и противовоспалительное действие (см. табл. 1).

Клинические исследования

По данным международного интернет-ресурса *www.clinicaltrials.gov*, исследования безопасности и эффективности клеток ПК при неонкологических заболеваниях проводятся в целом ряде клинических центров (табл. 3). Большинство из них представляют собой I–II фазы клинических исследований, находятся в стадии проведения или «рекрутирования» пациентов, в связи с чем официальные данные об их результативности пока отсутствуют. Тем не менее отдельные сведения можно найти в материалах симпозиумов и конференций на темы «Пуповинная кровь» и «Клеточная терапия», а также в единичных печатных работах и пресс-релизах, опубликованных в течение нескольких последних лет.

Так, в работе W.-Z. Yang и соавт. представлен анализ лечения 114 пациентов с различными формами неврологических заболеваний (параплегия, атаксия, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, детский церебральный паралич, последствия травматических поражений головного мозга и т.п.) с помощью повторного (до 4–5 раз) интратекального и/или внутривенного введения моноклеарной фракции клеток аллогенной HLA-несовместимой ПК [71]. Значимых сдвигов в результатах гематологического, биохимического и иммунного статуса пациентов обнаружено не было. Побочные явления в виде головной боли, кратковременного повышения температуры, тошноты или рвоты были выявлены у 38 (33,3%) пациентов. По всей видимости, столь высокая частота нежелательных реакций связана с тем, что клетки ПК использовали без отмывки от криопротектора и (или) интратекальным способом введения. К сожалению, авторы работы сконцентрировали внимание исключительно на побочных эффектах: данные об эффективности проведенной терапии в публикации отсутствуют.

В более позднем исследовании тех же авторов приводятся результаты, полученные при использовании аллогенных клеток ПК у 30 пациентов с врожденной атаксией [72]. После проведенного лечения (от 4 до 6 инфузий) значимое улучшение (>50% по шкале Berg Balance Scale, BBS) было констатировано у 13 пациентов; у 17 пациентов эффект был менее выражен и составлял 5–49%. В целом по группе BBS показатели изменились с $35,62 \pm 11,25$ до $45,25 \pm 9,33$ ($p < 0,001$). В отличие от предыдущей работы побочных эффектов терапии не выявлено.

В работе корейских исследователей оценена безопасность и эффективность внутривенного введения аутологичных клеток ПК 20 пациентам детского (2–10 лет) возраста с установленным диагнозом «детский церебральный паралич» (ДЦП) (11 с тетрапарезом, 6 с гемипарезом и 3 с диплегией) [73]. Клетки были предоставлены частным банком пуповинной крови в Сеуле. Суспензия размороженных «у постели больного» клеток вводилась внутривенно без премедикации и без отмывки от криопротектора в средней

Таблица 3. Клинические исследования с применением клеток и/или плазмы пуповинной крови (ПК)

| Идентификатор | Состояние | Препарат | Фаза | Число пациентов | Страна |
|---------------|---|------------------------|------|-----------------|-----------|
| NCT03473301 | ДЦП | Клетки алогенной ПК | I | 90 | США |
| NCT03130816 | ДЦП | Клетки алогенной ПК | I/II | 90 | Корея |
| NCT03087110 | ДЦП | Клетки алогенной ПК | I | 12 | Австралия |
| NCT01988584 | ДЦП | Клетки аутологичной ПК | II | 20 | США |
| NCT01193660 | ДЦП | Клетки ПК* | НД | 105 | Корея |
| NCT 01072370 | ДЦП | Клетки аутологичной ПК | I/II | 40 | США |
| NCT02881970 | Гипоксическая/ишемическая энцефалопатия | Клетки аутологичной ПК | I/II | 20 | Франция |
| NCT02434965 | Гипоксическая/ишемическая энцефалопатия | Клетки аутологичной ПК | II | 20 | США |
| NCT03229875 | Старение/качество жизни | Плазма ПК* | I | 200 | н/д |
| NCT02418013 | Старение/качество жизни | Клетки ПК/плазма ПК | I | 64 | Корея |
| NCT03004976 | Ишемический инсульт | Клетки алогенной ПК | II | 100 | США |
| NCT02397018 | Ишемический инсульт | Клетки алогенной ПК | I | 10 | США |
| NCT01700166 | Ишемический инсульт | Клетки аутологичной ПК | I | НД | США |
| NCT01438593 | Ишемический инсульт | Клетки алогенной ПК | I | 6 | Китай |
| NCT02176317 | Аутизм | Клетки аутологичной ПК | I | 25 | США |
| NCT01638819 | Аутизм | Клетки аутологичной ПК | II | 29 | США |
| NCT01343511 | Аутизм | Клетки ПК* | I | 37 | Китай |
| NCT01942915 | Цирроз печени | Клетки ПК* | I | 10 | Китай |
| NCT01883076 | Синдром гипоплазии левого желудочка | Клетки аутологичной ПК | I | 10 | США |
| NCT01856049 | Синдром гипоплазии левого желудочка | Клетки аутологичной ПК | НД | 100 | США |
| NCT01343394 | Врожденная глухота | Клетки аутологичной ПК | I | 10 | США |
| NCT 01099681 | Критическая ишемия стопы | Клетки алогенной ПК | НД | 1 | США |
| NCT 00989547 | Сахарный диабет 1-го типа | Клетки аутологичной ПК | I | 18 | Германия |

Примечание. По данным www.ClinicalTrials.gov на 04.04.2018; * – клетки ПК – нет указаний на источник клеток (аутологичные или алогенные); ДЦП – детский церебральный паралич; НД – нет данных.

дозе $5,5 \pm 3,8$ ($0,6-15,65 \times 10^7$) клеток/кг с последующей регидратационной терапией. Через 6 мес наблюдения улучшение неврологического статуса было отмечено у 25% детей (преимущественно с более легкими формами заболевания – гемии и диплегией). Описанные в работе нежелательные явления (повышение температуры тела, тошнота, рвота, гемоглобинурия), по мнению авторов, связаны с токсичностью криопротектора (диметилсульфоксида) и/или лизисом эритроцитов в процессе размораживания клеточной суспензии.

В работе К. Min и соавт. [74] представлены результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности применения клеток ПК и эритропоэтина у пациентов с ДЦП. Фактически в работе идет речь о трансплантации клеток ПК, поскольку они подбирались с учетом результатов HLA-типирования (совпадение не менее 4 из 6 аллелей), вводились в достаточно высокой дозе (не менее 3×10^7 клеток/кг) и после «кондиционирования» пациента циклоспорином. С этим, возможно, и связан высокий уровень нежелательных реакций (преимущественно инфекционного генеза и/или со стороны желудочно-кишечного тракта), приведший к экстренной госпитализации 9 и гибели 1 из 105 пациентов, участвовавших в исследовании. Тем не менее в группе пациентов, получавших клетки, через 6 мес было выявлено достоверное улучшение показателей неврологического статуса, когнитивных функций и физической активности по сравнению с контрольной группой.

Справедливости ради следует отметить, что определенные успехи были достигнуты в применении клеток ПК для лечения аутизма и некоторых других психических заболеваний [25, 75–78].

Наиболее последовательную политику в отношении применения клеток ПК при заболеваниях ЦНС можно проследить в работах команды исследователей под руководством профессора J. Kurtzberg Дж. (Университет Дьюка, США). Начиная с 2010 г. коллективом была опубликована целая серия работ, целью которых стало изучение как биологических особенностей самих клеток, так и безопасности и эффективности внутривенного введения клеток аутологичной ПК при ряде перинатальных поражений головного мозга, включая врожденную гидроцефалию и ДЦП [75, 79–82].

Так, с марта 2004 г. по декабрь 2009 г. были проведены ограниченные клинические исследования безопасности и эффективности внутривенной инфузии аутологичных клеток ПК пациентам детского возраста с приобретенными неврологическими заболеваниями [83, 84]. Большинство единиц ПК были предоставлены частными банками крови. В общей сложности выполнено 198 трансфузий 184 пациентам, из которых 140 был поставлен диагноз ДЦП, 23 – «гидроцефалия». Доза вводимых клеток составляла не менее 10^7 на 1 кг массы тела пациента; для снижения риска нежелательных реакций клетки предварительно отмывали от криопротектора, а само введение проводилось после премедикации метилпреднизолоном. Основное внимание в работе было уделено сравнительным характеристикам образцов, полученных из частных или публичных банков пуповинной крови и деталям их подготовки; данные по клинической эффективности в публикации отсутствуют. Тем не менее низкая частота серьезных нежелательных явлений (3 случая анафилактических реакций в первые минуты про-

цедуры) и отсутствие аутоиммунных, инфекционных, онкологических и иных осложнений на протяжении последующих 12 мес позволили авторам сделать заключение о безопасности и перспективности предложенного подхода.

В последующем за этим исследованием (октябрь 2006 г. – август 2014 г.) 76 пациентов детского возраста (от 6 дней до 4,5 года) с врожденной гидроцефалией получили в общей сложности 143 введения клеток ПК при средней дозе $1,9 \times 10^7$ клеток/кг [80]. Примечательно, что у большинства пациентов процедура проводилась повторно (у 45 – дважды, у 18 – трижды). И вновь основное внимание в работе уделено анализу особенностей использованных «доз» клеток и их подготовке к трансфузии; данные по эффективности отсутствуют, несмотря на достаточно длительный период наблюдения (до 7 лет). Тем не менее серьезных побочных реакций не выявлено ни у одного из пациентов-участников, что позволило авторам трактовать процедуру повторного введения как безопасную.

Анализу эффективности предлагаемого подхода (опять-таки аутологичных клеток ПК) посвящена более поздняя публикация результатов рандомизированного проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [79]. Группе из 63 пациентов (1–6 лет) было выполнено однократное внутривенное введение клеток в дозе $1-5 \times 10^7$ /кг. Из этических соображений группа плацебо также получила введение клеток, но по прошествии 1 года наблюдения в качестве группы контроля. Полученные через год результаты эффективности оказались не столь радужными, как, возможно, ожидалось: достоверных различий между основной и контрольной группами по шкалам PDMS-2 и GMFM-66 выявлено не было. Единственные достоверные различия были обнаружены между группами, получившими большее или меньшее относительно медианы 2×10^7 клеток/кг число клеток: больше – лучше, из чего авторы заключают, что клинический эффект является дозозависимым, а для получения эффективной дозы, зачастую недостижимой при использовании аутологичной крови, возможно, придется в дальнейшем подумать об использовании клеток донорского происхождения.

Именно этот путь и был выбран в последнем из опубликованных на сегодняшний день исследований [85], посвященном применению аллогенных (донорских) ABO-совместимых клеток ПК у пациентов взрослого возраста, перенесших ишемический инсульт. В ходе I фазы клинического исследования 10 пациентам (18–90 лет) с острым ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии однократно внутривенно вводили клетки ПК в промежутке 3–10 сут от момента события. Доза клеток варьировала от 5×10^6 до 5×10^7 при медиане $1,54 \times 10^7$ клеток/кг, что в абсолютных значениях составило 1,68 ($0,84-2,92 \times 10^9$) ядросодержащих клеток на введение. Через 3 мес улучшение в неврологическом, физическом и функциональном статусе (модифицированная шкала Рэнкина, шкала инсульта Национального института здоровья США, индекс Бартела) было констатировано у *всех* пациентов. Несмотря на отсутствие контрольной группы и невозможность говорить о специфичности полученных эффектов, авторы работы настроены оптимистично и планируют проведение II фазы рандомизированных плацебо-контролируемых исследований.

Практически в то же время (2007–2010 гг.) на базе ряда специализированных научно-исследовательских институтов Москвы и Санкт-Петербурга была проведена серия пилотных клинических исследований безопасности и эффективности внутривенной инфузии «концентрата ядросодержащих клеток пуповинной/плацентарной крови» у пациентов с поражениями ЦНС различного генеза [77, 86–93]. В качестве терапевтического средства использовалась отмытая от криопротектора суспензия аллогенных ABO/Rh-идентичных ядросодержащих клеток ПК. В отличие от зарубежных исследований, где доза клеток варьировала и вводилась преимущественно по принципу «все и сразу», в данном случае она была стандартизована и составляла около 250–300 млн клеток на введение.

Последующее наблюдение за пациентами на протяжении от 3–12 мес до 3–4 лет показало, что введение (в том числе повторное) клеток ПК хорошо переносится и не вызывает острых или отдаленных нежелательных реакций. Напротив, у большинства пациентов как взрослого, так и детского возраста наблюдалось значительное снижение степени неврологического дефицита и улучшение когнитивных функций. Так, у детей и взрослых пациентов с травматическими поражениями головного мозга (посттравматической энцефалопатией) отмечалась стойкая тенденция к снижению проявлений астенического синдрома; существенно повышался уровень инициативы, психической и физической активности [77, 90, 94]. У пациентов с болезнью Паркинсона статистически значимое улучшение было отмечено по многим показателям: ригидности, брадикинезии и функциональным возможностям [86]. Стойкое, до нескольких лет, улучшение показателей психической активности (объема повседневной активности, памяти, обучаемости, способности к концентрации внимания и т.д.), вплоть до достижения возрастной нормы, отмечено у больных шизофренией [77].

В исследование были включены 30 пациентов с ДЦП в возрасте от 1 года 3 мес до 10 лет (средний возраст $5 \pm 2,5$ года). Основными клиническими проявлениями заболевания были: спастический гемипарез (38,7%), тетрапарез (22,6%), эпилептический синдром (47,4%). После письменного информированного согласия пациентам были проведены 1 (8 пациентов) или 2 и более (22 пациента) внутривенных капельных инфузий клеток ПК (повторные введения проводились с интервалом в 2–4 нед). Дальнейшее наблюдение показало, что процедура хорошо переносится и не вызывает острых или отдаленных нежелательных реакций. Напротив, более чем у половины детей наблюдалась отчетливая положительная динамика: снижение патологически повышенного мышечного тонуса на 1–2 балла, уменьшение степени парезов на 1–2 балла, снижение частоты (вплоть до полного прекращения) эпилептических приступов при сохранении дозы противосудорожных препаратов, снижение гиперкинезов, улучшение когнитивных функций (памяти, внимания, скорости реакций), мелкой моторики, зрительных функций и речи [77, 87, 88, 92, 93]. Лучшие результаты были достигнуты у пациентов, получивших 2 и более инфузий клеток ПК.

Исследования, проведенные в последующие годы на базе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России (ныне – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России) и продолжающиеся в настоящее время, позволили систематизировать накопленный материал и выявить ряд закономерностей [95].

Группу клеточной терапии составили 80 пациентов детского возраста (1–12 лет) с клинически подтвержденным диагнозом ДЦП, включая 40 со спастической квадриплегией, 24 со спастической ди- или гемиплегией и 16 с другими формами ДЦП. У большинства пациентов ДЦП ассоциировался с другими патологическими состояниями, такими как эпилепсия ($n=20$), врожденная гидроцефалия ($n=7$), частичная атрофия зрительных нервов ($n=10$) и другими поражениями ($n=5$). Большинство детей ($n=55$) имели задержку психического и речевого развития.

В соответствии с планами лечения и его стадией (начальное или продолжающееся) пациенты получили 1 ($n=7$), 2 ($n=18$), 3 ($n=19$), 4 ($n=15$) или 5 ($n=14$) введений клеток. 7 пациентов получили 6 введений клеток (2 начальных и 4 с промежутком в 4–6 мес). Время наблюдения составило от 3 мес до 3 лет. За это время позитивная динамика была отмечена у 38 (69,1%) пациентов. Улучшение в неврологическом статусе характеризовалось снижением патологического мышечного тонуса в одной или более пораженных конечностей, возрастанием мышечной силы, снижением частоты эпилептических приступов. Улучшение в ментальной сфере (речь, память, внимание, интел-

лектуальное/эмоциональное развитие) было отмечено у 29 (52,7%) детей. 23 (41,8%) пациента продемонстрировали улучшение в обеих сферах. Негативной динамики не выявлено ни у одного пациента, получившего клеточную терапию.

Наилучшие результаты получены в ответ на 5 и более введений – 85,7 и 100% соответственно ($r=0,48$, $p<0,0024$). Сходная корреляция была выявлена при анализе изменений физического развития по шкале GMFCS – подавляющее большинство респондеров получили минимум 4 введения. В целом полученные результаты показали, что повторное внутривенное введение аллогенных HLA-несовместимых ABO/Rh-идентичных клеток ПК пациентам с ДЦП является безопасной и в большинстве случаев эффективной процедурой. По крайней мере, частичное улучшение в неврологическом статусе, физической активности и/или интеллектуальном развитии было достигнуто примерно в 70% случаев.

Заключение

Приведенные данные свидетельствуют о несомненных перспективах применения как клеток ПК, так и других отдельных ее компонентов в терапии достаточно широкого спектра патологических состояний организма. В особенности (за редким исключением) это касается использования клеток или их производных аллогенного происхождения – фактически «препарата с полки», способного сделать клеточные интервенции и регенеративную медицину на основе клеток ПК доступными для всех пациентов, нуждающихся в этой терапии.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Gluckman E. Umbilical cord blood transfusions in low-income countries // *Lancet Haematol.* 2015. Vol. 2, N 3. P. e85–e86.
2. Theunissen K., Verfaillie C.M. A multifactorial analysis of umbilical cord blood, adult bone marrow and mobilized peripheral blood progenitors using the improved ML-IC assay // *Exp. Hematol.* 2005. Vol. 33, N 2. P. 165–172.
3. Ng Y.Y., van Kessel B., Lokhorst H.M., Baert M.R.M. et al. Gene-expression profiling of CD34+ cells from various hematopoietic stem-cell sources reveals functional differences in stem-cell activity // *J. Leukoc. Biol.* 2004. Vol. 75, N 2. P. 314–323.
4. Hogan C.J., Shpall E.J., McNulty O., McNiece I. et al. Engraftment and development of human CD34(+)-enriched cells from umbilical cord blood in NOD/LtSz-scid/scid mice // *Blood.* 1997. Vol. 90, N 1. P. 85–96.
5. Sakabe H., Yahata N., Kimura T., Zeng Z.Z. et al. Human cord blood-derived primitive progenitors are enriched in CD34+c-kit- cells: correlation between long-term culture-initiating cells and telomerase expression. *Leukemia.* 1998. Vol. 12, N 5. P. 728–734.
6. Hildbrand P., Cirulli V., Prinsen R.C., Smith K.A. et al. The role of angiopoietins in the development of endothelial cells from cord blood CD34+ progenitors // *Blood.* 2004. Vol. 104, N 7. P. 2010–2019.
7. Salven P., Mustjoki S., Alitalo R., Alitalo K. et al. VEGFR-3 and CD133 identify a population of CD34+ lymphatic/vascular endothelial precursor cells // *Blood.* 2003. Vol. 101, N 1. P. 168–172.
8. Cho S.-W., Gwak S.-J., Kang S.-W., Bhang S.H. et al. Enhancement of angiogenic efficacy of human cord blood cell transplantation // *Tissue Eng.* 2006. Vol. 12, N 6. P. 1651–1661.
9. Botta R., Gao E., Stassi G., Bonci D. et al. Heart infarct in NOD-SCID mice: therapeutic vasculogenesis by transplantation of human CD34+ cells and low dose CD34+KDR+ cells // *FASEB J.* 2004. Vol. 18, N 12. P. 1392–1394.
10. Zhao Y., Wang H., Mazzone T. Identification of stem cells from human umbilical cord blood with embryonic and hematopoietic characteristics // *Exp. Cell Res.* 2006. Vol. 312, N 13. P. 2454–2464.

11. Kogler G., Sensken S., Airey J.A., Trapp T. et al. A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential // *J. Exp. Med.* 2004. Vol. 200, N 2. P. 123–135.
12. McGuckin C.P., Forraz N., Allouard Q., Pettengell R. Umbilical cord blood stem cells can expand hematopoietic and neuroglial progenitors in vitro // *Exp. Cell Res.* 2004. Vol. 295, N 2. P. 350–359.
13. Gluckman E., Broxmeyer H.A., Auerbach A.D., Friedman H.S. et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling // *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 321, N 17. P. 1174–1178.
14. Ballen K.K., Gluckman E., Broxmeyer H.E. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond // *Blood.* 2013. Vol. 122, N 4. P. 491–498.
15. Ballen K. Update on umbilical cord blood transplantation // *F1000Research.* 2017. Vol. 6. P. 1556.
16. Christensen R.D., Carroll P.D., Josephson C.D. Evidence-based advances in transfusion practice in neonatal intensive care units // *Neonatology.* 2014. Vol. 106, N 3. P. 245–253.
17. Eichler H., Schaible T., Richter E., Zieger W. et al. Cord blood as a source of autologous RBCs for transfusion to preterm infants // *Transfusion.* 2000. Vol. 40, N 9. P. 1111–1117.
18. Khodabux C.M., Brand A. The use of cord blood for transfusion purposes: current status // *Vox Sang.* 2009. Vol. 97, N 4. P. 281–293.
19. Khodabux C.M., van Beckhoven J.M., Scharenberg J.G.M., El Barjiji F. et al. Processing cord blood from premature infants into autologous red-blood-cell products for transfusion // *Vox Sang.* 2011. Vol. 100, N 4. P. 367–373.
20. Strauss R.G., Widness J.A. Is there a role for autologous/placental red blood cell transfusions in the anemia of prematurity? // *Transfus. Med. Rev.* 2010. Vol. 24, N 2. P. 125–129.
21. Imura K., Kawahara H., Kitayama Y., Yoneda A. et al. Usefulness of cord-blood harvesting for autologous transfusion in surgical newborns with antenatal diagnosis of congenital anomalies // *J. Pediatr. Surg.* 2001. Vol. 36, N 6. P. 851–854.
22. Taguchi T., Suita S., Nakamura M., Yamanouchi T. et al. The efficacy of autologous cord-blood transfusions in neonatal surgical patients // *J. Pediatr. Surg.* 2003. Vol. 38, N 4. P. 604–607.
23. Jansen M., Brand A., von Lindern J.S., Scherjon S. et al. Potential use of autologous umbilical cord blood red blood cells for early transfusion needs of premature infants // *Transfusion.* 2006. Vol. 46, N 6. P. 1049–1056.
24. Романов Ю.А., Балашова Е.Е., Быстрых О.А., Титков К.В. и др. Пуповинная кровь для аутологичной трансфузии в раннем постнатальном периоде: анализ клеточного состава и жизнеспособности клеток при длительном хранении // *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2014. № 4. С. 206–214.
25. Kotowski M., Litwinska Z., Klos P., Pius-Sadowska E. et al. Autologous cord blood transfusion in preterm infants - could its humoral effect be the key to control prematurity-related complications? A preliminary study // *J. Physiol. Pharmacol.* 2017. Vol. 68, N 6. P. 921–927.
26. Cotten C.M., Murtha A.P., Goldberg R.N., Grotegut C.A. et al. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy // *J. Pediatr.* 2014. Vol. 164, N 5. P. 973–979.e1.
27. Astori G., Amati E., Bambi F., Bernardi M. et al. Platelet lysate as a substitute for animal serum for the ex-vivo expansion of mesenchymal stem/stromal cells: present and future // *Stem Cell Res. Ther.* 2016. Vol. 7, N 1. P. 93.
28. Riordan N.H., Madrigal M., Reneau J., de Cupeiro K. et al. Scalable efficient expansion of mesenchymal stem cells in xeno free media using commercially available reagents // *J. Transl. Med.* 2015. Vol. 13. P. 232.
29. Suchankova Klepova T., Soukup T., Rehacek V., Suchanek J. Human plasma and human platelet-rich plasma as a substitute for fetal calf serum during long-term cultivation of mesenchymal dental pulp stem cells // *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2014. Vol. 57, N 3. P. 119–126.
30. Diez J.M., Bauman E., Gajardo R., Jorquera J.I. Culture of human mesenchymal stem cells using a candidate pharmaceutical grade xeno-free cell culture supplement derived from industrial human plasma pools // *Stem Cell Res. Ther.* 2015. Vol. 6. P. 28.
31. Romanov Y.A., Balashova E.E., Volgina N.E., Kabaeva N.V. et al. Human umbilical cord blood serum: effective substitute of fetal bovine serum for culturing of human multipotent mesenchymal stromal cells // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017. Vol. 162, N 4. P. 528–533.
32. Castellano J.M., Mosher K.I., Abbey R.J., McBride A.A. et al. Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice // *Nature.* 2017. Vol. 544, N 7651. P. 488–492.
33. Pereira T., Ivanova G., Caseiro A.R., Barbosa P. et al. MSCs conditioned media and umbilical cord blood plasma metabolomics and composition // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N 11. Article ID e113769.
34. Hu Y., Rao S.-S., Wang Z.-X., Cao J. et al. Exosomes from human umbilical cord blood accelerate cutaneous wound healing through miR-21-3p-mediated promotion of angiogenesis and fibroblast function // *Theranostics.* 2018. Vol. 8, N 1. P. 169–184.
35. Popkov V.A., Silachev D.N., Jankauskas S.S., Zorova L.D. et al. Molecular and cellular interactions between mother and fetus. Pregnancy as a rejuvenating factor // *Biochemistry (Mosc.).* 2016. Vol. 81, N 12. P. 1480–1487.
36. Galieva L.R., Mukhamedshina Y.O., Arkhipova S.S., Rizvanov A.A. Human umbilical cord blood cell transplantation in neuroregenerative strategies // *Front. Pharmacol.* 2017. Vol. 8. P. 628.
37. Horowitz A.M., Villeda S.A. Therapeutic potential of systemic brain rejuvenation strategies for neurodegenerative disease // *F1000Research.* 2017. Vol. 6. P. 1291.
38. Lo Y.M., Lo E.S., Watson N., Noakes L. et al. Two-way cell traffic between mother and fetus: biologic and clinical implications // *Blood.* 1996. Vol. 88, N 11. P. 4390–4395.
39. Bianchi D.W., Zickwolf G.K., Weil G.J., Sylvester S. et al. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1996. Vol. 93, N 2. P. 705–708.
40. O'Donoghue K., Chan J., de la Fuente J., Kennea N. et al. Microchimerism in female bone marrow and bone decades after fetal mesenchymal stem-cell trafficking in pregnancy // *Lancet (London, England).* 2004. Vol. 364, N 9429. P. 179–182.
41. Yoon K.C. Use of umbilical cord serum in ophthalmology // *Chonnam Med. J.* 2014. Vol. 50, N 3. P. 82–85.
42. Vajpayee R.B., Mukerji N., Tandon R., Sharma N. et al. Evaluation of umbilical cord serum therapy for persistent corneal epithelial defects // *Br. J. Ophthalmol.* 2003. Vol. 87, N 11. P. 1312–1316.
43. Yoon K.-C., Heo H., Jeong I.-Y., Park Y.-G. Therapeutic effect of umbilical cord serum eyedrops for persistent corneal epithelial defect // *Korean J. Ophthalmol.* 2005. Vol. 19, N 3. P. 174–178.
44. Hassall O., Bedu-Addo G., Adarkwa M., Danso K. et al. Umbilical-cord blood for transfusion in children with severe anaemia in under-resourced countries // *Lancet (London, England).* 2003. Vol. 361, N 9358. P. 678–679.
45. Bhattacharya N. Placental umbilical cord whole blood transfusion: a safe and genuine blood substitute for patients of the under-resourced world at emergency // *J. Am. Coll. Surg.* 2005. Vol. 200, N 4. P. 557–563.
46. Bhattacharya N. Placental umbilical cord blood transfusion: a novel method of treatment of patients with malaria in the background of anemia // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 33, N 1. P. 39–43.
47. Bhattacharya N. Placental umbilical cord whole blood transfusion to combat anemia in the background of tuberculosis and emaciation and its potential role as an immuno-adjuvant therapy for the under-resourced people of the world // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 33, N 2. P. 99–104.
48. Bhattacharya N. A preliminary report of 123 units of placental umbilical cord whole blood transfusion in HIV-positive patients with anemia and emaciation // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 33, N 2. P. 117–121.
49. Riordan N.H., Chan K., Marleau A.M., Ichim T.E. Cord blood in regenerative medicine: do we need immune suppression? // *J. Transl. Med.* 2007. Vol. 5. P. 8.
50. Chen J., Sanberg P.R., Li Y., Wang L. et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces behavioral deficits after stroke in rats // *Stroke.* 2001. Vol. 32, N 11. P. 2682–2688.
51. Borlongan C.V., Hadman M., Sanberg C.D., Sanberg P.R. Central nervous system entry of peripherally injected umbilical cord blood cells is not required for neuroprotection in stroke // *Stroke.* 2004. Vol. 35, N 10. P. 2385–2389.
52. Newman M.B., Willing A.E., Manresa J.J., Sanberg C.D. et al. Cytokines produced by cultured human umbilical cord blood (HUCB) cells: implications for brain repair // *Exp. Neurol.* 2006. Vol. 199, N 1. P. 201–208.
53. Vendrame M., Cassidy J., Newcomb J., Butler T. et al. Infusion of human umbilical cord blood cells in a rat model of stroke dose-dependently

- rescues behavioral deficits and reduces infarct volume // *Stroke*. 2004. Vol. 35, N 10. P. 2390–2395.
54. Pimentel-Coelho P.M., Mendez-Otero R. Cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy // *Stem Cells Dev*. 2010. Vol. 19, N 3. P. 299–310.
55. Meier C., Middelani J., Wasielewski B., Neuhoff S., Roth-Haerer A. et al. Spastic paresis after perinatal brain damage in rats is reduced by human cord blood mononuclear cells // *Pediatr. Res*. 2006. Vol. 59, N 2. P. 244–249.
56. Rosenkranz K., Kumbusch S., Tenbusch M., Marcus K. et al. Transplantation of human umbilical cord blood cells mediated beneficial effects on apoptosis, angiogenesis and neuronal survival after hypoxic-ischemic brain injury in rats // *Cell Tissue Res*. 2012. Vol. 348, N 3. P. 429–438.
57. de Paula S., Greggio S., Marinovic D.R., Machado D.C. et al. The dose-response effect of acute intravenous transplantation of human umbilical cord blood cells on brain damage and spatial memory deficits in neonatal hypoxia-ischemia // *Neuroscience*. 2012. Vol. 210. P. 431–441.
58. Dalous J., Larghero J., Baud O. Transplantation of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells as a novel strategy to protect the central nervous system: technical aspects, preclinical studies, and clinical perspectives // *Pediatr. Res*. 2012. Vol. 71, N 4. Pt 2. P. 482–490.
59. Dalous J., Pansiot J., Pham H., Chatel P. et al. Use of human umbilical cord blood mononuclear cells to prevent perinatal brain injury: a preclinical study // *Stem Cells Dev*. 2013. Vol. 22, N 1. P. 169–179.
60. Carroll J. Human cord blood for the hypoxic-ischemic neonate // *Pediatr. Res*. 2012. Vol. 71, N 4. Pt 2. P. 459–463.
61. Bae S.-H., Kong T.-H., Lee H.-S., Kim K.-S. et al. Long-lasting paracrine effects of human cord blood cells on damaged neocortex in an animal model of cerebral palsy // *Cell Transplant*. 2012. Vol. 21, N 11. P. 2497–2515.
62. Lu D., Sanberg P.R., Mahmood A., Li Y. et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces neurological deficit in the rat after traumatic brain injury // *Cell Transplant*. 2002. Vol. 11, N 3. P. 275–281.
63. Ryabov S.I., Zvyagintseva M.A., Pavlovich E.R., Smirnov V.A. et al. Efficiency of transplantation of human placental/umbilical blood cells to rats with severe spinal cord injury // *Bull. Exp. Biol. Med*. 2014. Vol. 157, N 1. P. 85–88.
64. Ende N., Weinstein F., Chen R., Ende M. Human umbilical cord blood effect on sod mice (amyotrophic lateral sclerosis) // *Life Sci*. 2000. Vol. 67, N 1. P. 53–59.
65. Garbuzova-Davis S., Willing A.E., Zigova T., Saporta S. et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood cells in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis: distribution, migration, and differentiation // *J. Hematother. Stem Cell Res*. 2003. Vol. 12, N 3. P. 255–270.
66. Chen S.H., Chang F.M., Tsai Y.C., Huang K.F. et al. Infusion of human umbilical cord blood cells protect against cerebral ischemia and damage during heatstroke in the rat // *Exp. Neurol*. 2006. Vol. 199, N 1. P. 67–76.
67. Domanska-Janik K., Buzanska L., Lukomska B. A novel, neural potential of non-hematopoietic human umbilical cord blood stem cells // *Int. J. Dev. Biol*. 2008. Vol. 52, N 2–3. P. 237–248.
68. Arien-Zakay H., Lecht S., Nagler A., Lazarovici P. Human umbilical cord blood stem cells: rational for use as a neuroprotectant in ischemic brain disease // *Int. J. Mol. Sci*. 2010. Vol. 11, N 9. P. 3513–3528.
69. Fan C.-G., Zhang Q.-J., Tang F.-W., Han Z.-B. et al. Human umbilical cord blood cells express neurotrophic factors // *Neurosci. Lett*. 2005. Vol. 380, N 3. P. 322–325.
70. Xiao J., Nan Z., Motooka Y., Low W.C. Transplantation of a novel cell line population of umbilical cord blood stem cells ameliorates neurological deficits associated with ischemic brain injury // *Stem Cells Dev*. 2005. Vol. 14, N 6. P. 722–733.
71. Yang W.-Z., Zhang Y., Wu F., Min W.-P. et al. Safety evaluation of allogeneic umbilical cord blood mononuclear cell therapy for degenerative conditions // *J. Transl. Med*. 2010. Vol. 8. P. 75.
72. Yang W.-Z., Zhang Y., Wu F., Zhang M. et al. Human umbilical cord blood-derived mononuclear cell transplantation: case series of 30 subjects with hereditary ataxia // *J. Transl. Med*. 2011. Vol. 9. P. 65.
73. Lee Y.-H., Choi K.V., Moon J.H., Jun H.-J. et al. Safety and feasibility of countering neurological impairment by intravenous administration of autologous cord blood in cerebral palsy // *J. Transl. Med*. 2012. Vol. 10. P. 58.
74. Min K., Song J., Kang J.Y., Ko J. et al. Umbilical cord blood therapy potentiated with erythropoietin for children with cerebral palsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Stem Cells*. 2013. Vol. 31, N 3. P. 581–591.
75. Sun J.M., Kurtzberg J. Cell therapy for diverse central nervous system disorders: inherited metabolic diseases and autism // *Pediatr. Res*. 2018. Vol. 83, N 1–2. P. 364–371.
76. Lv Y.-T., Zhang Y., Liu M., Qiuwaxi J. et al. Transplantation of human cord blood mononuclear cells and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in autism // *J. Transl. Med*. 2013. Vol. 11. P. 196.
77. Смирнов В.Н., Романов Ю.А., Пальцев М.А., Поляков Ю.И. и др. Терапевтический потенциал клеток пуповинной крови при неврологических и психических заболеваниях // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2011. Т. 6, № 1. С. 25–26.
78. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Воронова Е.И., Морозова Я.В. и др. Эффективность клеток пуповинной крови у пациентов с терапевтически резистентными депрессиями // *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2015. № 4. С. 279–285.
79. Sun J.M., Song A.W., Case L.E., Mikati M.A. et al. Effect of autologous cord blood infusion on motor function and brain connectivity in young children with cerebral palsy: a randomized, placebo-controlled trial // *Stem Cells Transl. Med*. 2017. Vol. 6, N 12. P. 2071–2078.
80. Sun J.M., Grant G.A., McLaughlin C., Allison J. et al. Repeated autologous umbilical cord blood infusions are feasible and had no acute safety issues in young babies with congenital hydrocephalus // *Pediatr. Res*. 2015. Vol. 78, N 6. P. 712–716.
81. Dawson G., Sun J.M., Davlantis K.S., Murias M. et al. Autologous cord blood infusions are safe and feasible in young children with autism spectrum disorder: results of a single-center phase I open-label trial // *Stem Cells Transl. Med*. 2017. Vol. 6, N 5. P. 1332–1339.
82. Sun J.M., Kurtzberg J. Cord blood for brain injury // *Cytotherapy*. 2015. Vol. 17, N 6. P. 775–785.
83. Sun J., Allison J., McLaughlin C., Sledge L. et al. Differences in quality between privately and publicly banked umbilical cord blood units: a pilot study of autologous cord blood infusion in children with acquired neurologic disorders // *Transfusion*. 2010. Vol. 50, N 9. P. 1980–1987.
84. Liao Y., Cotten M., Tan S., Kurtzberg J. et al. Rescuing the neonatal brain from hypoxic injury with autologous cord blood // *Bone Marrow Transplant*. 2013. Vol. 48, N 7. P. 890–900.
85. Laskowitz D., Bennett E., Durham R., Volpi J. et al. Allogeneic umbilical cord blood infusion for adults with ischemic stroke (CoBIS): clinical outcomes from a phase 1 safety study // *Stem Cells Transl Med*. 2018 May 12. Article ID 29752869. doi: 10.1002/sctm.18-0008.
86. Klimov I.A., Chachatrian W.A., Lebedev K.E., Romanov Y. et al. Intravenous infusion of cord blood cells (CBC) in patients with Parkinson disease. 3rd Int. Conf. Drug. Discov. Ther. Feb 7–10, 2011, Dubai, UAE // *Curr. Med. Chem*. 2011. Sp. Issue. Abstr. 212.
87. Chachatrian W.A., Lebedev K.E., Romanov Y., Smirnov V.N. Cord blood cells (CBC) in the treatment of cerebral palsy. 3rd Int. Conf. Drug Discov. Ther. Feb 7–10, 2011, Dubai, UAE // *Curr. Med. Chem*. 2011. Sp. Issue. Abstr. 105.
88. Smirnov V.N., Romanov Y.A., Paltsev M.A., Smirnov V.A. et al. Therapeutic potential of human cord blood cells in patients with neurological and psychiatric disorders. «MSC2009» – *Regen Med. Adult Stem Cell Ther.*, August 17–19, 2009. Cleveland, OH, 2009. P. 112.
89. Smirnov V.N., Romanov Y.A., Radaev S.M., Dugina T.N. et al. Human umbilical cord blood cells in the treatment of patients with cerebral palsy: a three-year experience. 8th Ann. World Congr. Regen. Med. Stem Cells, March 19–21, 2015. Korea, 2015. P. 95.
90. Semenova J.B., Ahadov T.A., Karaseva O.V., Semenova N.A. et al. Cord blood cells (CBC) in the treatment of childre brain trauma. 3rd Int. Conf. Drug Discov. Ther. Feb 7–10, 2011, Dubai, UAE // *Curr. Med. Chem*. 2011. Sp Issue. Abstr. 206.
91. Романов Ю.А., Хачатрян В.А., Лебедев К.Э., Радаев С.М. и др. Терапевтический потенциал клеток пуповинной крови при перинатальных поражениях головного мозга // *Материалы конференции «Детский церебральный паралич и другие расстройства движения у детей»*. М., 17–18 нояб. 2011. С. 152–153.

92. Романов Ю.А., Тараканов О.П., Радаев С.М., Дугина Т.Н. и др. Терапевтический потенциал клеток пуповинной крови в лечении спастических форм детского церебрального паралича. Материалы 2-й конференции «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей». М., 5–6 окт. 2012. С. 122.

93. Романов Ю.А., Тараканов О.П., Радаев С.М., Дугина Т.Н. др. Использование концентрата ядродержащих клеток пуповинной крови в лечении спастических форм ДЦП // Материалы III ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Детский церебральный

паралич и другие нарушения движения у детей». М., 30 окт. – 1 нояб. 2013. С. 78–79.

94. Семенова Ж.Б., Сушкевич Г.Н., Карасева О.В., Ахадов Т.А. и др. Использование концентрата стволовых клеток пуповинной, плацентарной крови в лечении последствий тяжелой черепно-мозговой травмы у детей // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2011. № 1. С. 70–82.

95. Romanov Y.A., Tarakanov O.P., Radaev S.M., Dugina T.N. et al. Human allogeneic ABO/Rh-identical umbilical cord blood cells in the treatment of juvenile patients with cerebral palsy // Cytotherapy. 2015. Vol. 17, N 7. P. 969–978.

REFERENCES

- Gluckman E. Umbilical cord blood transfusions in low-income countries. *Lancet Haematol.* 2015; 2 (3): e85–6.
- Theunissen K., Verfaillie C.M. A multifactorial analysis of umbilical cord blood, adult bone marrow and mobilized peripheral blood progenitors using the improved ML-IC assay. *Exp Hematol.* 2005; 33 (2): 165–72.
- Ng Y.Y., van Kessel B., Lokhorst H.M., Baert M.R.M., et al. Gene-expression profiling of CD34+ cells from various hematopoietic stem-cell sources reveals functional differences in stem-cell activity. *J Leukoc Biol.* 2004; 75 (2): 314–23.
- Hogan C.J., Shpall E.J., McNulty O., McNiece I., et al. Engraftment and development of human CD34(+)-enriched cells from umbilical cord blood in NOD/LtSz-scid/scid mice. *Blood.* 1997; 90 (1): 85–96.
- Sakabe H., Yahata N., Kimura T., Zeng Z.Z., et al. Human cord blood-derived primitive progenitors are enriched in CD34+c-kit- cells: correlation between long-term culture-initiating cells and telomerase expression. *Leukemia.* 1998; 12 (5): 728–34.
- Hildbrand P., Cirulli V., Prinsen R.C., Smith K.A., et al. The role of angiopoietins in the development of endothelial cells from cord blood CD34+ progenitors. *Blood.* 2004; 104 (7): 2010–9.
- Salven P., Mustjoki S., Alitalo R., Alitalo K., et al. VEGFR-3 and CD133 identify a population of CD34+ lymphatic/vascular endothelial precursor cells. *Blood.* 2003; 101 (1): 168–72.
- Cho S.-W., Gwak S.-J., Kang S.-W., Bhang S.H., et al. Enhancement of angiogenic efficacy of human cord blood cell transplantation. *Tissue Eng.* 2006; 12 (6): 1651–61.
- Botta R., Gao E., Stassi G., Bonci D., et al. Heart infarct in NOD-SCID mice: therapeutic vasculogenesis by transplantation of human CD34+ cells and low dose CD34+KDR+ cells. *FASEB J.* 2004; 18 (12): 1392–4.
- Zhao Y., Wang H., Mazzone T. Identification of stem cells from human umbilical cord blood with embryonic and hematopoietic characteristics. *Exp Cell Res.* 2006; 312 (13): 2454–64.
- Kogler G., Sensken S., Airey J.A., Trapp T., et al. A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential. *J Exp Med.* 2004; 200 (2): 123–35.
- McGuckin C.P., Forraz N., Allouard Q., Pettengell R. Umbilical cord blood stem cells can expand hematopoietic and neuroglial progenitors in vitro. *Exp Cell Res.* 2004; 295 (2): 350–9.
- Gluckman E., Broxmeyer H.A., Auerbach A.D., Friedman H.S., et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med.* 1989; 321 (17): 1174–8.
- Ballen K.K., Gluckman E., Broxmeyer H.E. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood.* 2013; 122 (4): 491–8.
- Ballen K. Update on umbilical cord blood transplantation. *F1000Research.* 2017; 6: 1556.
- Christensen R.D., Carroll P.D., Josephson C.D. Evidence-based advances in transfusion practice in neonatal intensive care units. *Neonatology.* 2014; 106 (3): 245–53.
- Eichler H., Schaible T., Richter E., Zieger W., et al. Cord blood as a source of autologous RBCs for transfusion to preterm infants. *Transfusion.* 2000; 40 (9): 1111–7.
- Khodabux C.M., Brand A. The use of cord blood for transfusion purposes: current status. *Vox Sang.* 2009; 97 (4): 281–93.
- Khodabux C.M., van Beckhoven J.M., Scharenberg J.G.M., El Barjiji F., et al. Processing cord blood from premature infants into autologous red-blood-cell products for transfusion. *Vox Sang.* 2011; 100 (4): 367–73.
- Strauss R.G., Widness J.A. Is there a role for autologous/placental red blood cell transfusions in the anemia of prematurity? *Transfus Med Rev.* 2010; 24 (2): 125–9.
- Imura K., Kawahara H., Kitayama Y., Yoneda A., et al. Usefulness of cord-blood harvesting for autologous transfusion in surgical newborns with antenatal diagnosis of congenital anomalies. *J Pediatr Surg.* 2001; 36 (6): 851–4.
- Taguchi T., Suita S., Nakamura M., Yamanouchi T., et al. The efficacy of autologous cord-blood transfusions in neonatal surgical patients. *J Pediatr Surg.* 2003; 38 (4): 604–7.
- Jansen M., Brand A., von Lindern J.S., Scherjon S., et al. Potential use of autologous umbilical cord blood red blood cells for early transfusion needs of premature infants. *Transfusion.* 2006; 46 (6): 1049–56.
- Romanov Yu.A., Balashova E.E., Bystrykh O.A., Titkov K.V., et al. Umbilical cord blood for autologous transfusion in the early postnatal ontogeny: analysis of cell composition and viability during long-term culturing. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine [Cell Technologies in Biology and Medicine].* 2014; (4): 206–14. (in Russian)
- Kotowski M., Litwinska Z., Klos P., Pius-Sadowska E., et al. Autologous cord blood transfusion in preterm infants - could its humoral effect be the key to control prematurity-related complications? A preliminary study. *J Physiol Pharmacol.* 2017; 68 (6): 921–7.
- Cotten C.M., Murtha A.P., Goldberg R.N., Groteg C.A., et al. Feasibility of autologous cord blood cells for infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2014; 164 (5): 973–9.e1.
- Astori G., Amati E., Bambi F., Bernardi M., et al. Platelet lysate as a substitute for animal serum for the ex-vivo expansion of mesenchymal stem/stromal cells: present and future. *Stem Cell Res Ther.* 2016; 7 (1): 93.
- Riordan N.H., Madrigal M., Reneau J., de Cupeiro K., et al. Scalable efficient expansion of mesenchymal stem cells in xeno free media using commercially available reagents. *J Transl Med.* 2015; 13: 232.
- Suchankova Klepova T., Soukup T., Rehacek V., Suchanek J. Human plasma and human platelet-rich plasma as a substitute for fetal calf serum during long-term cultivation of mesenchymal dental pulp stem cells. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2014; 57 (3): 119–26.
- Diez J.M., Bauman E., Gajardo R., Jorquera J.I. Culture of human mesenchymal stem cells using a candidate pharmaceutical grade xeno-free cell culture supplement derived from industrial human plasma pools. *Stem Cell Res Ther.* 2015; 6: 28.
- Romanov Y.A., Balashova E.E., Volgina N.E., Kabaeva N.V., et al. Human umbilical cord blood serum: effective substitute of fetal bovine serum for culturing of human multipotent mesenchymal stromal cells. *Bull Exp Biol Med.* 2017; 162 (4): 528–33.
- Castellano J.M., Mosher K.I., Abbey R.J., McBride A.A., et al. Human umbilical cord plasma proteins revitalize hippocampal function in aged mice. *Nature.* 2017; 544 (7651): 488–92.
- Pereira T., Ivanova G., Caseiro A.R., Barbosa P., et al. MSCs conditioned media and umbilical cord blood plasma metabolomics and composition. *PLoS One.* 2014; 9 (11): e113769.
- Hu Y., Rao S.-S., Wang Z.-X., Cao J., et al. Exosomes from human umbilical cord blood accelerate cutaneous wound healing through miR-21-3p-mediated promotion of angiogenesis and fibroblast function. *Theranostics.* 2018; 8 (1): 169–84.
- Popkov V.A., Silachev D.N., Jankauskas S.S., Zorova L.D., et al. Molecular and Cellular Interactions between mother and fetus. Pregnancy as a rejuvenating factor. *Biochemistry (Mosc).* 2016; 81 (12): 1480–7.

36. Galieva L.R., Mukhamedshina Y.O., Arkhipova S.S., Rizvanov A.A. Human umbilical cord blood cell transplantation in neuroregenerative strategies. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 628.
37. Horowitz A.M., Villeda S.A. Therapeutic potential of systemic brain rejuvenation strategies for neurodegenerative disease. *F1000Research.* 2017; 6: 1291.
38. Lo Y.M., Lo E.S., Watson N., Noakes L., et al. Two-way cell traffic between mother and fetus: biologic and clinical implications. *Blood.* 1996; 88 (11): 4390–5.
39. Bianchi D.W., Zickwolf G.K., Weil G.J., Sylvester S., et al. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93 (2): 705–8.
40. O'Donoghue K., Chan J., de la Fuente J., Kennea N., et al. Microchimerism in female bone marrow and bone decades after fetal mesenchymal stem-cell trafficking in pregnancy. *Lancet (London, England).* 2004; 364 (9429): 179–82.
41. Yoon K.C. Use of umbilical cord serum in ophthalmology. *Chonnam Med J.* 2014; 50 (3): 82–5.
42. Vajpayee R.B., Mukerji N., Tandon R., Sharma N., et al. Evaluation of umbilical cord serum therapy for persistent corneal epithelial defects. *Br J Ophthalmol.* 2003; 87 (11): 1312–6.
43. Yoon K.-C., Heo H., Jeong I.-Y., Park Y.-G. Therapeutic effect of umbilical cord serum eyedrops for persistent corneal epithelial defect. *Korean J Ophthalmol.* 2005; 19 (3): 174–8.
44. Hassall O., Bedu-Addo G., Adarkwa M., Danso K., et al. Umbilical-cord blood for transfusion in children with severe anaemia in under-resourced countries. *Lancet (London, England).* 2003; 361 (9358): 678–9.
45. Bhattacharya N. Placental umbilical cord whole blood transfusion: a safe and genuine blood substitute for patients of the under-resourced world at emergency. *J Am Coll Surg.* 2005; 200 (4): 557–63.
46. Bhattacharya N. Placental umbilical cord blood transfusion: a novel method of treatment of patients with malaria in the background of anemia. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2006; 33 (1): 39–43.
47. Bhattacharya N. Placental umbilical cord whole blood transfusion to combat anemia in the background of tuberculosis and emaciation and its potential role as an immuno-adjuvant therapy for the under-resourced people of the world. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2006; 33 (2): 99–104.
48. Bhattacharya N. A preliminary report of 123 units of placental umbilical cord whole blood transfusion in HIV-positive patients with anemia and emaciation. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2006; 33 (2): 117–21.
49. Riordan N.H., Chan K., Marleau A.M., Ichim T.E. Cord blood in regenerative medicine: do we need immune suppression? *J Transl Med.* 2007; 5: 8.
50. Chen J., Sanberg P.R., Li Y., Wang L., et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces behavioral deficits after stroke in rats. *Stroke.* 2001; 32 (11): 2682–8.
51. Borlongan C.V., Hadman M., Sanberg C.D., Sanberg P.R. Central nervous system entry of peripherally injected umbilical cord blood cells is not required for neuroprotection in stroke. *Stroke.* 2004; 35 (10): 2385–9.
52. Newman M.B., Willing A.E., Manresa J.J., Sanberg C.D., et al. Cytokines produced by cultured human umbilical cord blood (HUCB) cells: implications for brain repair. *Exp Neurol.* 2006; 199 (1): 201–8.
53. Vendrame M., Cassady J., Newcomb J., Butler T., et al. Infusion of human umbilical cord blood cells in a rat model of stroke dose-dependently rescues behavioral deficits and reduces infarct volume. *Stroke.* 2004; 35 (10): 2390–5.
54. Pimentel-Coelho P.M., Mendez-Otero R. Cell therapy for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Stem Cells Dev.* 2010; 19 (3): 299–310.
55. Meier C., Middelans J., Wasielewski B., Neuheff S., et al. Spastic paresis after perinatal brain damage in rats is reduced by human cord blood mononuclear cells. *Pediatr Res.* 2006; 59 (2): 244–9.
56. Rosenkranz K., Kumbruch S., Tenbusch M., Marcus K., et al. Transplantation of human umbilical cord blood cells mediated beneficial effects on apoptosis, angiogenesis and neuronal survival after hypoxic-ischemic brain injury in rats. *Cell Tissue Res.* 2012; 348 (3): 429–38.
57. de Paula S., Greggio S., Marinowic D.R., Machado D.C., et al. The dose-response effect of acute intravenous transplantation of human umbilical cord blood cells on brain damage and spatial memory deficits in neonatal hypoxia-ischemia. *Neuroscience.* 2012; 210: 431–41.
58. Dalous J., Larghero J., Baud O. Transplantation of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells as a novel strategy to protect the central nervous system: technical aspects, preclinical studies, and clinical perspectives. *Pediatr Res.* 2012; 71 (4 Pt 2): 482–90.
59. Dalous J., Pansiot J., Pham H., Chatel P., et al. Use of human umbilical cord blood mononuclear cells to prevent perinatal brain injury: a preclinical study. *Stem Cells Dev.* 2013; 22 (1): 169–79.
60. Carroll J. Human cord blood for the hypoxic-ischemic neonate. *Pediatr Res.* 2012; 71 (4 Pt 2): 459–63.
61. Bae S.-H., Kong T.-H., Lee H.-S., Kim K.-S., et al. Long-lasting paracrine effects of human cord blood cells on damaged neocortex in an animal model of cerebral palsy. *Cell Transplant.* 2012; 21 (11): 2497–515.
62. Lu D., Sanberg P.R., Mahmood A., Li Y., et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces neurological deficit in the rat after traumatic brain injury. *Cell Transplant.* 2002; 11 (3): 275–81.
63. Ryabov S.I., Zvyagintseva M.A., Pavlovich E.R., Smirnov V.A., et al. Efficiency of Transplantation of human placental/umbilical blood cells to rats with severe spinal cord injury. *Bull Exp Biol Med.* 2014; 157 (1): 85–8.
64. Ende N., Weinstein F., Chen R., Ende M. Human umbilical cord blood effect on sod mice (amyotrophic lateral sclerosis). *Life Sci.* 2000; 67 (1): 53–9.
65. Garbuzova-Davis S., Willing A.E., Zigova T., Saporta S., et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood cells in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis: distribution, migration, and differentiation. *J Hematother Stem Cell Res.* 2003; 12 (3): 255–70.
66. Chen S.H., Chang F.M., Tsai Y.C., Huang K.F., et al. Infusion of human umbilical cord blood cells protect against cerebral ischemia and damage during heatstroke in the rat. *Exp Neurol.* 2006; 199 (1): 67–76.
67. Domanska-Janik K., Buzanska L., Lukomska B. A novel, neural potential of non-hematopoietic human umbilical cord blood stem cells. *Int J Dev Biol.* 2008; 52 (2–3): 237–48.
68. Arien-Zakay H., Lecht S., Nagler A., Lazarovici P. Human umbilical cord blood stem cells: rational for use as a neuroprotectant in ischemic brain disease. *Int J Mol Sci.* 2010; 11 (9): 3513–28.
69. Fan C.-G., Zhang Q.-J., Tang F.-W., Han Z.-B., et al. Human umbilical cord blood cells express neurotrophic factors. *Neurosci Lett.* 2005; 380 (3): 322–5.
70. Xiao J., Nan Z., Motooka Y., Low W.C. Transplantation of a novel cell line population of umbilical cord blood stem cells ameliorates neurological deficits associated with ischemic brain injury. *Stem Cells Dev.* 2005; 14 (6): 722–33.
71. Yang W.-Z., Zhang Y., Wu F., Min W.-P., et al. Safety evaluation of allogeneic umbilical cord blood mononuclear cell therapy for degenerative conditions. *J Transl Med.* 2010; 8: 75.
72. Yang W.-Z., Zhang Y., Wu F., Zhang M., et al. Human umbilical cord blood-derived mononuclear cell transplantation: case series of 30 subjects with hereditary ataxia. *J Transl Med.* 2011; 9: 65.
73. Lee Y.-H., Choi K.V., Moon J.H., Jun H.-J., et al. Safety and feasibility of countering neurological impairment by intravenous administration of autologous cord blood in cerebral palsy. *J Transl Med.* 2012; 10: 58.
74. Min K., Song J., Kang J.Y., Ko J., et al. Umbilical cord blood therapy potentiated with erythropoietin for children with cerebral palsy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Stem Cells.* 2013; 31 (3): 581–91.
75. Sun J.M., Kurtzberg J. Cell therapy for diverse central nervous system disorders: inherited metabolic diseases and autism. *Pediatr Res.* 2018; 83 (1–2): 364–71.
76. Lv Y.-T., Zhang Y., Liu M., Qiuwaxi J., et al. Transplantation of human cord blood mononuclear cells and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in autism. *J Transl Med.* 2013; 11: 196.
77. Smirnov V.N., Romanov Yu.A., Pal'tsev M.A., Polyakov Yu.I., et al. The therapeutic potential of cord blood cells in neurological and mental illnesses. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya [Cellular Transplantation and Tissue Engineering].* 2011; 6 (1): 25–6. (in Russian)
78. Smulevich A.B., Dubnitskaya E.B., Voronova E.I., Morozova Ya.V., Radaev S.M. Efficacy of umbilical cord blood cells in patients with therapeutically-resistant depression. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine [Cell Technologies in Biology and Medicine].* 2015; (4): 279–85. (in Russian)
79. Sun J.M., Song A.W., Case L.E., Mikati M.A., et al. Effect of autologous cord blood infusion on motor function and brain connectivity in young children

with cerebral palsy: a randomized, placebo-controlled trial. *Stem Cells Transl Med.* 2017; 6 (12): 2071–8.

80. Sun J.M., Grant G.A., McLaughlin C., Allison J., et al. Repeated autologous umbilical cord blood infusions are feasible and had no acute safety issues in young babies with congenital hydrocephalus. *Pediatr Res.* 2015; 78(6): 712–6.

81. Dawson G., Sun J.M., Davlantis K.S., Muriás M., et al. Autologous cord blood infusions are safe and feasible in young children with autism spectrum disorder: results of a single-center phase I open-label trial. *Stem Cells Transl Med.* 2017; 6 (5): 1332–9.

82. Sun J.M., Kurtzberg J. Cord blood for brain injury. *Cytotherapy.* 2015; 17 (6): 775–85.

83. Sun J., Allison J., McLaughlin C., Sledge L., et al. Differences in quality between privately and publicly banked umbilical cord blood units: a pilot study of autologous cord blood infusion in children with acquired neurologic disorders. *Transfusion.* 2010; 50 (9): 1980–7.

84. Liao Y., Cotten M., Tan S., Kurtzberg J., et al. Rescuing the neonatal brain from hypoxic injury with autologous cord blood. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48 (7): 890–900.

85. Laskowitz D., Bennett E., Durham R., Volpi J., et al. Allogeneic umbilical cord blood infusion for adults with ischemic stroke (CoBIS): clinical outcomes from a phase 1 safety study. *Stem Cells Transl Med.* 2018 May 12: 29752869. doi: 10.1002/sctm.18-0008.

86. Klimov I.A., Chachatrian W.A., Lebedev K.E., Romanov Y., et al. Intravenous infusion of cord blood cells (CBC) in patients with Parkinson disease. 3rd Int Conf Drug Discov Ther. Feb 7–10, 2011, Dubai, UAE. *Curr Med Chem.* 2011; 212.

87. Chachatrian W.A., Lebedev K.E., Romanov Y., Smirnov V.N. Cord blood cells (CBC) in the treatment of cerebral palsy. 3rd Int Conf Drug Discov Ther Feb 7–10, 2011, Dubai, UAE. *Curr Med Chem.* 2011; 105.

88. Smirnov V.N., Romanov Y.A., Paltsev M.A., Smirnov V.A., et al. Therapeutic potential of human cord blood cells in patients with neurological and

psychiatric disorders. “MSC2009” – Regen Med Adult Stem Cell Ther, August 17–19, 2009. Cleveland, OH, 2009: 112.

89. Smirnov V.N., Romanov Y.A., Radaev S.M., Dugina T.N., et al. Human umbilical cord blood cells in the treatment of patients with cerebral palsy: a three-year experience. 8th Ann World Congr Regen Med Stem Cells, March 19–21, 2015. Korea, 2015: 95.

90. Semenova J.B., Ahadov T.A., Karaseva O.V., Semenova N.A., al. Cord blood cells (CBC) in the treatment of childre brain trauma. 3rd Int Conf Drug Discov Ther. Feb 7–10, 2011, Dubai, UAE. *Curr Med Chem.* 2011; 206.

91. Romanov Yu.A., Khachatryan V.A., Lebedev K.E., Radaev S.M., et al. The therapeutic potential of umbilical cord blood cells for perinatal brain lesions. Materials of the conference “Children’s cerebral palsy and other disorders of movement in children”, Moscow, November 17–18, 2011. Moscow: 152–3. (in Russian)

92. Romanov Yu.A., Tarakanov O.P., Radaev S.M., Dugina T.N., et al. The therapeutic potential of cord blood cells in the treatment of spastic forms of infantile cerebral palsy. Materials of the 2nd confrontation “Children’s cerebral palsy and other disorders of movement in children”, Moscow, October 5–6, 2012. Moscow; 2012: 122. (in Russian)

93. Romanov Yu.A., Tarakanov O.P., Radaev S.M., Dugina T.N., et al. The use of a concentrate of nucleated umbilical cord blood cells in the treatment of spastic forms of cerebral palsy. Materials of the III annual scientific and practical conference with international participation “Children’s cerebral palsy and other disorders of movement in children”, Moscow, October 30 – November 1, 2013. Moscow; 2013: 78–9. (in Russian)

94. Semenova Zh.B., Sushkevich G.N., Karaseva O.V., Akhadov T.A., et al. Applying the concentrate of stem cells of umbilical and placental blood in curing the consequences of heavy children’s craniocerebral injuries. *Ney-rokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta [Pediatric Neurosurgery and Neurology]*. 2011; (1): 70–82. (in Russian)

95. Romanov Y.A., Tarakanov O.P., Radaev S.M., Dugina T.N., et al. Human allogeneic ABO/Rh-identical umbilical cord blood cells in the treatment of juvenile patients with cerebral palsy. *Cytotherapy.* 2015; 17 (7): 969–78.