

Клетки пуповины и пуповинной крови, перспективные для биобанкирования: систематический обзор

В.В. Криштоп¹, М.И. Лобанова², Р.И. Глушаков¹, А.А. Семенов^{1,3}, Д.В. Овчинников¹,
А.В. Анисин¹

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны России
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6Ж

² Главное военно-медицинское управление Минобороны России
119160, г. Москва, ул. Знаменка, 14

³ Санкт-Петербургский государственный университет
199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

Резюме

Биобанки создаются и функционируют в интересах государственной безопасности, лечения социально-значимых заболеваний. Высокая востребованность биобанкирования пуповины и пуповинной крови привела к возникновению специализированных структур – банков пуповинной крови. Цель исследования – систематизировать литературные данные о клеточном составе пуповины и пуповинной крови как объекте биобанкирования.

Материал и методы. В обзор включены литературные источники, включающие данные о клеточном составе пуповины и пуповинной крови как объекте биобанкирования, представленные в базах данных eLibrary, PubMed, Scopus. **Результаты и их обсуждение.** Пуповинная кровь существенно отличается от крови новорожденного даже в первые часы его жизни. В состав пуповины и пуповинной крови входят стволовые клетки (мезенхимальные, гемопоэтические, нейральные, очень маленькие, похожие на эмбриональные (very small embryonic-like stem cells, VSELSC), эндотелиальные предшественники), дифференцированные клетки гематогенного дифферона (моноциты, гранулоциты, лимфоциты), а также секретируемые ими экзосомы. Дифференцированные клетки гематогенного дифферона отличаются снижением фагоцитарной и цитотоксической активности, что ассоциировано со способностью экзосом мононуклеаров ингибировать воспаление, пролиферацию клеток и продукцию цитокинов, а также способствовать переходу от фенотипа Th₁ или Th₁₇ к фенотипу Т-регуляторных лимфоцитов. Пуповинная кровь является богатым источником Т-клеток с мощной супрессивной активностью. В зависимости от клетки-продуцента, экзосомы могут обладать разными модулирующими характеристиками. Мезенхимальные стволовые клетки пупочного канатика отличаются высоким клоногенным потенциалом, пролиферативной активностью и относительно низкой способностью дифференцироваться в сторону линии адипоцитов. Наличие нейральных стволовых клеток в пуповинной крови может объяснять высокую эффективность клеточной терапии повреждений нервной системы с использованием пуповины и пуповинной крови. **Заключение.** Биобанкирование клеток пуповины и пуповинной крови является перспективным направлением регенераторной медицины. Наибольшие перспективы в области клеточной терапии и производства экзосом открывает раздельная криоконсервация мезенхимальных, гемопоэтических, нейральных стволовых клеток и VSELSC. Источником дополнительной информации для развития направления может стать изучение естественного микроокружения стволовых клеток – лейкоцитов пуповинной крови, а также развитие прикладных аспектов биобанкирования пуповины и пуповинной крови и аннотирования клеточного состава биообразцов.

Ключевые слова: клетки, биобанк, пуповина, пуповинная кровь, клеточный состав.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Семенов А.А., e-mail: semfeodosia82@mail.ru

Для цитирования. Криштоп В.В., Лобанова М.И., Глушаков Р.И., Семенов А.А., Овчинников Д.В., Анисин А.В. Клетки пуповины и пуповинной крови, перспективные для биобанкирования: систематический обзор. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):30–40. doi: 10.18699/SSMJ20250203

Umbilical cord and cord blood cells promising for biobanking

V.V. Chrishtop¹, M.I. Lobanova², R.I. Glushakov¹, A.A. Semenov^{1,3}, D.V. Ovchinnikov¹, A.V. Anisin¹

¹ Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of the Russian Federation
194044, Saint-Petersburg, Akademika Lebedeva st., 6Zh

² Main Military Medical Directorate of the Ministry of Defense of the Russian Federation
119160, Moscow, Znamenka st., 14

³ Saint-Petersburg State University
199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya emb., 7–9

Abstract

Biobanks are created and operate in the interests of state security and the treatment of socially significant diseases. The high demand for biobanking of umbilical cord and cord blood has led to the emergence of specialized structures – Umbilical Cord Blood Banks. The aim was to systematize the literature data on the cellular composition of the umbilical cord and umbilical cord blood as an object of biobanking. **Material and methods.** The review includes literature sources containing data on the cellular composition of the umbilical cord and umbilical cord blood as an object of biobanking, provided by the eLibrary, PubMed, and Scopus databases. **Results and discussion.** Umbilical cord blood is significantly different from the blood of a newborn, even in the first hours of his life. The umbilical cord and umbilical cord blood contain stem cells (mesenchymal, hematopoietic, neural, very small embryonic-like, endothelial progenitors), differentiated cells of the hematogenous differon (monocytes, granulocytes, lymphocytes), as well as exosomes secreted by all of them. Differentiated cells of hematogenous differon are characterized by a decrease in phagocytic and cytotoxic activity, which is associated with the ability of mononuclear cell exosomes to inhibit inflammation, cell proliferation and cytokine production, and promote the transition from the Th1 or Th17 phenotype to the T-regulatory lymphocyte phenotype. Umbilical cord blood is a rich source of T cells with potent suppressive activity. Depending on the producing cell, exosomes may have different modulating characteristics. Mesenchymal stem cells of the umbilical cord are distinguished by high clonogenic potential, proliferative activity and a relatively low ability to differentiate towards the adipocyte lineage. The presence of neural stem cells in umbilical cord blood may explain the high effectiveness of cell therapy for damage to the nervous system using umbilical cord and umbilical cord blood. **Conclusions.** Biobanking of umbilical cord cells and umbilical cord blood is a promising area of regenerative medicine. The greatest prospects in the field of cell therapy and exosome production are opened by separate cryopreservation of mesenchymal, hematopoietic, neural and very small embryonic-like stem cells. A source of additional information for the development of this area can be the study of the natural microenvironment of stem cells - umbilical cord blood leukocytes, as well as the development of applied aspects of biobanking of umbilical cord and umbilical cord blood and annotation of the cellular composition of bio-samples.

Key words: cells, biobank, umbilical cord, cord blood, cellular composition.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author. Semenov A.A., e-mail: semfeodosia82@mail.ru

Citation. Chrishtop V.V., Lobanova M.I., Glushakov R.I., Semenov A.A., Ovchinnikov D.V., Anisin A.V. Umbilical cord and cord blood cells promising for biobanking. *Sibirskij nauchnyj medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2025;45(2):30–40. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250203

Введение

Персонализированная медицина стоит на четырех столпах: 1) «омиксные» методы (протеомика, метаболомика, эпигеномика), 2) системная медицина, 3) биоинформатика и 4) биобанкирование [1]. Именно биобанкирование является одним из важнейших элементов современной инфраструктуры как персонализированной медицины, так и биомедицинских исследований. Биобанки создаются и функционируют в интересах государствен-

ной безопасности, изучения и лечения социально значимых заболеваний. В мире насчитывается несколько десятков крупных биобанков национального масштаба и несколько сотен более мелких, которые хранят сыворотку и плазму крови, образцы ДНК и другой биоматериал.

В пуповинной крови содержится большое количество кроветворных стволовых клеток (СК), которые сегодня успешно применяются в практическом здравоохранении для лечения более 100

различных заболеваний [2]. Аутогенная эритроцитарная масса пуповинной крови по качественному составу существенно превосходит донорскую кровь по целому ряду показателей [3, 4].

Высокая востребованность биобанкирования пуповины и пуповинной крови привела к возникновению специализированных структур – банков пуповинной крови (Cord Blood Bank), предназначенных для хранения в криогенных условиях пуповинной крови и выделенных из нее клеток [5]. Так, в 2003 г. на базе ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России был создан «Гемабанк» – коммерческий персональный биобанк, специализирующийся на хранении клеток пуповинной крови, клеток и ткани пупочного канатика. В настоящее время в базе «Гемабанка» находится более 36 тыс. биообразцов, в том числе гемопоэтических СК пуповинной крови, а также образцы мезенхимальных СК и ткани пупочного канатика [6]. Для ускорения процессов утверждения различных протоколов для исследований и применения пуповинной крови в России в 2019 г. зарегистрирована ассоциация специалистов и организаций в области заготовки, хранения и применения клеток пуповинной крови и клеточных технологий РУСКОРД. В настоящее время ассоциация РУСКОРД объединяет два донорских банка пуповинной крови и банки персонального хранения, в том числе «Гемабанк» (Москва), «МЦ Династия» (Самара), «Покровский банк стволовых клеток» (Санкт-Петербург), Уфимский банк стволовых клеток, Банк пуповинной крови (Владивосток) и «Био-Банкинг Солюшнс» (Москва). [2].

Стремление повысить эффективность препаратов пуповинной крови для решения широкого спектра клинических и медико-биологических задач, связанных с биобанкированием, определяет необходимость детализации информации о ее клеточном составе. В то же время существующие обзоры связаны с изучением нормативной базы или организационно-административного опыта [1, 2, 6] или унификацией процессов биобанкирования [5]. Наиболее близкой является обзорная работа Ю.А. Романова и соавт., которая, однако, сфокусирована на клинических результатах применения препаратов пуповинной крови в интересах клеточной и регенеративной медицины, в то время как данные о ее клеточном составе недостаточно структурированы, а сведения об экзосомах отсутствуют [3], что определяет необходимость актуализации и систематизации данных о клеточном составе пуповинной крови.

Цель исследования – систематизировать литературные данные о клеточном составе пуповины и пуповинной крови как объекте биобанкирования.

Материал и методы

Проведен систематический обзор данных о клеточном составе пуповины и пуповинной крови как объекте биобанкирования в соответствии с руководящими принципами предпочтительных элементов отчетности для систематических обзоров (PRISMA). Объектом исследования были гуморальные факторы пуповинной крови, постклеточные структуры – эритроциты и тромбоциты, а также клетки других провизорных органов. Рассматривались только опубликованные работы, в анализ не включали тезисы и материалы конференций. Два исследователя независимо друг от друга осуществляли поиск публикаций в электронных базах данных (PubMed, Medline, Scopus, «КиберЛенинка», eLibrary.ru), опубликованных на русском и английском языках в период с января 2005 г. по апрель 2024 г. Поисковый запрос включал следующие слова и их комбинации: «biobanking», «cord blood», «umbilical cord», «cryopreservation», «exosomes», «stem cells», «lymphocytes», «granulocytes», «mononuclear cells», «биобанкинг», «пуповинная кровь», «пуповина», «криоконсервация», «экзосомы», «стволовые клетки», «лимфоциты», «гранулоциты», «мононуклеары».

Результаты

Пупочный канатик человека при нормальной доношенной беременности формируется на пятой неделе, к моменту родов его масса составляет около 40 г, диаметр – в среднем 1,5 см [7]. Пуповинная кровь существенно отличается от крови новорожденного даже в первые часы его жизни, поскольку имеет другой клеточный состав, который объясняется быстропроходящими последствиями родового стресса [8]. Он представлен как СК, так и дифференцированными представителями гематогенного дифферона (рисунок): лейкоцитами $((17,24 \pm 0,16) \times 10^9/\text{л})$, нейтрофилами $((8,41 \pm 0,1) \times 10^9/\text{л})$, лимфоцитами $((5,54 \pm 0,06) \times 10^9/\text{л})$, моноцитами $((2,42 \pm 0,03) \times 10^9/\text{л})$, эозинофилами $((0,64 \pm 0,01) \times 10^9/\text{л})$, базофилами $((0,23 \pm 0,01) \times 10^9/\text{л})$ [10]. Кроме количественных, лейкоциты пуповинной крови имеют ряд существенных качественных особенностей, отличающих их от клеток крови взрослого.



Клеточный состав пуповинной крови; VSELSC (very small embryonic-like stem cells) – очень маленькие, похожие на эмбриональные, СК

Cellular composition of umbilical cord blood; VSELSC – very small embryonic-like stem cells

Лейкоциты

Нейтрофильные гранулоциты

Нейтрофильные гранулоциты – самые многочисленные клетки пуповинной крови. В отличие от нейтрофилов взрослых, они не способны эффективно реализовывать Fas-опосредованный апоптоз. Снижение чувствительности к апоптотическим стимулам в нейтрофилах пуповинной крови объясняется низкой поверхностной экспрессией рецептора Fas, снижением активности внутриклеточной проапоптотической каспазы-3 и проапоптотических белков, таких как Siglec-9 и SHP-1 [9]. Более того, неонатальные нейтрофилы не способны к гибели путем нетоза, поскольку не могут создавать нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs), состоящие из гранул цитоплазмы и фибриллярных компонентов хроматина ядра (в основном ДНК) и предназначенные для уничтожения внеклеточных патогенов. Кроме того, неонатальные нейтрофилы имеют сниженную фагоцитарную активность, также у них нарушена способность расщеплять попавшие в клетку патогены.

Моноциты и макрофаги

Популяции антигенпредоставляющих пуповинной клеток крови немногочисленны и содержат меньше МНС-II, CD80 и CD86 по сравнению с клетками взрослых, что указывает на их неспособность полностью активировать антигенспецифические Т- и В-клеточные ответы. В макрофагах пуповинной крови повышена экспрессия гена

IL-27 – цитокина, влияющего на Th1-ответ [10], что делает их восприимчивыми к микробным инфекциям и нарушению иммунного ответа на большинство вакцин.

Т-лимфоциты

Наивные Т-лимфоциты экспрессируют фенотипы, подобные фенотипам клеток взрослых, изоформ CD45RA и ко-стимулирующих мембранных белков CD27 (рецептор из семейства рецепторов фактора некроза опухоли) и CD28 (участвует в ко-стимуляции, необходимой для активации Т-клеток). Они также демонстрируют аналогичный или даже более сильный иммунный ответ Th1 на некоторые вакцины, такие как БЦЖ, по сравнению с клетками взрослых. Наивные Т-лимфоциты CD4+ пуповинной крови в большей степени склонны к выработке IL-4, IL-5 и IL-13, чем их аналоги у взрослых [11]; Th17-клеток мало или они полностью отсутствуют [12]. Исследования пуповинной крови человека продемонстрировали дефицит как величины, так и цитотоксической активности неонатального ответа Т-клеток CD8+, однако она является богатым источником незрелых Т-клеток [13] с мощной супрессивной активностью [14]. Т-регуляторные лимфоциты достаточно часто встречаются в пуповинной крови человека, составляя около 12 % от Т-клеток CD4+ [12].

Первые Т-клетки тимуса эмбрионов, $\gamma\delta$, составляют 1–5 % лимфоцитов периферической крови взрослых, в пуповинной крови их количество снижено. $\gamma\delta$ -Т-клетки одними из первых

реагируют на микробные инфекции, в том числе вызванные *Mycobacterium Tuberculosis*, *Listeria monocytogenes* и *Brucella abortus* [15]. Они продуцируют большое количество IFN- γ и обладают цитотоксической активностью. Основными субпопуляциями $\gamma\delta$ -Т-клеток в пуповинной крови человека являются лимфоциты с рецепторами V δ 1 и V γ 1 (V γ 1V δ 1) (доминантная субпопуляция) и V γ 2V δ 2 (встречается реже).

В-лимфоциты

Наивные, неактивированные В-лимфоциты пуповинной крови имеют ограниченный репертуар поверхностных иммуноглобулинов. Лимфоциты В1 функционально отличаются от В2-клеток своей способностью к естественной генерации IgM, благодаря чему они играют важную роль в ранней защите от бактериальных и вирусных инфекций [16]. Хотя В1-клетки экспрессируют антитела с ограниченным репертуаром распознаваемых антигенов, показано, что они защищают от бактериальных патогенов, таких как *Borrelia hermsii* и *Streptococcus pneumoniae*.

НК-клетки

Количество НК-клеток в пуповинной крови больше, чем у взрослых [12], но их цитотоксичность, способность быстро лизировать клетки-мишени, не подвергаясь дифференцировке, в 3 раза меньше. Также НК-клетки пуповинной крови характеризуются снижением количества цитоплазматических гранул и способности к дегрануляции, экспрессии мРНК и белка TLR3, они не продуцируют IFN- γ в ответ на полиинозин-полицитидиловую кислоту [poly(I:C)]. Наличие простагландинов и других растворимых факторов в пуповинной крови человека, а также повышенное количество Т-регуляторных лимфоцитов могут способствовать дефектам функции НК-клеток [17]. Однако их способность экспрессировать CD16 (Fc γ RIII) и проявлять антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность сравнима со собственными клеткам взрослых людей.

СК

Менее многочисленной, но более перспективной для биобанкирования группой клеток пуповинной крови и пуповины являются СК, значительно различающиеся по своим потенциям.

Мезенхимальные СК

СК пуповинной крови и пуповины представлены прежде всего мезенхимальными стволовыми клетками (МСК). МСК, мультипотентные негемопоэтические СК [18], находятся в ткани пуповины либо в виде периваскулярных клеток,

либо содержатся в Вортоновом студне [19], эти анатомические особенности необходимо учитывать при биобанкировании. Если попытаться криоконсервировать целую неповрежденную необработанную ткань, МСК будут повреждены и погибнут. Поэтому необходимо либо измельчить ткань перед криоконсервацией, либо ферментативно расщепить, а затем заморозить выделенные из ткани МСК – так же, как это обычно делается для суспензии отдельных клеток. СК пуповинной крови при криоконсервации сохраняют свою жизнеспособность и биологическую активность на протяжении неограниченного времени при условии соблюдения температурного режима (-150°C и ниже). Обычно в криохранилищах поддерживается режим в пределах от -170 до -196°C [20].

Единого устоявшегося мнения о морфологии МСК не существует: одни исследователи предполагают, что МСК могут быть идентичны перипитам, формируя их субпопуляцию и отличаясь только иммуногистохимически, другие роль морфологического двойника МСК отводят адвентициальным клеткам [21]. При культивировании *in vitro* выделяют три морфологических типа МСК: веретенообразные пролиферирующие клетки, напоминающие фибробласты (тип I); крупные плоские клетки с четко выраженными структурами цитоскелета, с гранулами внутри цитоплазмы (тип II); мелкие круглые клетки с высокой способностью к самообновлению (тип III). Данные о наличии особенностей в дифференцировке вышеуказанных морфологических типов на сегодняшний день носят противоречивый характер [21].

Обнаружено несколько источников МСК: Вортонов студень в пуповине, пуповинная кровь, костный мозг, жировая ткань, пульпа зуба, соединительная ткань апикального сосочка у корня зуба и периодонтальной связки; они содержатся в плаценте, околоплодных водах, дерме кожи, волосяных фолликулах и миндалинах [22]. Исследователи также обнаружили МСК в желтых связках позвоночника, эндометрии, менструальной и периферической крови, грудном молоке человека. МСК пупочного канатика обладают потенциалом дифференцироваться в различные типы клеток, такие как хондроциты, остециты, кардиомиоциты, клетки поджелудочной железы и др. [23]. МСК, полученные из разных тканей, обладают схожей морфологией, клоногенной способностью и иммунофенотипом, но различаются по скорости пролиферации и потенциалу дифференцировки (табл. 1).

В отличие от МСК красного костного мозга и жировой ткани, МСК пупочного канатика показали относительно низкую способность дифференцироваться в сторону линии адипоцитов [25],

Таблица 1. Функциональные особенности МСК, полученных из разных источников [24]

Table 1. Functional features of mesenchymal stem cells obtained from different sources [24]

Функциональная особенность	Источник МСК			
	Пупочный канатик	Красный костный мозг	Жировая ткань	Плацента
Пролиферация	+++	++++	++	+
Продолжительность жизни	++	+	+++	++++
Клоногенный потенциал	++++	+++	+	++
Остеогенная дифференцировка	+	+	+	+
Хондрогенная дифференцировка	+	+	+	+
Адипогенная дифференцировка	–	+	+	–

Примечание. Пролиферативный потенциал определялся по времени удвоения популяции МСК, клоногенный – с помощью анализа колониеобразующих единиц фибробластов, продолжительность жизни МСК оценивалась как общее количество последовательных пассажей клеток до достижения репликативного старения.

такая же особенность характерна и для МСК, полученных из плацентарных микроворсинок. МСК обладают противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами, деактивируя моноциты и дендритные клетки, они могут ингибировать пролиферацию и функцию основных популяций иммунных клеток, включая Т-, В-лимфоциты и НК-клетки [26].

МСК пупочного канатика были успешно опробованы в I–III фазах клинических исследований лечения сердечной недостаточности, пигментного ретинита, болезни Крона, ревматоидного артрита, цирроза печени, COVID-19, сахарного диабета 1-го и 2-го типа, трофических язв, артроза, бокового амиотрофического склероза, деменции, мышечной дистрофии, детского церебрального паралича, расстройств аутистического спектра и других заболеваний. До сих пор остается открытым вопрос, касающийся эффективности использования СК пуповинной крови в регенеративной медицине, так как большинство исследований не являются контролируемыми и носят исключительно доказательный характер. Прежде всего это связано с недостаточностью данных жизнеспособности длительно сохраняемых СК [27].

МСК – не единственные СК, локализующиеся в пупочном канатике и пуповинной крови. Описаны как МСК-подобные клетки с другим спектром дифференцировки (табл. 2), включающим в себя производные всех трех зародышевых листков [28], так и группа СК с более узким спектром дифференцировки [29].

Гемопозитические СК (ГСК) и клетки-предшественники

В 1 мл пуповинной крови содержится около 25000 гемопозитических предшественников. Однако в трансплантатах пуповинной крови ГСК меньше (в единице объема), чем в трансплантатах, полученных из костного мозга или при выделении (мобилизации) СК из периферической крови, поэтому восстановление иммунитета при их применении у взрослых, как правило, медленное [31]. Одновременно использование ГСК оказывается более успешным у детей, чья масса тела меньше 60 кг. Кроме того, применение пуповинной крови ассоциировано с более высоким риском развития инфекционных осложнений и смерти в раннем посттрансплантационном периоде. В то же время по сравнению с клетками взрослых субъектов ГСК, полученные из пупо-

Таблица 2. Классификация СК пуповины [30]

Table 2. Classification of umbilical cord stem cells [30]

Уровень детерминации СК	Потенциал дифференцировки	Дефинитивные ткани или СК (пример)
Тотипотентная	Все зародышевые и внезародышевые ткани	Зигота
Мультипотентная	Все ткани эмбриона	МСК
Олигопотентная	Все клетки в пределах одного дифферона или в пределах одного органа	Гемопозитическая СК Нейрогенная СК Остеохондральная СК
Унипотентная	Последовательность клеток дифферона, заканчивающаяся одной клеткой с терминальной дифференцировкой	Предшественник макрофагов

винной крови, обладают более высоким потенциалом пролиферации и экспансии, а также способностью к самообновлению [32].

Нейральные СК – группа олигопотентных СК пуповинной крови, представленная негемопоэтическими, мультипотентными, клонально-негативными клетками, способными к устойчивой нейрональной дифференцировке; их наличие в пуповинной крови может объяснять высокую эффективность экспериментального лечения повреждений нервной системы [33]. *Эпителиальные СК* – унипотентные СК, могут быть выделены вместе с МСК из оболочки пупочного канатика. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что их можно использовать для лечения стойких дефектов эпителия роговицы и для косметического улучшения кожи [34]. *Эндотелиальные предшественники* – унипотентные СК, входят в состав пуповинной крови, могут индуцировать неоваскулогенез [35]. *VSELSC* – клетки диаметром 3–5 мкм с регенеративным потенциалом, превышающим потенциал МСК. Однако их дифференцировка в клетки поврежденных тканей встречается очень редко, что определяет необходимость применения методов геномного импринтинга для разработки эффективных схем терапии [36].

Экзосомы

На сегодняшний день сложился консенсус, согласно которому преобладающим механизмом, обеспечивающим репаративные эффекты МСК, являются паракринные эффекты, а не трансдифференцировка СК [37]. Их обеспечивают небольшие (40–100 нм) внеклеточные везикулы – экзосомы, которые являются продуктом внутриклеточного мембранного конвейера, а именно эндосом, и играют важную роль в межклеточной коммуникации посредством транспорта малых РНК [38]. Напротив, микровезикулы имеют диаметр 50–1000 нм и возникают вследствие наружного отпочковывания клеточной мембраны [18]. К преимуществам экзосом относятся удобство применения и большая простота при хранении, а высокая эффективность при использовании позволяет заменить ими клеточную терапию [39].

Экзосомы мононуклеарных клеток пуповинной крови богаты CD63 и имеют размер менее 200 нм [40]. Они ускоряют заживление диабетических ран [40], ингибируя пролиферацию клеток и продукцию цитокинов [39, 41], что, возможно, обусловлено влиянием на дифференцировку Т-клеток (переходом от фенотипа Th1 или Th17 к фенотипу Т-регуляторных лимфоцитов). Примечательно, что экзосомы мононуклеаров пуповинной крови стимулируют регуляторные Т-лимфоциты так же эффективно, как и IL-2; они

уменьшают воспаление, воздействуя на различные популяции клеток, такие как кератиноциты, фибробласты и макрофаги [42]. Экзосомы могут быть получены не только из одной, но и из нескольких клеточных популяций пуповинной крови, и в зависимости от клетки-продуцента могут обладать разными модулирующими характеристиками [42].

Экзосомы из МСК пупочного канатика человека на электроннограммах имеют характерную форму блюдца, ограниченного липидным бислоем, диаметром от 30 до 100 нм [43]. Они способствуют заживлению кожного дефекта в модели ожога II степени у крыс, стимулируя ангиогенез и повышая количество эпидермальных и дермальных клеток [43], эффективно устраняют повреждение почек после ишемии/реперфузии и повреждение печени, вызванное тетрахлорметаном [44]. В основе вышеперечисленных саногенетических механизмов также лежит стимуляция ангиогенеза. Исследования эпителиальных клеток почечных канальцев демонстрируют, что доставка мРНК обеспечивается благодаря включению экзосом в клеточную оболочку [45], однако основные механизмы интернализации остаются до конца не ясными. Еще одним механизмом действия экзосом МСК является ингибирование митохондриально-опосредованного пути апоптоза, продемонстрированное на кардиомиоцитах, подвергнутых гипоксии/реоксигенации.

В сравнении с МСК, применение экзосом достаточно безопасно и сопряжено с меньшей выраженностью иммунных реакций со стороны реципиента, также при применении экзосом нет риска сформировать опухоль [46].

Заключение

Таким образом, биобанкирование клеток пуповины и пуповинной крови является перспективным направлением регенераторной медицины, что обусловлено широким спектром биологических эффектов СК и их производных. Наибольшие преимущества может дать отдельная криоконсервация мезенхимальных, гемопоэтических, нейральных СК и VSELSC, используемых как для клеточной терапии, так и в качестве источников экзосом. Последние обладают мощным потенциалом для замены клеточной терапии, для реализации которого, однако, необходимы дополнительные фундаментальные исследования, направленные на поиск закономерностей секреции экзосом, состава их содержимого и, как следствие, паракринных эффектов в зависимости от вида секретирующей клетки и ее микроокружения. Источником дополнительной информации

для развития направления может стать изучение естественного микроокружения СК – лейкоцитов пуповинной крови, а также развитие прикладных аспектов биобанкирования пуповины и пуповинной крови и аннотирования клеточного состава биообразцов.

Список литературы / References

1. Резник О.Н., Кузьмин Д.О., Скворцов А.Е., Резник А.О. Биобанки – неопенимый ресурс трансплантации. История, современное состояние, перспективы. *Вестн. трансплантол. и искусств. органов.* 2016;18(4):123–132. doi: 10.15825/1995-1191-2016-4-123-132
2. Reznik O.N., Kuzmin D.O., Skvortsov A.E., Reznik A.O. Biobanks are an essential tool for transplantation. History, current state, perspectives. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov = Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2016;18(4):123–132. [In Russian]. doi: 10.15825/1995-1191-2016-4-123-132
3. 2. Менткевич Г.Л., Исаев А.А., Приходько А.В., Потапов И.В., Деев Р.В. О современном статусе и перспективах развития клинически значимых клеточных технологий: главное не мешать! *Гены и клетки.* 2020;15(4):6–13. doi: 10.23868/202012001
4. Mentkevich G.L., Isaev A.A., Prikhodko A.V., Potapov I.V., Deev R.V. On the current status and prospects for the development of clinically significant cell technologies: do not interfere! *Geny i kletki = Genes and Cells.* 2020;15(4):6–13. [In Russian]. doi: 10.23868/202012001
5. Романов Ю.А., Романов А.Ю. Ткани перинатального происхождения – уникальный источник клеток для регенеративной медицины. Часть I. Пуповинная кровь. *Неонатол.: новости, мнения, обуч.* 2018;6(2):64–67.
6. Romanov Yu.A., Romanov A.Yu. Tissues of perinatal origin is a unique source of cells for regenerative medicine. Part I. Cord blood. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Neonatology: News, Opinions, Training.* 2018;6(2):64–67. [In Russian].
7. 4. Романов Ю.А., Вторинкина В.В., Дугина Т.Н., Романов А.Ю., Петрова Н.В. Human umbilical cord blood serum/plasma: cytokine profile and prospective application in regenerative medicine. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2019;168(1):173–177. doi: 10.1007/s10517-019-04670-2
8. Михайлова А.А., Насыхова Ю.А., Муравьев А.И., Ефименко А.Ю., Глотов А.С. На пути к созданию общего глоссария биобанков Российской Федерации. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2020;19(6):134–148. doi:10.15829/1728-8800-2020-2710
9. Mikhailova A.A., Nasykhova Yu.A., Muravyov A.I., Efimenko A.Yu., Glotov A.S. Towards the creation of a unified glossary of Russian biobanks. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(6):134–148. [In Russian]. doi:10.15829/1728-8800-2020-2710
10. 6. Соколова Т.С., Каменских Е.М., Богута Д.В., Бахарева Ю.О., Федорова О.С. Обучение биобанкированию в структуре современного медицинского образования. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2022;21(11):97–104. doi:10.15829/1728-8800-2022-3380
11. Sokolova T.S., Kamenskikh E.M., Boguta D.V., Bakhareva Yu.O., Fedorova O.S. Training in biobanking in the context of modern medical education. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(11):97–104. [In Russian]. doi:10.15829/1728-8800-2022-3380
12. 7. Mushahary D., Spittler A., Kasper C., Weber V., Charwat V. Isolation, cultivation, and characterization of human mesenchymal stem cells. *Cytometry A.* 2018;93(1):19–31. doi: 10.1002/cyto.a.23242
13. Ибрагимов Р.Ш., Райкина Е.В., Осипова Е.Ю., Майорова О.А., Яковлева М.В., Румянцев С.А. Клеточный состав трансплантационного материала пуповинной и Г-КСФ мобилизованной периферической крови. *Мед. вестн. Юга России.* 2010;(2):26–34.
14. Ibragimov R.Sh., Raikina E.V., Osipova E.Yu., Maiorova O.A., Yakovleva M.V., Rumiantsev S.A. Cell composition of cord blood and G-SCF-mobilized blood transplantational material. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii = Medical Herald of the South of Russia.* 2010;(2):26–34. [In Russian].
15. 9. Hanna N., Vasquez P., Pham P., Heck D.E., Laskin J.D., Laskin D.L., Weinberger B. Mechanisms underlying reduced apoptosis in neonatal neutrophils. *Pediatr. Res.* 2005;57(1):56–62. doi: 10.1203/01.PDR.0000147568.14392.F0
16. Kraft J.D., Horzempa J., Davis C., Jung J.Y., Peña M.M., Robinson C.M. Neonatal macrophages express elevated levels of interleukin-27 that oppose immune responses. *Immunology.* 2013;139(4):484–493. doi: 10.1111/imm.12095
17. 11. Hendricks D.W., Fink P.J. Recent thymic emigrants are biased against the T-helper type 1 and toward the T-helper type 2 effector lineage. *Blood.* 2011;117(4):1239–1249. doi: 10.1182/blood-2010-07-299263
18. 12. Basha S., Surendran N., Pichichero M. Immune responses in neonates. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2014;10(9):1171–1184. doi: 10.1586/1744666X.2014.942288
19. 13. Krueger J.G., Wharton K.A. Jr., Schlitt T., Suprun M., Torene R.I., Jiang X., Wang C.Q., Fuentes-Duculan J., Hartmann N., Peters T., ... Hueber W. IL-17A inhibition by secukinumab induces early clinical, histopathologic, and molecular resolution of psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 2015;125(12):2811–2821. doi: 10.1038/jid.2015.250

- riasis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;144(3):750–763. doi: 10.1016/j.jaci.2019.04.029
14. Lai P., Weng J., Guo L., Chen X., Du X. Novel insights into MSC-EVs therapy for immune diseases. *Bio-mark. Res.* 2019;7:6. doi: 10.1186/s40364-019-0156-0
15. Engelmann I., Moeller U., Santamaria A., Kremsner P.G., Luty A.J. Differing activation status and immune effector molecule expression profiles of neonatal and maternal lymphocytes in an African population. *Immunology.* 2006;119(4):515–521. doi: 10.1111/j.1365-2567.2006.02466.x
16. Griffin D.O., Holodick N.E., Rothstein T.L. Human B1 cells in umbilical cord and adult peripheral blood express the novel phenotype CD20+ CD27+ CD43+ CD70-. *J. Exp. Med.* 2011;208(1):67–80. doi: 10.1084/jem.20101499
17. Ivarsson M.A., Loh L., Marquardt N., Kekäläinen E., Berglin L., Björkström N.K., Westgren M., Nixon D.F., Michaëlsson J. Differentiation and functional regulation of human fetal NK cells. *J. Clin. Invest.* 2013;123(9):3889–3901. doi: 10.1172/JCI68989
18. Rani S., Ryan A.E., Griffin M.D., Ritter T. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: toward cell-free therapeutic applications. *Mol. Ther.* 2015;23(5):812–823. doi: 10.1038/mt.2015.44
19. Biobanking and cryopreservation of stem cells. Eds.: F. Karimi-Busheri, M. Weinfeld. Switzerland: Springer, 2016. 951 p. doi: 10.1007/978-3-319-45457-3
20. Тюмина О.В., Волчков С.Е., Овчинников П.А., Бугаков А.И., Потапов И.В., Приходько А.В., Приходько Е.М., Комарова О.В. Анализ деятельности банков пуповинной крови в Российской Федерации. *Гены и клетки.* 2023;18(3):205–218. doi: 10.23868/gc486812
- Тюмина О.В., Волчков С.Е., Овчинников П.А., Бугаков А.И., Потапов И.В., Приходько А.В., Приходько Е.М., Комарова О.В. Analysis of the activities of cord blood banks in the Russian Federation. *Geny i kletki = Genes and Cells.* 2023;18(3):205–218. [In Russian]. doi: 10.23868/gc486812
21. Andrzejewska A., Lukomska B., Janowski M. Concise review: mesenchymal stem cells: from roots to boost. *Stem Cells.* 2019;37(7):855–864. doi: 10.1002/Stem3016
22. Bajpai V.K., Mistriotis P., Andreadis S.T. Clonal multipotency and effect of long-term in vitro expansion on differentiation potential of human hair follicle derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res.* 2012;8(1):74–84. doi: 10.1016/j.scr.2011.07.003
23. Zhang X., Hirai M., Cantero S., Ciubotariu R., Dobrila L., Hirsh A., Igura K., Satoh H., Yokomi I., Nishimura T., ... Takahashi T.A. Isolation and characterization of mesenchymal stem cells from human umbilical cord blood: reevaluation of critical factors for successful isolation and high ability to proliferate and differentiate to chondrocytes as compared to mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue. *J. Cell. Biochem.* 2011;112(4):1206–1218. doi: 10.1002/jcb.23042
24. Heo J.S., Choi Y., Kim H.S., Kim H.O. Comparison of molecular profiles of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, umbilical cord blood, placenta and adipose tissue. *Int. J. Mol. Med.* 2016;37(1):115–125. doi: 10.3892/ijmm.2015.2413
25. Morigi M., Rota C., Montemurro T., Montelatici E., Lo Cicero V., Imberti B., Abbate M., Zoja C., Cassis P., Longaretti L., ... Lazzari L. Life-sparing effect of human cord blood-mesenchymal stem cells in experimental acute kidney injury. *Stem Cells.* 2010;28(3):513–522. doi: 10.1002/stem.293
26. El O.R., Beroud J., Stoltz J.F., Menu P., Velot E., Decot V. Umbilical cord mesenchymal stem cells: the new gold standard for mesenchymal stem cell-based therapies? *Tissue Eng. Part B. Rev.* 2014;20(5):523–544. doi: 10.1089/ten.TEB.2013.0664
27. Литвинова Л.С., Гончаров А.Г., Шуплецова В.В., Газатова Н.Д., Мелашенко О.Б., Юрова К.А., Пестрикова А.А. Анализ правового регулирования обращения пуповинной крови и ее компонентов в Российской Федерации и за рубежом. *Гены и клетки.* 2020;15(4):88–94. doi: 10.23868/202012014
- Litvinova L.S., Goncharov A.G., Shupletsova V.V., Gazatova N.D., Melashchenko O.B., Yurova K.A., Pestrikova A.A. Analysis of the legal regulation of the use of umbilical cord blood and its components in the Russian Federation and abroad. *Geny i kletki = Genes and Cells.* 2020;15(4):88–94. [In Russian]. doi: 10.23868/202012014
28. Kluth S.M., Buchheiser A., Houben A.P., Geyh S., Krenz T., Radke T.F., Wiek C., Hanenberg H., Reinecke P., Wernet P., Kögler G. DLK-1 as a marker to distinguish unrestricted somatic stem cells and mesenchymal stromal cells in cord blood. *Stem Cells Dev.* 2010;19(10):1471–1483. doi: 10.1089/scd.2010.0070
29. Jurga M., Forraz N., Basford C., Atzeni G., Trevelyan A.J., Habibollah S., Ali H., Zwolinski S.A., McGuckin C.P. Neurogenic properties and a clinical relevance of multipotent stem cells derived from cord blood samples stored in the biobanks. *Stem Cells Dev.* 2012;21(6):923–936. doi: 10.1089/scd.2011.0224
30. Seita J., Weissman I.L. Hematopoietic stem cell: self-renewal versus differentiation. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* 2010;2(6):640–653. doi: 10.1002/wsbm.86
31. Кит О.И., Гненная Н.В., Филиппова С.Ю., Чембарова Т.В., Лысенко И.Б., Новикова И.А., Розенко Л.Я., Димитриади С.Н., Шалашная Е.В., Ишонина О.Г. Криоконсервация гемопоэтических стволовых клеток периферической крови в трансплантологии: современное состояние и перспективы. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2023;22(11):3691. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3691

- Kit O.I., Gnennaya N.V., Filippova S.Yu., Chembarova T.V., Lysenko I.B., Novikova I.A., Rozenko L.Ya., Dimitriadi S.N., Shalashnaya E.V., Ishonina O.G. Cryostorage of peripheral blood hematopoietic stem cells in transplantology: current status and prospects. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika = Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(11):3691. [In Russian]. doi: 10.15829/1728-8800-2023-3691
32. Flores-Guzmán P., Fernández-Sánchez V., Mayani H. Concise review: *ex vivo* expansion of cord blood-derived hematopoietic stem and progenitor cells: basic principles, experimental approaches, and impact in regenerative medicine. *Stem Cells Transl. Med.* 2013;2(11):830–838. doi: 10.5966/sctm.2013-0071
33. McGuckin C., Jurga M., Ali H., Strbad M., Forraz N. Culture of embryonic-like stem cells from human umbilical cord blood and onward differentiation to neural cells in vitro. *Nat. Protoc.* 2008;3(6):1046–1055. doi: 10.1038/nprot.2008.69
34. Ding D.C., Chang Y.H., Shyu W.C., Lin S.Z. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: a new era for stem cell therapy. *Cell Transplant.* 2015;24(3):339–347. doi: 10.3727/096368915X686841
35. Ratajczak M.Z., Kucia M., Jadczyk T., Greco N.J., Wojakowski W., Tendra M., Ratajczak J. Pivotal role of paracrine effects in stem cell therapies in regenerative medicine: can we translate stem cell-secreted paracrine factors and microvesicles into better therapeutic strategies? *Leukemia*. 2012;26(6):1166–1173. doi: 10.1038/leu.2011.389
36. Shin D.M., Liu R., Klich I., Wu W., Ratajczak J., Kucia M., Ratajczak M.Z. Molecular signature of adult bone marrow-purified very small embryonic-like stem cells supports their developmental epiblast/germ line origin. *Leukemia*. 2010;24(8):1450–1461. doi: 10.1038/leu.2010.121
37. Camussi G., Deregibus M.C., Tetta C. Paracrine/endocrine mechanism of stem cells on kidney repair: role of microvesicle-mediated transfer of genetic information. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010;19(1):7–12. doi: 10.1097/MNH.0b013e328332fb6f
38. Del Fattore A., Luciano R., Pascucci L., Goffredo B.M., Giorda E., Scapatucci M., Fierabracci A., Muraca M. Immunoregulatory effects of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles on T lymphocytes. *Cell Transplant.* 2015;24(12):2615–2627. doi: 10.3727/096368915X687543
39. Hartwig T., Zwicky P., Schreiner B., Yawalkar N., Cheng P., Navarini A., Dummer R., Flatz L., Conrad C., Schlapbach C., Becher B. Regulatory T cells restrain pathogenic T helper cells during skin inflammation. *Cell Rep.* 2018;25(13):3564–3572.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2018.12.012
40. Lim H.W., Collins S.A.B., Resneck J.S. Jr., Bologna J.L., Hodge J.A., Rohrer T.A., Van Beek M.J., Margolis D.J., Sober A.J., Weinstock M.A., ... Moyano J.V. The burden of skin disease in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017;76(5):958–972.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.043
41. Di Trapani M., Bassi G., Midolo M., Gatti A., Kanga P.T., Cassaro A., Carusone R., Adamo A., Krampera M. Differential and transferable modulatory effects of mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles on T, B and NK cell functions. *Sci. Rep.* 2016;6:24120. doi: 10.1038/srep24120
42. Rodrigues S.C., Cardoso R.M.S., Freire P.C., Gomes C.F., Duarte F.V., Neves R.P.D., Simões-Correia J. Immunomodulatory properties of umbilical cord blood-derived small extracellular vesicles and their therapeutic potential for inflammatory skin disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(18):9797. doi: 10.3390/ijms22189797
43. Zhang B., Wu X., Zhang X., Sun Y., Yan Y., Shi H., Zhu Y., Wu L., Pan Z., Zhu W., Qian H., Xu W. Human umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes enhance angiogenesis through the Wnt4/β-catenin pathway. *Stem Cells Transl. Med.* 2015;4(5):513–522. doi: 10.5966/sctm.2014-0267
44. Chen Y., Qian H., Zhu W., Zhang X., Yan Y., Ye S., Peng X., Li W., Xu W. Hepatocyte growth factor modification promotes the amelioration effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells on rat acute kidney injury. *Stem Cells Dev.* 2011;20(1):103–113. doi: 10.1089/scd.2009.0495
45. Yoo S.Y., Kwon S.M. Angiogenesis and its therapeutic opportunities. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:127170. doi: 10.1155/2013/127170
46. Ma D., Xu K., Zhang G., Liu Y., Gao J., Tian M., Wei C., Li J., Zhang L. Immunomodulatory effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells on T lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Int. Immunopharmacol.* 2019;74:105687. doi: 10.1016/j.in-timp.2019.105687

Сведения об авторах:

Криштон Владимир Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9267-5800, e-mail: chrishtop@mail.ru

Лобанова Майя Ивановна, ORCID: 0009-0004-9291-3268, e-mail: nm35vmg@mail.ru

Глушаков Руслан Иванович, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0161-5977, e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru

Семенов Алексей Анатольевич, к.м.н., ORCID: 0000-0002-1977-7536, e-mail: semfeodosia82@mail.ru

Овчинников Дмитрий Валерьевич, к.м.н., ORCID: 0000-0001-8408-5301, e-mail: dv.ovchinnikov-vma@yandex.ru

Анисин Алексей Владимирович, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4555-953X, e-mail: anisin.av@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir V. Chrishtop, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9267-5800, e-mail: chrishtop@mail.ru

Maya I. Lobanova, ORCID: 0009-0004-9291-3268, e-mail: nm35vmg@mail.ru

Ruslan I. Glushakov, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0161-5977, e-mail: glushakoffruslan@yandex.ru

Aleksey A. Semenov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1977-7536, e-mail: semfeodosia82@mail.ru

Dmitrii V. Ovchinnikov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8408-5301,

e-mail: dv.ovchinnikov-vma@yandex.ru

Aleksey V. Anisin, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4555-953X, e-mail: anisin.av@mail.ru

Поступила в редакцию 23.10.2024

После доработки 09.12.2024

Принята к публикации 06.02.2025

Received 23.10.2024

Revision received 09.12.2024

Accepted 06.02.2025