

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2020-158-6-139-150>

Стволовые клетки и фундаментальные проблемы классической гистологии

Н.Н. Шевлюк¹, А.А. Стадников¹, Т.Ж. Умбетов²

¹Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Российская Федерация;

²Западно-Казахстанский государственный медицинский университет им. М. Оспанова, Актобе, Казахстан

АННОТАЦИЯ

В работе обобщены современные представления о стволовых клетках, рассмотрены их классификация и значение для фундаментальных целей клеточной биологии и клинической медицины, а также показаны возникшие противоречия между представлениями классической гистологии и современными сведениями о стволовых клетках. Обсуждена роль и значимость основных концепций о стволовых клетках для развития регенеративной медицины. Поставлен вопрос о необходимости создания в медицинских вузах курса, посвящённого стволовым клеткам и клеточным технологиям.

Ключевые слова: стволовые клетки; классификация тканей; клеточные технологии; регенеративная медицина.

Как цитировать:

Шевлюк Н.Н., Стадников А.А., Умбетов Т.Ж. Стволовые клетки и фундаментальные проблемы классической гистологии // Морфология. 2020. Т. 158, № 6. С. 139–150. DOI: <http://doi.org/10.17816/1026-3543-2020-158-6-139-150>

DOI: <https://doi.org/10.17816/1026-3543-2020-158-6-139-150>

Stem cells and fundamental problems of classical histology

Nikolay N. Shevlyuk¹, Alexander A. Stadnikov¹, Turakbai Zh. Umbetov²

¹Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation;

²West Kazakhstan State Medical University named after M. Ospanov, Department of histology, Aktobe, Kazakhstan

ABSTRACT

The paper summarizes modern concepts of stem cells, considers their classification, the importance for the fundamental purposes of cell biology and clinical medicine, and shows the contradictions between the concepts of classical histology and modern information about stem cells. It also discusses the role and significance of the basic concepts of stem cells for the development of regenerative medicine. The question is raised on necessity of arrangement in the medical institutes of the course on stem cells and cellular technologies.

Keywords: stem cells; tissue classification; cellular technologies; regenerative medicine.

To cite this article:

Shevlyuk NN, Stadnikov AA, Umbetov TZh. Stem cells and fundamental problems of classical histology. *Morphology*. 2020;158(6):139–150.

DOI: <http://doi.org/10.17816/1026-3543-2020-158-6-139-150>

Received: 19.01.2021

Accepted: 10.12.2021

Published: 25.12.2021

Вопросы таксономии стволовых клеток

Исследованию стволовых клеток (начатого с изучения гемопоэтической стволовой клетки, предсказанной А.А. Максимовым) посвящён гигантский массив литературы, в том числе десятки обзоров и монографий [1–10 и др.]. За прошедшие более чем 100 лет изучения концепция стволовой клетки претерпела значительные изменения. Однако и в настоящее время ещё нет общепринятой модели стволовой клетки [9].

Так, вопросы систематизации и классификации стволовых клеток человека и млекопитающих животных разработаны недостаточно. Например, в *Terminologia Histologica* [12] и *Terminologica Embryologica* [13] приведено свыше 20 терминов, обозначающих конкретные стволовые клетки. При этом особняком стоят такие термины для обозначения стволовых клеток, как «эмбриональная стволовая клетка, индуцированная искусственно *in vitro*» и «искусственная стволовая клетка». В публикациях последних лет определяют множество других видов стволовых клеток, отсутствующих в этих терминологиях, например: эндометриальная стволовая клетка [14, 15]; стволовая клетка респираторного ацинуса [16]; стволовая клетка сердца [17]; стволовая клетка матки [18]. Из публикаций об эпителиально-мезенхимальном переходе [19, 20] следует, что в ходе этого перехода образуются стволовые клетки. Не совсем понятно, что за стволовые клетки в ходе этого перехода образуются, к каким стволовым клеткам по существующей терминологии их следует относить. Если же обратиться к работам онкологов, то число терминов, обозначающих конкретные стволовые клетки, возрастает в разы, поскольку для большого числа опухолей в качестве их источника онкологи называют конкретную стволовую клетку.

Ещё менее разработанными остаются проблемы систематизации стволовых клеток беспозвоночных [21–23]. В связи с отсутствием чётких классификаторных признаков к числу стволовых клеток беспозвоночных стали относить множество клеток, ранее имевших собственные названия и выполнявших определённые функции в организме (например, археоциты губок, интерстициальные клетки книдарий, необласты турбеллярий).

Эмбриональные стволовые клетки

Наибольший интерес в практическом плане представляют собой эмбриональные стволовые клетки, которые являются источником формирования и развития любых клеток и тканей организма, и в этой связи служат биологической основой технологических решений в области клеточных технологий как для целей фундаментальной науки, так и для целей регенеративной медицины [4].

Основными свойствами эмбриональных стволовых клеток являются их плюрипотентность – способность дифференцироваться в различные виды соматических

клеток *in vivo* и *in vitro*, и неограниченный пролиферативный потенциал с сохранением исходного плюрипотентного фенотипа [4, 24–26]. Выделяют три типа эмбриональных стволовых клеток, которые к настоящему времени получены от многих млекопитающих (кролик, крыса, хомячок, норка, свинья, овца, крупный рогатый скот, различные представители приматов и др.), а также некоторых птиц:

- клетки эмбриобласта бластоцисты;
- клетки эмбриональных карцином (впервые полученные из теракарцином и состоящие из недифференцированных стволовых клеток и смеси дифференцированных клеток различных зародышевых слоёв);
- первичные половые клетки зародыша.

К настоящему времени экспериментально выявлены многие факторы, активизирующие цитодифференцировку эмбриональных стволовых клеток и позволяющие обеспечивать их дифференцировку в различные клеточные типы организма. Обнаружены и исследованы факторы, ингибирующие эти процессы.

Создание постоянных линий эмбриональных стволовых клеток, выделенных из бластоцисты человека [27], открыло перспективы создания больших количеств стволовых клеток, что является необходимым условием для трансплантаций стволовых клеток с целью терапии различных заболеваний. В первое десятилетие XXI в. было получено в лабораториях многих стран свыше 100 постоянных линий эмбриональных стволовых клеток [25]. В последующее десятилетие число исследований по созданию новых линий эмбриональных стволовых клеток увеличивается в геометрической прогрессии [24, 25]. К настоящему времени имеются серьёзные аргументы как за, так и против использования эмбриональных стволовых клеток в терапии различных заболеваний и повреждений структур организма [26, 28, 29].

Представления о стволовых клетках опухолей

J. Cohnheim [30] предложил концепцию стволовых опухолевых клеток. По существу он применил вполне сформированное к тому времени положение о стволовой клетке как родоначальнице гистогенеза (а наиболее разработанной в то время уже была концепция о стволовой кроветворной клетке) для объяснения морфогенезов опухолей. В конце XX – начале XXI в. число таких работ резко увеличилось [31–36].

Опубликованные в последние годы работы патоморфологов постулируют положение о том, что существует стволовая клетка практически для каждого вида опухоли, например, стволовые клетки глиальных опухолей [37]; стволовые опухолевые клетки рака молочной железы [3]; стволовые опухолевые клетки рака яичника [38]; стволовая клетка карциномы эндометрия [26]. Этим не ограничивается перечень опухолевых стволовых клеток, в литературе имеются указания и на ряд других стволовых клеток опухолей.

Стволовые опухолевые клетки представляют собой малочисленную субпопуляцию злокачественных клеток, которые инициируют рост опухоли, они ответственны за процесс метастазирования опухолей, развитие резистентности к химиотерапии и рецидивы заболевания [39, 40].

Сходство нормальных тканеспецифических стволовых клеток и стволовых клеток злокачественных опухолей позволяет предположить, что последние также характеризуются медленной пролиферацией [39, 41]. Однако данная гипотеза находится в противоречии с ключевой концепцией эволюции опухоли, в ходе которой отдельные клетки нормальной ткани (а впоследствии – отдельные клетки опухоли), характеризующиеся более интенсивным ростом и повышенной устойчивостью к неблагоприятным факторам (недостаток питательных веществ и кислорода), инициируют рост опухоли, метастазы и обуславливают резистентность к радиоактивному облучению и химиотерапии. Результаты последних исследований позволяют предположить, что раковые стволовые клетки способны к смене статуса активного деления на статус повышенной химиорезистентности (медленной пролиферации или полного отсутствия таковой) и обратно [39]. Данная точка зрения соответствует существованию медленно пролиферирующих и транзиторно-амплифицирующихся субпопуляций нормальных тканеспецифических стволовых клеток и, таким образом, служит ещё одним подтверждением схожести стволовых клеток рака и нормальных тканей.

Стволовые клетки в аспекте концепций классической гистологии

Широко дискутируется в литературе роль и значимость мезенхимных (мезенхимальных) стволовых клеток в процессах гистогенеза и регенерации [42–50]. Много работ посвящено вопросам ниш мезенхимальных стволовых клеток во взрослом организме. Так, D.E. Sims [51], В.В. Банин [52–54], Г.А. Арутюнян [55] полагают, что мезенхимальные мультипотентные стволовые клетки персистируют в организме взрослого в качестве пернициотов (адвентициальных клеток) или их аналогов. В подтверждение мультипотентности пернициотов приводятся сведения о том, что они экспрессируют маркеры, свойственные клеткам различных тканей (например, нейроглиальный протеогликан-2, гладкомышечный актин, десмин) [37].

Большой массив литературы по изучению различных видов клеток, в том числе и стволовых, с использованием иммуноцитохимических методов привёл к появлению представлений о том, что у клеток не близких по происхождению тканей имеются общие маркеры. Эти представления о близости ранее считавшихся не близкими структур, а также представления о переходах одних тканей в другие стали вступать в противоречия со сложившимися представлениями о тканях. В XX–XXI вв. в нашей стране вопросы развития представлений о классификации

тканей, вопросы изменчивости, устойчивости (стабильности) тканей остро обсуждались в большом количестве публикаций [56–63].

Основа всех существующих классификаций биологических объектов – стабильность, постоянство классифицируемых структур. На стабильности свойств биологических объектов основывались все существующие либо существовавшие анатомические, гистологические, ботанические и зоологические классификации, в том числе и те, которые основываются на молекулярно-биологических классификаторных признаках (подходах).

Классики отечественной и мировой гистологии (Р. Кёлликер, Ф. Лейдиг, А.А. Заварзин, Н.Г. Хлопин, В.П. Михайлов), много работавшие как с нормальными, так и с патологически изменёнными тканями, полагали, что существуют чётко определённые тканевые группы, переход между которыми невозможен. Однако к концу XX в. стали появляться работы, в которых авторы стали доказывать возможность перехода одних тканей в другие.

Одной из концепций, которая значительно расходится с концепцией стволовых клеток и с представлениями о стабильности тканей явилась созданная во второй половине XX в. концепция эпителиально-мезенхимального перехода [20, 64]. Так, ряд авторов утверждают, что в процессе эпителиально-мезенхимального перехода клетки приобретают свойства стволовых [19, 20]. Согласно классическим представлениям о свойствах стволовых клеток, конкретная стволовая клетка служит источником соответствующей ткани (либо тканевого дифферона). А если принять во внимание представления об эпителиально-мезенхимальном переходе (в частности, возможность возникновения стволовых клеток во время этого перехода), то тогда окажется, что исходная стволовая клетка (например, корнеальная стволовая клетка, источник эпителия роговицы) становится стволовой клеткой для фибробластического дифферона, так как согласно представлениям концепции эпителиально-мезенхимального перехода из эпителия роговицы могут образовываться кератоциты стромы роговицы (по существу, являющиеся фибробластами). Это мнение никак не согласуется с существующим в гистологии положением о стабильности тканей, а также с классическими представлениями о стволовых клетках. Ведь тотипотентными свойствами обладают только эмбриональные стволовые клетки. А корнеальные стволовые клетки не относятся к эмбриональным. Чем же тогда считать те стволовые клетки, которые, по мнению сторонников концепции эпителиально-мезенхимального перехода, образуются в случае этого перехода? Эмбриональными стволовыми клетками? Искусственными стволовыми клетками? Или для обозначения их нужна новая дефиниция?

В этой связи возникает ряд дискуссионных вопросов. Эпителиально-мезенхимальный переход и мезенхимально-эпителиальный переход – это реально существующие процессы в организме человека и животных,

или это только гипотеза, нуждающаяся в дальнейшем исследовании? Действительно ли во время эпителиально-мезенхимального перехода клетки приобретают все свойства стволовых клеток? Имеет ли место эпителиально-мезенхимальный переход в норме, либо он имеет место только при патологии?

Существуют ли чётко определённые тканевые группы, переход между которыми невозможен?

Хотя некоторые факты, полученные при исследовании стволовых клеток, вступают в противоречие с традиционными представлениями гистологии, вряд ли следует говорить о необходимости кардинальной ревизии основных концепций биологии тканей, к возможным пересмотрам устоявшихся концепций классической гистологии следует подходить осторожно.

Стволовые клетки и репаративные гистогенезы.

Появление и развитие клеточных технологий на основе применения стволовых клеток

Уже не одно десятилетие проводятся эксперименты по стимуляции с помощью стволовых клеток репаративной регенерации тканей. Появляются всё новые и новые работы, показывающие ранее неизвестные (либо малоизученные) свойства стволовых клеток. Очень много исследований, показывающих иммуномодулирующее действие стволовых клеток, а также их различные терапевтические эффекты [65–71].

Использование различных (преимущественно иммуноцитохимических) маркеров стволовых клеток позволили в практическом плане подойти к их идентификации. А успехи в совершенствовании методов культивирования клеток обеспечили возможность наращивать большие количества стволовых клеток для их практического использования, в частности для биопринтерной технологии.

На фоне коммерческой привлекательности клеточных технологий и недостаточной разработанности правовых основ всех манипуляций с эмбриональными стволовыми клетками их использование в клиниках широко распространено и нередко происходит без предварительных доклинических апробаций.

В многочисленных работах приводятся впечатляющие терапевтические эффекты в организме после введения стволовых клеток с целью терапии ряда заболеваний [2, 3, 5, 8, 50, 72–79]. В ряде случаев по прочтению этих публикаций создаётся впечатление о том, что все проблемы медицины можно решить на основе клеточных технологий, использующих стволовые клетки. Этот оптимизм далеко не всегда оправдан. Проблемы репаративной регенерации тканей и органов с использованием клеточных технологий оказались более сложными, чем ожидалось. И за последнее десятилетие в решении этих проблем особого прогресса не наблюдается. Очевидно, что, несмотря на то, что уже идентифицированы многие

сигнальные молекулы, контролирующие персистенцию, миграционный потенциал и дифференцировку стволовых клеток, полученных результатов пока явно недостаточно, чтобы преодолеть сложности, связанные с применением стволовых клеток. Успешным является пока что использование стволовых гемопоэтических клеток для лечения различных болезней крови и нарушений гемопоэза.

Вопросы перемещения стволовых клеток и вопросы их дифференцировки после трансплантации, вопросы роли и значимости трансплантированных клеток в процессах репаративных гистогенезов относятся к числу дискуссионных и требуют дальнейших исследований.

Весьма значимым является разработка фундаментальных основ и практического решения вопросов детекции перемещения трансплантированных стволовых клеток в организме [80, 81].

Следует при этом отметить, что о роли и значимости трансплантированных стволовых клеток, о их дифференцировке и функциональной активности в организме реципиента судят преимущественно по косвенным результатам. Работ, посвящённых мониторингу перемещений и трансформаций стволовых клеток в организме реципиента пока ещё мало. Например, Тимин Г.В. и соавт., 2017; Юдинцева Н.М. и соавт., 2017 [80, 81] предложили новый подход для получения информации о биораспределении стволовых клеток после их системного введения в организм, основанный на методе регистрации намагниченных наночастиц. Для использования данного метода клетки должны быть помечены наночастицами, обладающими собственным магнитным моментом, такими как магнитные наночастицы магнетита. Используя этот метод для изучения тропизма мезенхимных стволовых клеток к опухоли мозга (на экспериментальной модели глиомы у крыс) [80], Тимин Г.В. и соавт. показали значительное различие в накоплении магнитного сигнала в опухоли и в здоровых участках мозга крыс через день после внутривенного введения мезенхимных стволовых клеток. При этом присутствие мезенхимных стволовых клеток в опухоли было подтверждено и гистологическими методами. Сходные результаты получили Н.М. Юдинцева и соавт. [81] – при использовании в качестве маркеров суперпарамагнитные наночастицы оксида железа проследили перемещение мезенхимных клеток костного мозга кролика, введённых в организм с целью восстановления повреждённых мочевого пузыря.

Имеется много работ, показывающих генетические и эпигенетические изменения стволовых клеток под воздействием различных факторов, в том числе и при культивировании стволовых клеток [64, 82–87]. Так, по данным Н.П. Бочкова и соавт. [82], доля аномальных клеток в некоторых культурах составляет 80–90%. Вероятность появления аномальных клеток может повышаться как при возникновении мутаций в культуре *de novo*, так и в результате позитивной селекции существующих в организме клеток, которые обладают более высокой скоростью размножения

в культуральных условиях. В этой связи исключительно важными являются вопросы обеспечения безопасности клеточной терапии путём цитогенетического контроля стволовых клеток, а также вопросы сравнительного анализа результатов использования стволовых клеток в разных НИИ и клиниках, в первую очередь вопросы стандартизации различных стволовых клеток человека (прежде всего эмбриональных стволовых клеток) в связи с перспективами их возможного использования в клинической (медицинской и фармацевтической) практике [1, 2, 5, 24, 82]. Необходима организация общенационального регистра пациентов, леченных стволовыми клетками [82].

Таким образом, на рубеже XX–XXI вв. современная медицина получила уникальные возможности, основанные на использовании регенеративного потенциала тканей и органов человека. Это стало основой для нового направления – регенеративной медицины, которая открывает обнадеживающие перспективы лечения больных с тяжёлыми и даже неизлечимыми в настоящее время заболеваниями. Целью регенеративной медицины является структурно-функциональное восстановление повреждённых тканей с помощью клеточных популяций, вводимых в организм отдельно или совместно с биокаркасами. Появление этой отрасли было предопределено в области эмбриологии и клеточной биологии, в частности – культивирование стволовых клеток и формирование из них тканеинженерных конструкций и экспериментальных искусственных органов [1, 2, 4].

В регенеративной медицине наиболее распространёнными являются препараты на основе клеток человека, которые в России получили название «биомедицинские клеточные продукты (БМКП)» (в трактовке Федерального закона № 183-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах»). Данный закон принят Государственной Думой 8 июня 2016 г., одобрен Советом Федерации 15 июня 2016 г., подписан Президентом Российской Федерации 23 июня 2016 г. и вступил в силу с 1 января 2017 г. (часть 2 и пункт 2 части 5 статьи 35 вступили в силу с 1 января 2018 г.).

К настоящему времени успешно проведены доклинические испытания безопасности и эффективности БМКП на основе мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани для стимуляции ангиогенеза при ишемии нижних

конечностей стимуляции регенерации периферических нервов. БМКП на основе мезенхимальных стволовых клеток используются для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Проводятся исследования иммуномодулирующих свойств БМКП. Вместе с тем надо подчеркнуть, что все работы, касающиеся использования различных стволовых клеток в терапевтических целях, находятся ещё только в начале пути (на доклинических стадиях), многие оптимистические выводы о позитивных терапевтических эффектах впоследствии не подтверждаются.

Несмотря на то что литература, посвящённая стволовым клеткам и разработанным на их основе клеточным технологиям, обширна, в настоящее время вопросам клеточных технологий на основе стволовых клеток в программе подготовки врачей уделяется недостаточно внимания. Целесообразно включить в программы подготовки врачей дисциплину, посвящённую современным вопросам клеточной биологии в аспекте корректирующих биотехнологий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

Источник финансирования. Публикация статьи осуществлена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Funding source. This publication was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. All authors confirm the compliance of their authorship, according to international ICMJE criteria (all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дыгай А.М., Семченко В.В., Лебедев И.Н., и др. Регенеративная биология и медицина. Кн. 3. Клеточные технологии в клинической медицине. Москва, Омск, Томск, Ханты-Мансийск: Омская областная типография, 2017. 774 с
2. Ерениев С.И., Степанов С.С., Дыгай А.М., и др. Регенеративная биология и медицина. Кн. 2. Клеточные технологии в терапии болезней нервной системы. Ред. Ярыгин К.Н., Семченко В.В., Ярыгин В.Н. Екатеринбург, Москва, Омск, Томск, Ханты-Мансийск: Омская областная типография, 2015. 360 с.
3. Зорин В.Л., Зорина А.И., Пулин А.А., Копнин П.Б., Ерёмин И.И. Перспективы использования клеток, обладающих миеогенным

потенциалом в лечении заболеваний скелетных мышц: обзор исследований. Ч. 1. Сателлитные клетки // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2015. Т. 59, № 2. С. 88–98.

4. Никольский Н.Н., Габай И.А. Эмбриональные стволовые клетки человека. Проблемы и перспективы // Цитология. 2007. Т. 49, № 7. С. 529–537.

5. Семченко В.В., Ерениев С.И., Степанов С.С., и др. Регенеративная биология и медицина. Кн. 1. Генные технологии и клонирование. Омск, Москва, Томск: Омская областная типография. 2012. 296 с.

6. Стадников А.А., Шевлюк Н.Н. Стволовые клетки и репаративная регенерация в постнатальном онтогенезе млекопитающих // *Морфология*. 2006. Т. 130, № 6. С. 84–88.
7. Danisovic L., Oravcova L., Krajcivova L., et al. Effect of longterm culture on the biological and morphological characteristics of human adipose tissue-derived stem cells // *J. Physiol. Pharmacol.* 2017. Vol. 68, № 1. P. 149–158.
8. Glenn J.D., Whartenby T.A. Mesenchymal stem cells: Emerging mechanisms of immunomodulation and therapy // *World J. Stem Cells*. 2014. Vol. 6, № 5. P. 526–539. doi: 10.4252/wjsc.v6.i5.526
9. Paniker M., Rao M. Stem cells and neurogenesis // *Stem cell biology*. New York: Cold Spring Harbor Lab. Press. 2001. P. 399–438.
10. Vogel H., Niewisch H., Mاتيoli G. Stochastic development of stem cells // *J. Theor. Biol.* 1969. Vol. 22, № 2. P. 249–270.
11. Воротеляк Е.А., Васильев А.В., Терских В.В. Проблема дефиниции стволовой клетки // *Цитология*. 2019. Т. 61, № 1. С. 3–15.
12. Terminologia Histologica. Международные термины по цитологии и гистологии человека с официальным списком русских эквивалентов. Под редакцией чл.-корр. РАМН В.В.Банина и проф. В.Л.Быкова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 272 с.
13. Terminologia Embryologica. Международные термины по эмбриологии человека с официальным списком русских эквивалентов. Под редакцией акад. РАН Л.Л.Колесникова, проф. Н.Н.Шевлюка, проф. Л.М.Ерофеевой. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. 422 с.
14. Бородина А.В., Грюкова А.А., Шатрова А.Н., Бутова Е.Б., Никольский Н.Н., Дерябин П.И. Распространение преждевременного старения в популяции эндометриальных стволовых клеток человека // *Цитология*. 2017. Т. 59, № 11. С. 748.
15. Zhang Y., Lin X., Dai Y., et al. Endometrial stem cells repair injured endometrium and induce angiogenesis via akt and Erk pathways // *Reproduction*. 2016. Vol. 152, № 5. P. 389–402. doi: 10.1530/REP-16-0286
16. Демуря С.А., Коган Е.А., Пауков В.С. Морфология и молекулярные основы повреждения ниш стволовых клеток респираторного ациноса при идиопатических интерстициальных пневмониях // *Архив патологии*. 2014. Т. 76, № 6. С. 28–36. doi: 10.17116/patol201476628-36
17. Докшин П.М., Малашичева А.Б. Активация репаративных свойств стволовых клеток сердца при остром инфаркте миокарда // *Цитология*. 2017. Т. 59, № 11. С. 758–759.
18. Maruyama T., Masuda M., Ono M., Kajitani T., Yoshimura G. Human uterine stem/progenitor cells: their possible role in uterine physiology and pathology // *Reproduction*. 2010. Vol. 140, № 1. P. 11–22. doi: 10.1530/REP-09-0438
19. Мнихович М.В. Морфологические и ультраструктурные особенности эпителиально-мезенхимальной трансформации при раке молочной железы // *Вестник авиценны*. 2013. № 2. С. 39–45.
20. Hashimoto N., Phan S.H., Imaizumi K., et al. Endothelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2010. Vol. 43, № 2. P. 161–172. doi: 10.1165/rcmb.2009-0031OC
21. Исаева В.В., Ахмадиева А.В., Александрова Я.Н., Шукалюк А.И. Морфофункциональная организация стволовых резервных клеток, обеспечивающих бесполое и половое размножение беспозвоночных животных // *Онтогенез*. 2009. Т. 40, № 2. С. 83–96.
22. Скавуляк А.Н., Крещенко Н.Д., Емаков А.Н. Регуляция суточной митотической активности стволовых клеток у планарий // *Цитология*. 2017. Т. 59, № 11. С. 788–789.
23. Peter R., Ladurner P., Rieger R.M. The role of stem cell strategies in coping with environmental stress and choosing between alternative reproductive modes: turbellaria rely on a single cell type to maintain individual life and propagate species // *Matine Ecol.* 2001. Vol. 22, № 1–2. P. 39–51.
24. Кожухарова И.В., Фридлянская И.И., Ковалёва З.В., и др. Новые линии эмбриональных стволовых клеток человека C612 и C910 // *Цитология*. 2009. Т. 51, № 7. С. 551–557.
25. Крылова Т.А., Кольцова А.М., Зенин В.В., и др. Характеристики и специфические особенности новых линий эмбриональных стволовых клеток человека // *Цитология*. 2009. Т. 51, № 7. С. 565–575.
26. Golos T.G., Glacoumopoulos M., Gartuwaile M.A. Embryonic stem cells as models of throphoblast differentiation: progress, opportunities and limitations // *Reproduction*. 2010. Vol. 140 № 1. P. 3–9. doi: 10.1530/REP-09-0544
27. Thomson J.A., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S.S., et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts // *Science*. 1998. Vol. 282, № 5391. P. 1145–1147.
28. Baker E.C., Harrison N.J., Maltby E., et al. Adaptation of culture of human embryonic stem cells and ontogenesis in vivo // *Nature Biotechnology*. 2007. Vol. 25. № 2. P. 206–215. doi: 10.1038/nbt1285
29. Pfeffer P.L., Pearton D.J. Trophoblasts development // *Reproduction*. 2012. Vol. 143. № 3. P. 231–246. doi: 10.1530/REP-11-0374
30. Cohnheim J. Congenitales, quergestreiftes Muskelsarkom der Nieren // *Archiv fur pathologische Anatomie und Physiologie und fur klinische Medizin*. 1975. Bd. 65, № 1. S. 64–69.
31. Иванов А.А., Попова О.П., Кузнецова А.В., Данилова Т.И. Стволовые опухолевые клетки при раке молочной железы // *Архив патологии*. 2015. Т. 77, № 5. С. 64–67. doi: 10.17116/patol201577564-67
32. Москалёва Е.Ю., Жорова Е.С., Семочкина Ю.П., и др. Характеристика опухолей, развившихся у мышей после введения сингенных облучённых мезенхимных стволовых клеток костного мозга // *Цитология*. 2017. Т. 59, № 4. С. 271–278.
33. Hubbard S.A., Gargett C.E. A cancer stem cell origin for human endometrial carcinoma? // *Reproduction*. 2010. Vol. 140, № 1. P. 11–22. doi: 10.1530/REP-09-0411
34. Nowell P.C. The clonal evolution of tumor cell populations // *Science*. 1976. Vol. 194, № 4260. P. 23–28. doi: 10.1126/science.959840
35. Perou S.M., Sorlie T., Eisen M.B., et al. Molecular portraits of human breast tumours // *Nature*. 2000. Vol. 406, № 6797. P. 747–752. doi: 10.1038/35021093
36. Yu B., Cu T., Zhang X., Yu X., Kong W. Sphere formation assay is not an effective method for cancer stem cell derivation and characterization from the Caco-2 colotectal cell line // *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 2014. № 9. P. 82–88. doi: 10.2174/1574888x09666131217114927
37. Борисов К.Е., Сакаева Д.Д. Стволовые клетки глиальных опухолей головного мозга // *Архив патологии*. 2013. Т. 75, № 2. С. 43–52.
38. Garson K., Vanderhyden B.C. Epithelial ovarian cancer stem cells: underlying complexity of a simple paradigm // *Reproduction*. 2015. Vol. 149, № 2. P. 59–70. doi: 10.1530/REP-14-0234
39. Дош Д., Харазова А.Д., Кофман А.В. Медленная пролиферация клеток злокачественных опухолей: признак стволовых клеток или реакция на неблагоприятные факторы // *Цитология*. 2017. Т. 59, № 7. С. 459–461.
40. Мингалеева Р.Н., Мифтахова Р.Р., Ризванов А.А. Стволовые опухолевые клетки: 20 лет позади // *Гены и клетки*. 2015. Т. 10, № 2. С. 11–15.

41. Boral D., Nie D. Cancer stem cells and niche microenvironments // *Front Biosci.* 2012. № 4. P. 2502–2514. doi: 10.2741/e561
42. Кузнецова Д.С., Проданец Н.Н., Родимова С.А., и др. Роль подсаженных МСК в регенерации костной ткани // *Морфология.* 2018. Т. 153, № 3. С. 156–157.
43. Тепляшин А.С., Коржилова С.В., Шарифуллина С.З., и др. Характеристика мезенхимных стволовых клеток человека, выделенных из костного мозга и жировой ткани // *Цитология.* 2005. Т. 47, № 2. С. 130–135.
44. Dominici M., Le Blanc V., Mueller I.I., et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement // *Cytotherapy.* 2006. Vol. 8, № 4. P. 315–317. doi:10.1080/14653240600855905
45. Introna M., Rambaldi A. Mesenchymal stromal cells for prevention and treatment of graft-versus-host disease: successus and hurdles // *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2015. Vol. 20, № 1. P. 72–78. doi: 10.1097/MOT.000000000000158
46. Jacono E., Brunori L., Pirrone A., et al. Isolation, characterization and differentiation of mesenchymal stem cells from amniotic fluid, umbilical cord blood and wharton's jelly in the horse // *Reproduction.* 2012. Vol. 143, № 4. P. 455–468. doi: 10.1530/REP-10-0408
47. Li N., Feugier P., Serrurier B., et al. Human mesenchymal stem cells improve ex vivo expansion of adult human CD34+ peripheral blood progenitor cells and decrease their allostimulatory capacity // *Exp. Hematol.* 2007. Vol. 35, № 3. P. 507–515. doi: 10.1016/j.exphem.2006.10.015
48. Rafei M., Birman E., Former K., Galipeau J. Allogeneic mesenchymal stem cells for transment of experimental autoimmune encephalomyelitis // *Mol. Ther.* 2009. Vol. 17, № 10. P. 1799–1803. doi: 10.1038/mt.2009.157
49. Ren G., Zhang L., Zhang X., et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concepted action of chemokines and nitric oxide // *Cell stem cell.* 2008. Vol. 2, № 2. P. 141–150. doi: 10.1016/j.stem.2007.11.014
50. Zuc P.A., Zhu M., Mizino H., et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies // *Tissue Eng.* 2001. № 7. P. 211–218. doi: 10.1089/107632701300062859
51. Sims D.E. Diversity within pericytes // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2000. Vol. 27, № 10. P. 842–846. doi: 10.1046/j.1440-1681.2000.03343.x
52. Банин В.В. Роль перicyтов в гистогенезе // *Морфология.* 2014. Т. 145, № 3. С. 29.
53. Банин В.В. Мезенхима в организме взрослого // *Морфология.* 2018. Т. 153, № 3. С. 34.
54. Банин В.В., Арутюнян Г.А. Перicyты как полипотентный источник стволовых клеток взрослого // *Морфология.* 2019. Т. 155, № 2. С. 32–33.
55. Арутюнян Г.А. Мобилизация перicyтов при репаративном ангиогенезе // *Морфология.* 2018. Т. 153, № 3. С. 23–24.
56. Базитов А.А. Принципы определения и классификации тканей // *Арх. Анат.* 1982. Т. 82, № 6. С. 92–100.
57. Клишов А.А. Историко-гносеологический анализ понятия «ткань» // *Арх. анат.* 1982. Т. 83, № 7. С. 74–93.
58. Кочетов Н.Н. Диффероны, клеточные популяции и тканевой уровень в иерархии систем организма // *Арх. анат.* 1991. Т. 101, № 7. С. 88–92.
59. Михайлов В.П. Эволюционная гистология // Бирюков Д.А., Михайлов В.П. Эволюционно-морфологические и физиологические основы развития советской медицины. Л.: Медицина. Ленинградское отделение. 1967. С. 9–68.
60. Михайлов В.П. Генетическая система тканей и их иерархическая таксономия // *Тканевая биология.* Тарту: Тартуский гос. ун-т. 1980. С. 3–14.
61. Хлопин Н.Г. Морфофизиологические классификации и генетическая система тканевых структур // *Успехи соврем. биологии.* 1943. Т. 16, № 3. С. 267–294.
62. Шевлюк Н.Н., Стадников А.А. Представления о тканях. История и современность // *Морфология.* 2014. Т. 145, № 2. С. 74–78.
63. Шевлюк Н.Н., Стадников А.А. Взаимодействие про- и эукариот и проблемы биологии тканей // *Морфология.* 2015. Т. 148, № 5. С. 7–13.
64. Hosoyama T., Mc Givern J.V., Van Dyke J.M., Ebert A.D., Suzuki M. Derivation of myogenic progenitors directly from human pluripotent stem cells a sphere-based culture // *Stem Cells Transl. Med.* 2014. № 3. P. 564–574. doi: 10.5966/sctm.2013-0143
65. Маянская И.В., Гоганова А.Ю., Толкачёва Н.И., Ашкинази И.В., Маянский А.Н. Иммуносупрессивное действие мезенхимальных стволовых (стромальных) клеток // *Иммунология.* 2013. Т. 34, № 2. С. 122–128.
66. Петрова Е.С., Исаева С.М. Нейральные стволовые/прогениторные клетки стимулируют репаративные процесс в повреждённом нерве крысы // *Цитология.* 2017. Т. 59, № 11. С. 780–781.
67. Цебоева А.А., Бибаева Л.В., Ефимов К.Ф., Дзахова Г.А. Применение клеточных трансплантатов в лечении травмы спинного мозга в эксперименте // *Морфология.* 2018. Т. 153, № 3. С. 298–299.
68. Цыб А.Ф., Петров В.Н., Конопляникова А.Г., и др. Ингибирующее действие in vitro мезенхимальных стволовых клеток на зимозаниндуцируемую продукцию активных форм кислорода макрофагами // *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2008. № 3. С. 171–177.
69. Molina E.R., Smith B.T., Shah S.A., Shin H., Mikos A.G. Immunomodulatory properties of stem cells and bioactive molecules for tissue engineering // *J. Control. Release.* 2015. Vol. 219, № 1. P. 107–118. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.08.038
70. Raffaghello L., Bianchi G., Bertolotto M., et al. Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis: a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche // *Stem Cells.* 2008. Vol. 26, № 1. P. 151–162. doi: 10.1634/stemcells.2007-0416
71. Wang M., Yang Y., Yang D. Umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in vitro // *Immunology.* 2009. Vol. 126, № 2. P. 220–232. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.02891.x
72. Дыгай А.М., Скурихин Е.Г. Стволовая клетка. Новые подходы в терапии дегенеративных заболеваний // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2012. Т. 56, № 2. С. 3–3.
73. Мануилова Е.С., Гривенников И.А. Эмбриональные стволовые клетки. Достижения и перспективы // В кн. *Биология стволовых клеток и клеточные технологии.* Под ред. М.А.Пальцева. Т.1. Гл. 7. М.: ОАО «Изд-во «Медицина», Изд-во «Шико». 2009. С. 141–171.
74. Соколова И.Б., Полицев Д.Г. Эффективность применения мезенхимных стволовых клеток для улучшения микроциркуляции в коре головного мозга спонтанно гипертензивных крыс // *Цитология.* 2017. Т. 59, № 4. С. 279–284.
75. Чельшев Ю.А. Спинальный мозг: травматическое повреждение и терапевтические мишени. Актовая речь. 14 мая 2019 г. Казань: Казанский ГМУ, 2019. 28 с.
76. Ankrum J., Karp J.M. Mesenchymal stem cell therapy: two steps

forward, one step back // *Trends Mol. Med.* 2010. Vol. 16, № 5. P. 203–209. doi: 10.1016/j.molmed.2010.02.005

77. Sensebe L., Krampfer M., Schrezenmeier H., Bourin P., Gior-dano R. Mesenchymal stem cells for clinical application // *Vox Sang.* 2010. Vol. 98, № 1. P. 93–107. doi: 10.1111/j.1423-0410.2009.01227.x

78. Sharma R.R., Pollock K., Hubel A., McKenna D. Mesenchymal stem or stromal cells: a review of clinical applications and manufacturing practices // *Transfusion.* 2014. Vol. 54, № 5. P. 1418–1437.

79. Sivanathan K.M., Gronthos S., Rojas-Canales D., Thierry B., Coates P.T. Interferon-gamma modification of mesenchymal stem cells: implications of autologous and allogeneic mesenchymal stem cell therapy in allotransplantation // *Stem Cell Rev.* 2014. Vol. 10, № 3. P. 351–375. doi: 10.1007/s12015-014-9495-2

80. Тимин Г.В., Рыжов В.А., Николаев Б.П., и др. Разработка нового метода детектирования системно вводимых стволовых клеток в организме // *Цитология.* 2017. Т. 59, № 11. С. 796–797.

81. Юдинцева Н.М., Нащекина Ю.А., Боголюбова И.О., и др.. Оценка влияния наночастиц на свойства мезенхимных клеток костного мозга в условиях *in vitro* и их визуализация в условиях *in vitro* и *in vivo* // *Гены и клетки.* 2017. Т. 12, № 3. С. 275.

82. Бочков Н.П., Воронина Е.С., Катосова Л.Д., и др. Генетическая безопасность клеточной терапии // *Вестник Российской АМН.* 2011. № 9. С. 5–10.

REFERENCES

1. Dygaj AM, Semchenko VV, Lebedev IN, et al. Regenerative biology and medicine. Kn. 3. Kletochnye tekhnologii v klinicheskoy medicine. Moskva, Omsk, Tomsk, Hanty-Mansijsk: Omskaya oblastnaya tipografiya, 2017. 774 p. (In Russ).

2. Ereniev SI, Stepanov SS, Dygaj AM, et al. Regenerative biology and medicine. Kn. 2. Kletochnye tekhnologii v terapii boleznej nervnoj sistemy. Red. Yarygin KN, Semchenko VV, Yarygin VN. Ekaterinburg, Moskva, Omsk, Tomsk, Hanty-Mansijsk: Omskaya oblastnaya tipografiya, 2015. 360 p. (In Russ).

3. Zorin VL, Zorina AI, Pulin AA, et al. Prospects for the use of cells with mutagenic potential in the treatment of skeletal muscle diseases: review of studies. Part 1. Satellite cells. *Patologicheskaja fiziologija i eksperimentalnaja terapija.* 2015;59(2):88–98. (In Russ).

4. Nikolskiy NN, Gabay IA. Human embryonic stem cells. Challenges and prospects. *Tsitologija.* 2007;49(7):529–537. (In Russ).

5. Semchenko VV, Ereniev SI, Stepanov SS, et al. Regenerative biology and medicine. Kn. 1. Gennye tekhnologii i klonirovanie. Omsk, Moskva, Tomsk: Omskaya oblastnaya tipografiya. 2012. 296 p. (In Russ).

6. Stadnikov AA, Shevliuk NN. Stem cells and reparative regeneration in mammalian postnatal ontogenesis. *Morfologija.* 2006;130(6):84–88. (In Russ).

7. Danisovic L, Oravcova L, Krajcova L, et al. Effect of longterm culture on the biological and morphological characteristics of human adipose tissue-derived stem cells. *J. Physiol. Pharmacol.* 2017;68(1):149–158.

8. Glenn JD, Whartenby TA. Mesenchymal stem cells: Emerging mechanisms of immunomodulation and therapy. *World J. Stem Cells.* 2014;6(5):526–539. doi: 10.4252/wjsc.v6.i5.526

9. Paniker M, Rao M. Stem cells and neurogenesis. *Stem cell biology.* New York: Cold Spring Harbor Lab. Press. 2001;399–438.

10. Vogel H, Niewisch H, Matioli G. Stochastic development of stem cells. *J. Theor. Biol.* 1969;22(2):249–270.

83. Михеева Н.Ф., Бутылин П.А., Зарицкий А.Ю., Попов Б.В. Снижение пролиферативной активности мезенхимных стволовых клеток человека в ходе долгосрочного культивирования не сопряжено с изменением их миграционных свойств // *Цитология.* 2017. Т. 59, № 12. С. 836–845.

84. Петинати Н.А., Капранов Н.М., Бигильдеев А.Е., и др. Изменение свойств мультипотентных мезенхимных стромальных клеток под действием интерферон-гамма // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2017. Т. 163, № 2. С. 194–199.

85. Ратушный А.Ю., Буравкова Л.Б. Секреторный фенотип мезенхимных стромальных клеток при репликативном старении и в условиях стресса // *Цитология.* 2017. Т. 59, № 11. С. 783–784.

86. Савченкова И.П., Савченкова Е.А., Гулюкин М.И. Изменение мультипотентных мезенхимных стромальных клеток, выделенных из подкожно-жировой ткани человека, в результате длительного культивирования // *Цитология.* 2017. Т. 59, № 5. С. 307–314.

87. Van Zant G., Holland B.P., Eldridge P.W., Chen J.J. Genotype-restricted growth and aging pattern in hematopoietic stem cell population of allophenic mice // *J. Exp. Med.* 1990. Vol. 17, № 5. P. 1547–1566. doi: 10.1084/jem.171.5.1547

11. Vorotelyak EA, Vasil'ev AV, Terskih VV. The problem of the definition of stem cell. *Tsitologija.* 2019;61(1):3–15. (In Russ).

12. Terminologia Histologica. International terms on human Cytology and histology with an official list of Russian equivalents. Edited by CHL.-Corr. RAMS VV Banin, and Professor VL Bykov. M.: GEOTAR-Media. 2009. 272 p. (In Russ).

13. Terminologia Embryologica. International terms on human embryology with the official list of Russian equivalents. Edited by Acad. RAS LL Kolesnikov, Professor NN Chauluka, Professor LM Erofeeva. M.: GEOTAR-Media. 2014. 422 p. (In Russ).

14. Borodina AV, Gryukova AA, Shatrova AN, et al. The spread of premature aging in human endometrial stem cell populations. *Tsitologija.* 2017;59(11):748. (In Russ).

15. Zhang Y, Lin X, Dai Y, et al. Endometrial stem cells repair injured endometrium and induce angiogenesis via akt and Erk pathways. *Reproduction.* 2016;152(5):389–402. doi: 10.1530/REP-16-0286

16. Demura SA, Kogan EA, Paukov VS. Morphology and molecular basis of respiratory acinus stem cell niche damage in idiopathic interstitial pneumonia. *Arkhiv patologii.* 2014;76(6):28–36. (In Russ). doi: 10.17116/patol201476628-36

17. Dokshin PM, Malashicheva AB. The activation of the reparative properties of stem cells of the heart in acute myocardial infarction. *Tsitologija.* 2017;59(11):758–759. (In Russ).

18. Maruyama T, Masuda M, Ono M, Kajitani T, Yoshimura G. Human uterine stem/progenitor cells: their possible role in uterine physiology and pathology. *Reproduction.* 2010;140(1):11–22. doi: 10.1530/REP-09-0438

19. Mnihovich MV. Morphological and ultrastructural features of epithelial-mesenchymal transformation in breast cancer. *Vestnik Avicenny.* 2013;2:39–45. (In Russ).

20. Hashimoto N, Phan SH, Imaizumi K, et al. Endothelial-mesenchymal transition in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2010;43(2):161–172. doi: 10.1165/rcmb.2009-0031OC

21. Isayeva VV, Akhmediyeva AV, Aleksandrova YaN, Shukalyuk AI. Morphofunctional organization of stem reserve cells providing asexual and sexual reproduction of invertebrates. *Ontogenez*. 2009;40(2):83–96. (In Russ).
22. Skavuliak AN, Kreshchenko ND, Emakov AN. Regulation of daily mitotic activity of stem cells in planaria. *Tsitologiya*. 2017;59(11):788–789. (In Russ).
23. Peter R, Ladurner P, Rieger RM. The role of stem cell strategies in coping with environmental stress and choosing between alternative reproductive modes: turbellaria rely on a single cell type to maintain individual life and propagate species. *Matine Ecol*. 2001;22(1–2):39–51.
24. Kozhukharova IV, Fridlyanskaya II, Kovaleva ZV, et al. New human embryonic stem cell lines C612 and C910. *Tsitologiya*. 2009;51(7):551–557. (In Russ).
25. Krylova TA, Koltsova AM, Zenin VV, et al. Characteristics and specific features of new lines of human embryonic stem cells. *Tsitologiya*. 2009;(7):565–575. (In Russ).
26. Golos TG, Glacoumopoulos M, Gartuwaile MA. Embryonic stem cells as models of trophoblast differentiation: progress, opportunities and limitations. *Reproduction*. 2010;140(1):3–9. doi: 10.1530/REP-09-0544
27. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282(5391):1145–1147.
28. Baker EC, Harrison NJ, Maltby E, et al. Adaptation of culture of human embryonic stem cells and ontogenesis in vivo. *Nature Biotechnology*. 2007;25(2):206–215. doi: 10.1038/nbt1285
29. Pfeffer PL, Pearton DJ. Trophoblasts development. *Reproduction*. 2012;143(3):231–246. doi: 10.1530/REP-11-0374
30. Cohnheim J. Congenitales, quergestreiftes Muskelsarkom der Nieren. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*. 1975. Bd. 65;1:64–69.
31. Ivanov AA, Popova OP, Kuznetsova AV, Danilova TI. Stem tumor cells in breast cancer. *Arkhiv patologii*. 2015;77(5):64–67. (In Russ). doi: 10.17116/patol201577564-67
32. Moskaleva EYu, Zhorova ES, Semochkina YuP, et al. Characteristics of tumors that developed in mice after the introduction of syngenic irradiated bone marrow mesenchymal stem cells. *Tsitologiya*. 2017;59(4):271–278. (In Russ).
33. Hubbard SA, Gargett CE. A cancer stem cell origin for human endometrial carcinoma? *Reproduction*. 2010;140(1):11–22. doi: 10.1530/REP-09-0411
34. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science*. 1976;194(4260):23–28. doi: 10.1126/science.959840
35. Perou SM, Sorlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747–752. doi: 10.1038/35021093
36. Yu B, Cu T, Zhang X, Yu X, Kong W. Sphere formation assay is not an effective method for cancer stem cell derivation and characterization from the Caco-2 colonic cell line. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 2014(9):82–88. doi: 10.2174/1574888x09666131217114927
37. Borisov KE, Sakayeva DD. Stem cells of glial brain tumors. *Arkhiv patologii*. 2013;75(2):43–52. (In Russ).
38. Garson K, Vanderhyden BC. Epithelial ovarian cancer stem cells: underlying complexity of a simple paradigm. *Reproduction*. 2015;149(2):59–70. doi: 10.1530/REP-14-0234
39. Dosh D, Kharazova AD, Kofman AV. Slow proliferation of malignant tumor cells: a sign of stem cells or a reaction to adverse factors. *Tsitologiya*. 2017;59(7):459–461. (In Russ).
40. Mingaleeva RN, Miftahova RR, Rizvanov AA. Stem tumor cells: 20 years behind. *Geny i kletki*. 2015;10(2):11–15. (In Russ).
41. Boral D, Nie D. Cancer stem cells and niche microenvironments. *Front Biosci*. 2012;4:2502–2514. doi: 10.2741/e561
42. Kuznetsova DS, Prodanets NN, Rodimova SA, et al. The role of transplanted MSCS in bone regeneration. *Morfologiya*. 2018;153(3):156–157. (In Russ).
43. Teplishin AS, Korzhikova SV, Sharifullina SZ, et al. Characteristics of human mesenchymal stem cells isolated from bone marrow and adipose tissue. *Tsitologiya*. 47(2):130–135. (In Russ).
44. Dominici M, Le Blanc V, Mueller II, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315–317. doi:10.1080/14653240600855905
45. Introna M, Rambaldi A. Mesenchymal stromal cells for prevention and treatment of graft-versus-host disease: successus and hurdles. *Curr. Opin. Organ Transplant*. 2015;20(1):72–78. doi: 10.1097/MOT.000000000000158
46. Jacono E, Brunori L, Pirrone A, et al. Isolation, characterization and differentiation of mesenchymal stem cells from amniotic fluid, umbilical cord blood and wharton's jelly in the horse. *Reproduction*. 2012;143(4):455–468. doi: 10.1530/REP-10-0408
47. Li N, Feugier P, Serrurier B, et al. Human mesenchymal stem cells improve ex vivo expansion of adult human CD34+ peripheral blood progenitor cells and decrease their allostimulatory capacity. *Exp. Hematol*. 2007;35(3):507–515. doi: 10.1016/j.exphem.2006.10.015
48. Rafei M, Birman E, Former K, Galipeau J. Allogeneic mesenchymal stem cells for treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mol. Ther.* 2009;17(10):1799–1803. doi: 10.1038/mt.2009.157
49. Ren G, Zhang L, Zhang X, et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell stem cell*. 2008;2(2):141–150. doi: 10.1016/j.stem.2007.11.014
50. Zuc PA, Zhu M, Mizino H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001;7:211–218. doi: 10.1089/107632701300062859
51. Sims DE. Diversity within pericytes. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2000;27(10):842–846. doi: 10.1046/j.1440-1681.2000.03343.x
52. Banin VV. The role of pericytes in histogenesis. *Morfologiya*. 2014;145(3):29. (In Russ).
53. Banin VV. The mesenchyme in the adult organism. *Morfologiya*. 2018;153(3):34. (In Russ).
54. Banin VV, Arutyunyan GA. Pericytes as a polypotent source of adult stem cells. *Morfologiya*. 2019;155(2):32–33. (In Russ).
55. Arutyunyan GA. Mobilization of pericytes in reparative angiogenesis. *Morfologiya*. 2018;153(3):23–24. (In Russ).
56. Bazitov AA. The principles of definition and classification of tissues. *Arkh. Anat.* 1982;82(6):92–100. (In Russ).
57. Klishov AA. Historical and epistemological analysis of the concept of «tissue». *Arkh. Anat.* 1982;83(7):74–93. (In Russ).
58. Kochetov NN. Differeny, cell population and tissue level in the hierarchy of the body systems. *Arkh. anat.* 1991;101(7):88–92. (In Russ).

59. Mikhaylov VP. Evolutionary histology. Biryukov DA, Mikhaylov VP. Evolutionary-morphological and physiological bases of development of the Soviet medicine. L.: Medicina. Leningradskoe otdelenie. 1967;9–68. (In Russ).
60. Mikhaylov VP. Genetic system of tissues and their hierarchical taxonomy. Tkanevaia biologiya. Tartu: Tartuskii gos. un-t. 1980;3–14. (In Russ).
61. Khlopin NG. Morphophysiological classification and genetic system of tissue structures. *Uspekhi sovrem. Biologii*. 1943;16(3):267–294. (In Russ).
62. Shevliuk NN, Stadnikov AA. The concept of tissues. History and present. *Morfologiya*. 2014;145(2):74–78. (In Russ).
63. Shevliuk NN., Stadnikov AA. Interaction of Pro-and eukaryotes and tissue biology problems. *Morfologiya*. 2015;148(5):7–13. (In Russ).
64. Hosoyama T, Mc Givern JV, Van Dyke JM, Ebert AD, Suzuki M. Derivation of myogenic progenitors directly from human pluripotent stem cells a sphere-based culture. *Stem Cells Transl. Med*. 2014(3):564–574. doi: 10.5966/sctm.2013-0143
65. Mayanskaya IV, Goganova AYU, Tolkacheva NI, et al. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem (stromal) cells. *Immunologiya*. 2013;34(2):122–128. (In Russ).
66. Petrova ES, Isaeva SM. Neural stem / progenitor cells stimulate reparative processes in damaged rat nerve. *Tsitologiya*. 2017;59(11):780–781. (In Russ).
67. Tceboeva AA, Bibaeva LV, Efimov KF, Dzakhova GA. The use of cell transplants in the treatment of spinal cord injury in the experiment. *Morfologiya*. 2018;153(3):298–299. (In Russ).
68. Tcyb AF, Petrov VN, Konopliannikova AG, et al. Inhibitory effect in vitro of mesenchymal stem cells on simonandgarfunkel production of reactive oxygen species by macrophages. *Kletochnye tekhnologii v biologii i meditsine*. 2008;3:171–177. (In Russ).
69. Molina ER, Smith BT, Shah SA, Shin H, Mikos AG. Immunomodulatory properties of stem cells and bioactive molecules for tissue engineering. *J. Control. Release*. 2015;219(1):107–118. doi: 10.1016/j.jconrel.2015.08.038
70. Raffaghello L, Bianchi G, Bertolotto M, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis: a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche. *Stem Cells*. 2008;26(1):151–162. doi: 10.1634/stemcells.2007-0416
71. Wang M, Yang Y, Yang D. Umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in vitro. *Immunology*. 2009;126(2):220–232. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.02891.x
72. Dygay AM, Skurikhin EG. Stem cell. New approaches in the treatment of degenerative diseases. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 2012;56(2):3–13. (In Russ).
73. Manuilova ES, Grivennikov IA. Embryonic stem cell. Achievements and prospects. V kn. *Biologiya stvolovykh kletok i kletochnye tekhnologii*. Pod red. MA Pal'ceva. Vol.1. Gl. 7. M.: OAO «Izd-vo «Medicina», Izd-vo «SHiko». 2009. (In Russ).
74. Sokolova IB, Polyntcev DG. Efficacy of mesenchymal stem cells in improving microcirculation in the cerebral cortex of spontaneously hypertensive rats. *Tsitologiya*. 2017;59(4):279–284. (In Russ).
75. Chelyshev YuA. Spinal cord: traumatic injury and therapeutic targets. Assembly speech. 14 maya 2019 g. Kazan': Kazanskij GMU, 2019. 28 p. (In Russ).
76. Ankrum J, Karp JM. Mesenchymal stem cell therapy: two steps forward, one step back. *Trends Mol. Med*. 2010;16(5):203–209. doi: 10.1016/j.molmed.2010.02.005
77. Sensebe L, Krampera M, Schrezenmeier H, Bourin P, Giordano R. Mesenchymal stem cells for clinical application. *Vox Sang*. 2010;98(1):93–107. doi: 10.1111/j.1423-0410.2009.01227.x
78. Sharma RR, Pollock K, Hubel A, McKenna D. Mesenchymal stem or stromal cells: a review of clinical applications and manufacturing practices. *Transfusion*. 2014;54(5):1418–1437. doi: 10.1111/trf.12421
79. Sivanathan KM, Gronthos S, Rojas-Canales D, Thierry B, Coates PT. Interferon-gamma modification of mesenchymal stem cells: implications of autologous and allogeneic mesenchymal stem cell therapy in allotransplantation. *Stem Cell Rev*. 2014;10(3):351–375. doi: 10.1007/s12015-014-9495-2
80. Timin GV, Ryzhov VA, Nikolaev B, Shevtcov M.A, Tolkunova EM. Development of a new method of detection of systemically administered stem cells in the body. *Tsitologiya*. 2017;59(11):796–797. (In Russ).
81. Yudincaeva NM, Nashchekina YuA, Bogolyubova IO, et al. Assessment of the effect of nanoparticles on the properties of bone marrow mesenchymal cells in vitro and their visualization in vitro and in vivo. *Geny i kletki*. 2017;12(3):275. (In Russ).
82. Bochkov NP, Voronina ES, Katosova LD, et al. Genetic safety of cell therapy. *Vestnik Rossijskoj AMN*. 2011;9:5–10. (In Russ).
83. Mikheyeva NF, Butylin PA, Zaritskiy AYU, Popov BV. The decrease in proliferative activity of human mesenchymal stem cells during long-term cultivation is not associated with changes in their migration properties. *Tsitologiya*. 2017;59(12):836–845. (In Russ).
84. Petinati NA, Kapranov NM, Bigildeev AE, et al. Changes in the properties of multipotent mesenchymal stromal cells under the action of interferon-gamma. *Biulleten eksperimentalnoi biologii i meditsiny*. 2017;163(2):194–199. (In Russ).
85. Ratushnyi Alu, Buravkova LB Secretory phenotype of mesenchymal stromal cells in replicative aging and under stress. *Tsitologiya*. 2017;59(11):783–784. (In Russ).
86. Savchenkova IP, Savchenkova EA, Guliukin MI. Changes in multipotent mesenchymal stromal cells isolated from human subcutaneous fat tissue as a result of long-term cultivation. *Tsitologiya*. 2017;59(5):307–314. (In Russ).
87. Van Zant G, Holland BP, Eldridge PW, Chen JJ. Genotype-restricted growth and aging pattern in hematopoietic stem cell population of allophenic mice. *J. Exp. Med*. 1990;17(5):1547–1566. doi: 10.1084/jem.171.5.1547

ОБ АВТОРАХ:

***Шевлюк Николай Николаевич**, профессор;
адрес: 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, 6;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9299-0571>;
eLibrary SPIN: 6952-0466;
e-mail: k_histology@orgma.ru

Стадников Александр Абрамович;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6786-5074>;
eLibrary SPIN: 7678-7721;
e-mail: k_histology@orgma.ru

Умбетов Туракбай Жетенович, профессор;
eLibrary SPIN: 4003-7538;
e-mail: Egemberdieva17@mail.ru

AUTHORS INFO:

***Nikolai N. Shevlyuk**, MD, Professor;
address: 460000, Russia, Orenburg, st. Soviet, 6;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9299-0571>;
eLibrary SPIN: 6952-0466;
e-mail: k_histology@orgma.ru

Alexander A. Stadnikov;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6786-5074>;
eLibrary SPIN: 7678-7721;
e-mail: k_histology@orgma.ru

Turakbai Zh. Umbetov, MD, Professor;
eLibrary SPIN: 4003-7538;
e-mail: Egemberdieva17@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author