

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110833>

# Сравнительная характеристика стволовых клеток человека

О.Ю. Потоцкая, Е.Н. Шевченко

Днепропетровский государственный медицинский университет, Днепр, Украина

## АННОТАЦИЯ

Терапия стволовыми клетками (СК) является одним из наиболее перспективных методов в практической медицине. Продукты на основе СК активно изучаются в клинических испытаниях, а некоторые из них уже официально разрешены к применению во многих странах мира. Столь быстро развивающееся направление современной медицины должно быть адекватно отражено в образовательных программах медицинских вузов для формирования базовых представлений о свойствах СК, их возможностях и потенциальных рисках.

**Цель** данной статьи состоит в сравнительном анализе разновидностей СК человека, способов их получения и перспектив использования.

СК можно разделить на основные группы в зависимости от срока развития организма-донора. Эмбриональные СК выделяют из бластоцисты, полученной в результате экстракорпорального оплодотворения, клонирования, полуклонирования или партеногенеза (гиногенетические и андрогенетические СК). Фетальные СК могут быть выделены из тканей зародыша и плода до момента рождения или в результате процедур по прерыванию беременности (в том числе эктопической). В составе фетальных СК выделяют перинатальные экстраэмбриональные, которые получают из внезародышевых органов (пуповины, амниона, плаценты) после родов; среди них различают гемопоэтические, мезенхимальные, эпителиальные и децидуальные. Зрелые (соматические, тканеспецифические) СК могут быть выделены из различных тканей и органов зрелого организма на протяжении всей жизни. Их свойства зависят от места локализации, а также возраста пациента. Дополнительно СК могут быть созданы искусственным путём из дифференцированных клеток за счёт модификации генной экспрессии; они выделены в группу индуцированных плюрипотентных СК. Каждая группа СК является неоднородной, а также обладает рядом преимуществ и недостатков, которые проанализированы в данном обзоре. Также уделено внимание перспективному направлению в использовании экстрацеллюлярных везикул СК в качестве альтернативы клеточной терапии.

**Ключевые слова:** эмбриональные стволовые клетки; перинатальные экстраэмбриональные стволовые клетки; зрелые (соматические) стволовые клетки; индуцированные плюрипотентные стволовые клетки; экстрацеллюлярные везикулы.

## Как цитировать:

Потоцкая О.Ю., Шевченко Е.Н. Сравнительная характеристика стволовых клеток человека // Морфология. 2021. Т. 159, № 3. С. 75–97.

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110833>

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110833>

# Comparative characteristics of human stem cells

Olha Yu. Pototska, Ekaterina N. Shevchenko

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

## ABSTRACT

Stem cell (SC) therapy is one of the most promising methods of clinical medicine. Although most stem cell-containing products are still being investigated in clinical trials, some of them are already approved for treatment in many countries. Therefore, modern medicine providing basic understanding of SC subtypes, their properties and potential risks should be incorporated in educational programs of medical universities.

The aim of this review is to compare SC types, methods of their procurement, and perspectives of their use.

Stem cells can be grouped according to the age of the donor organism. Embryonic SCs are those isolated from blastocysts, obtained from extracorporeal fertilization, cloning, semi-cloning or parthenogenesis (androgenetic and gynogenetic SCs). Fetal SCs are those isolated from embryonic and fetal tissues before birth or from miscarriage and abortion material (including ectopic pregnancies). Fetal SCs include a special group of perinatal extraembryonic SCs, which are obtained from extraembryonic organs (umbilical cord, amnion, placenta) after birth; among them hematopoietic, mesenchymal, epithelial and decidual cells are distinguished. Adult SCs (somatic or tissue specific) are isolated from different tissues and organs of adult organisms throughout their life. Their properties depend on their location and age of the donor. Additionally, induced pluripotent SCs are created artificially from mature cells by modification of gene expression. Every group of SCs is heterogenous and has its advantages and drawbacks analyzed in this review. Also considered in this review is the application of exosomes produced by stem cells as an alternative to cellular therapy.

**Keywords:** embryonic stem cells; perinatal extraembryonic stem cells; adult stem cells; induced pluripotent stem cells; extracellular vesicles.

## To cite this article:

Pototska OYu, Shevchenko EM. Comparative characteristics of human stem cells. *Morphology*. 2021;159(3):75–97.

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.110833>

Received: 19.01.2021

Accepted: 08.06.2022

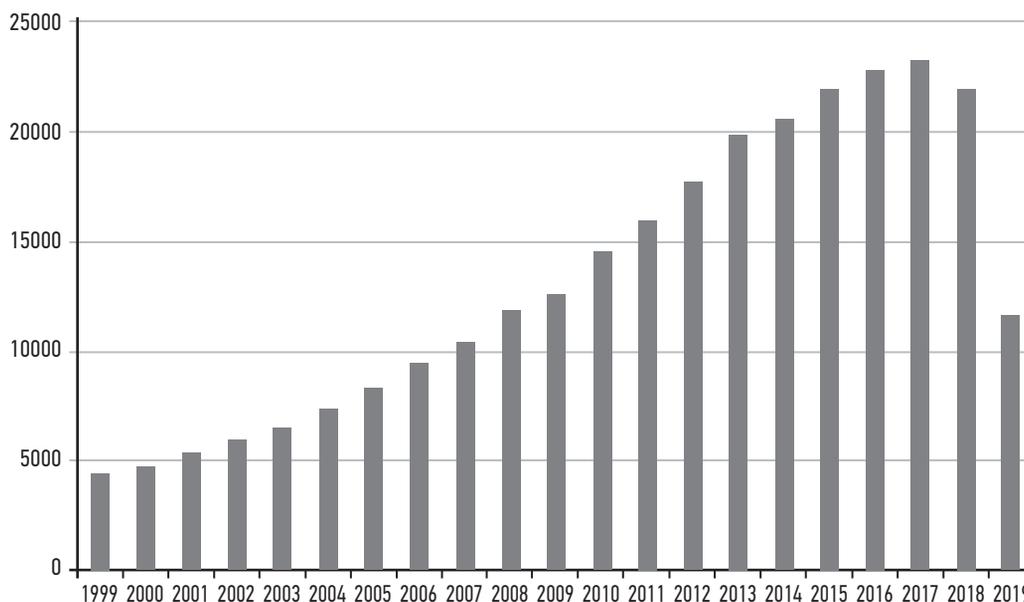
Published online: 16.09.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Стволовые клетки (СК) часто сравнивают с двуликим Янусом, поскольку они сочетают в себе довольно противоположные качества: в норме обеспечивают рост и регенерацию тканей на протяжении всей жизни организма, а при патологических обстоятельствах могут выступать источником развития опухолей. Это усложняет развитие методов регенеративной медицины и противоопухолевой терапии, поскольку стремление стимулировать СК для омоложения и восстановления организма ограничивается риском развития опухоли, а желание уничтожить опухоль лимитировано возможностью одновременного

снижения регенеративного потенциала всего организма. Таким образом, СК являются объектом исследования двух актуальных направлений науки — регенеративной медицины и онкологии, что и обуславливает большой интерес к данной проблематике. Так, по состоянию на июль 2019 г. в одной из наиболее авторитетных баз данных медицинской литературы PubMed за 2018 г. по поисковому запросу *stem cells* выявляется 22 534 публикации (на рис. 1 представлена динамика этого показателя за последние 20 лет).

В табл. 1 приведены данные по количеству клинических испытаний с использованием разных видов СК во всём мире, которые свидетельствуют о высокой



**Рис. 1.** Количественное распределение публикаций с упоминанием стволовых клеток в базе данных PubMed по годам.

**Fig. 1.** Distribution of publications mentioning "stem cells" in the PubMed database by year of publication.

**Таблица 1.** Количественное распределение клинических испытаний с использованием стволовых клеток по базам данных (с учетом их разновидностей)

**Table 1.** Distribution of clinical trials using stem cells across databases (taking into account their varieties)

Источник данных	Стволовые клетки (всего исследований)	Эмбриональные стволовые клетки	Стволовые клетки пуповинной крови	Стволовые клетки костного мозга	Стволовые клетки жировой ткани	Мезенхимальные стволовые/стромальные клетки	Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки	Экстрацеллюлярные везикулы стволовых клеток
ВОЗ ( <a href="http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/default.aspx</a> )	7136	0	18	125	12	256	29	0
США ( <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/home">https://clinicaltrials.gov/ct2/home</a> )	5210	34	120	1104	198	763/237	52	1
Евросоюз ( <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a> )	584	0	0	310	34	110/65	0	0
Индия ( <a href="http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/advancesearchmain.php">http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/advancesearchmain.php</a> )	46	0	0	2	1	20/2	0	0
Китай ( <a href="http://www.chictr.org.cn/searchprojen.aspx">http://www.chictr.org.cn/searchprojen.aspx</a> )	69	0	0	5	0	18	0	0

вероятности внедрения в практическую медицину новых клеточных продуктов на основе СК уже в ближайшем будущем. В настоящее время официальные органы здравоохранения большинства стран допускают использование на практике лишь СК костного мозга или пуповинной крови при узком спектре заболеваний (в основном онкогематологических). Так, на сайте United States Food and Drug Administration в списке одобренных для использования на практике клеточных продуктов значатся 16, большинство из которых связаны с трансплантацией клеток пуповинной крови при заболеваниях, связанных с нарушениями гемопоэза [1]. Там же размещено предостережение для пациентов, акцентирующее внимание на возможности использования лишь одобренных продуктов, входящих в этот перечень, или участия только в официально зарегистрированных клинических испытаниях.

Важно отметить, что во всём мире существует проблема неконтролируемого использования СК частными медицинскими учреждениями, которые агрессивно рекламируют свои услуги, часто умалчивая об отсутствии доказательной базы и возможных побочных эффектах, которые в том числе могут привести к гибели пациента [2].

Приведённые данные свидетельствуют о необходимости формирования адекватного представления о СК у будущих медицинских специалистов ещё в процессе обучения. Для этого в программы практических занятий и лекционных курсов базовых дисциплин медицинских вузов целесообразно внести соответствующие изменения. Например, в программе курса «Гистология, цитология и эмбриология» целесообразно выделить лекцию, посвящённую сравнительной характеристике разных видов СК, возможностям и потенциальным рискам их применения с терапевтической целью.

**Целью** данной статьи является характеристика и сравнительный анализ разных видов СК человека, способов их получения и перспектив использования в практической медицине.

## Определение и классификация стволовых клеток

Понятие «СК» представляет собой довольно гетерогенную группу клеток разного происхождения, объединённую двумя ключевыми свойствами:

- 1) возможностью самовоспроизводиться путём деления;
- 2) возможностью дифференцировки с образованием зрелых специализированных типов клеток [3].

Единой общепринятой классификации СК не существует; в целом среди них различают две основные группы:

- получаемые искусственным путём (**индуцированные плюрипотентные СК** — ИПСК);
- выделенные из живых организмов на разных этапах онтогенеза, которые подразделяются в зависимости от срока развития организма:
  - 1) на **эмбриональные** (выделенные из бластоцисты, ЭСК);
  - 2) **фетальные** (выделенные на более поздних этапах пренатального онтогенеза из относительно дифференцированных тканей зародыша или плода), в их составе различают **перинатальные экстраэмбриональные** (полученные из внезародышевых органов и тканей сразу после родов);
  - 3) **зрелые** СК (находящиеся в составе практически всех тканей зрелого организма и отвечающие за регенерацию) (рис. 2).



**Рис 2.** Классификация стволовых клеток человека.

**Fig. 2.** Classification of human stem cells.

Свойства каждой из перечисленных разновидностей СК существенным образом различаются, их преимущества и недостатки приведены в табл. 2. Каждая их групп СК неоднородна и может быть разделена по разным критериям, одним из которых является генетическая тождественность с организмом реципиента. В зависимости от этого все СК можно разделить:

- на **аутологичные** (идентичные реципиенту);
- **аллогенные** (полученные от другой особи того же вида).

### Эмбриональные стволовые клетки

По сути, ЭСК являются внутренней клеточной массой предимплантационной бластоцисты и обладают свойствами плюрипотентности, точнее, могут дифференцироваться во все типы клеток зрелого организма. В 1998 г. после многочисленных исследований на животных J.A. Thomson и соавт. выделили ЭСК человека из зародыша, созданного в ходе экстракорпорального оплодотворения для клинических целей, и подтвердили их основные свойства:

- 1) происхождение из предимплантационного эмбриона;
- 2) длительная пролиферация, не сопровождающаяся дифференцировкой;
- 3) стабильный потенциал к развитию производных всех трёх зародышевых листков даже после длительного культивирования [4].

Также авторы отметили высокую активность теломеры и экспрессию поверхностных маркеров, характерных для ЭСК приматов, — стадиеспецифичного эмбрионального антигена (SSEA) 3, SSEA-4, TRA-1-60, TRA-1-81 и щелочной фосфатазы. По этическим соображениям полученные клетки не стали использовать для создания химерных зародышей, что является дополнительным критерием плюрипотентности ЭСК в экспериментах на животных. Вместо этого для оценки дифференцировочного потенциала человеческих ЭСК был разработан метод, основанный на их неотъемлемом свойстве образовывать тератомы [5, 6]: при трансплантации ЭСК иммунодефицитным мышам (предпочтительно внутримышечно) в образованных тератомах оценивают наличие производных всех трёх эмбриональных листков [7].

Именно свойство ЭСК образовывать тератомы является одним из основных препятствий на пути к их широкому применению, несмотря на значительные преимущества, по сравнению с другими видами СК (высокий пролиферативный потенциал и широкий спектр дифференцировки). Кроме того, существует ряд этических проблем, связанных с процессом выделения ЭСК, поскольку это практически всегда влечёт за собой гибель зародыша человека. Для решения этих проблем разрабатываются альтернативные методы создания бластоцист человека, хотя в большинстве случаев они вызывают ещё большие опасения с точки зрения биоэтики. Способ получения бластоцист в определённой мере накладывает отпечаток на свойства полученных из неё ЭСК, которые на этом основании можно разделить на соответствующие подгруппы.

### Эмбриональные стволовые клетки, полученные в результате экстракорпорального оплодотворения

Наиболее распространённым источником человеческих ЭСК выступают зародыши, созданные в ходе процедур экстракорпорального оплодотворения, но не востребованные биологическими родителями. Использование неродственных ЭСК возможно по причине низкой активности экспрессии основных антигенов, включая главный комплекс гистосовместимости I типа, что снижает вероятность их отторжения иммунной системой реципиента [8]. Поскольку методика получения внутренней клеточной массы сопровождается разрушением эмбриона, что сопряжено с нарушением норм биоэтики и догматов ряда религий, для таких целей было предложено использовать отбракованные и нежизнеспособные зародыши [9]. С целью минимизации количества человеческих бластоцист, используемых для получения ЭСК, исследования в основном проводят с уже созданными и поддерживаемыми искусственно клеточными линиями: ранее была продемонстрирована способность ЭСК сохранять плюрипотентность и пролиферативный потенциал при длительном культивировании [10]. В то же время длительное выращивание в культуре ЭСК человека приводит к накоплению хромосомных aberrаций [11], которые негативно сказываются на качестве клеточных линий и повышают вероятность развития злокачественных опухолей (тератокарцином) после их пересадки в организм реципиента [12, 13]. Анализ мутаций, возникающих в ЭСК при продолжительном культивировании, продемонстрировал их общую нацеленность на снижение чувствительности к факторам роста и повышение пролиферативной активности [14], что способствует онкогенезу.

### Эмбриональные стволовые клетки, полученные в результате пункции бластомера

Наряду с бластоцистами альтернативным источником ЭСК могут выступать единичные бластомеры, изъятые у четырёхклеточных зародышей [15], что, по мнению некоторых авторов [16], частично решает биоэтические проблемы, связанные с разрушением предимплантационного эмбриона. Но у ряда полученных таким образом стволовых линий были выявлены потенциально онкогенные изменения в геноме, что может быть связано именно с их происхождением из раннего бластомера [13]. Дело в том, что на стадии четырёхклеточного зародыша бластомеры обладают свойством **тотипотентности**, точнее, могут давать начало не только всем типам клеток зрелого организма, но и экстраэмбриональным тканям; клетки эмбриобласта бластоцисты **плюрипотентны**, т.е. имеют более ограниченный потенциал к дифференцировке, который ограничивается клеточными линиями собственно эмбриона.

### Эмбриональные стволовые клетки, полученные в результате клонирования

Несмотря на возможность трансплантации ЭСК от неродственного донора, актуальной задачей современной

науки является получение клеточных линий с полным соответствием пациенту по антигенным характеристикам. Создание аутологичных ЭСК возможно в случае клонирования, что, помимо моральных и законодательных ограничений, дополнительно сопряжено со значительными техническими и финансовыми затратами. Тем не менее в 2013 г. путём модификации протоколов по переносу ядра соматической клетки (somatic cell nuclear transfer — SCNT) в донорскую яйцеклетку коллектив учёных во главе с М. Tachibana [17] добился получения человеческих клеточных линий ЭСК. В ходе эксперимента проводилось слияние фетального фибробласта и яйцеклетки донора (после предварительного удаления её собственного генетического материала) при помощи гемагглютинирующего вируса Японии. 52 из 60 полученных зигот демонстрировали признаки дробления, 32 из них достигали стадии восьмиклеточного зародыша, лишь 7 развивались далее в морулы, и только 6 образовывали бластоцисты, из которых так и не удалось добиться получения ЭСК. Улучшить результаты удалось путём предварительного инкубирования яйцеклетки с кофеином, подобная модификация повысила вероятность образования бластоцисты до 23,5%; более того, 4 из 8 бластоцист при культивации образовывали ЭСК. Авторы подчеркивают, что полученные таким образом клетки содержат митохондриальные гены яйцеклетки донора, что может быть использовано при лечении пациентов с митохондриальной патологией. В 2014 г. подобные результаты были получены с использованием соматических клеток зрелого мужского организма (35 и 75 лет), что подтверждает возможность создания ЭСК, генетически идентичных пациенту [18].

#### **Партеногенетические эмбриональные стволовые клетки**

В качестве альтернативы клонированию разрабатываются методы создания аутологичных ЭСК человека путём партеногенеза (пЭСК). Такой способ расценивают как более этичный, поскольку он не требует проведения оплодотворения [19], а созданные таким образом бластоцисты не могут развиваться далее сомитного периода [20]. Как известно, ряд генов млекопитающих экспрессируется только на материнских или отцовских хромосомах (явление, известное как импринтинг), что делает возможным развитие жизнеспособного потомства лишь в случае участия в его создании двух разнополых родительских геномов [21]. В то же время официально задокументировано несколько случаев партеногенетических химеризмов у человека [22–24], что свидетельствует о возможном участии партеногенетических клеточных линий в образовании тканей зрелого организма.

Существует несколько методов создания партеногенетических зародышей, ряд из них включает активацию яйцеклетки во время первого или второго мейотического деления [25]; полученные в результате клеточные линии человека совместимы по МНС (major histocompatibility —

главный комплекс гистосовместимости) с донором яйцеклетки, но демонстрируют существенное снижение экспрессии импринтированных отцовских генов [26]. Следует отметить, что в случае блокирования первого мейоза предотвращается расхождение отцовских и материнских хромосом овоцита к дочерним клеткам, что приводит к развитию **гетерозиготных пЭСК**, содержащих разные варианты генов (в том числе МНС) в сестринских хромосомах. В случае же блокирования второго мейоза нарушается расхождение хроматид либо материнской, либо отцовской хромосомы каждой пары, в результате в большинстве случаев образуются **гомозиготные пЭСК**, точнее, содержащие практически идентичные варианты аллелей в сестринских хромосомах (за исключением участков кроссинговера) [27]. Малое количество вариантов МНС генов повышает вероятность совместимости с донором (в случае аллотрансплантации), но в то же время делает гомозиготные пЭСК мишенью натуральных киллеров в организме реципиента (феномен гибридной устойчивости) [28]. Несмотря на преимущества пЭСК, полученных в ходе блокирования первого мейоза, эффективность их получения в исследованиях на животных достоверно ниже по сравнению с блокированием второго мейотического деления [27].

Поскольку партеногенез подразумевает развитие организма из неоплодотворённой яйцеклетки, можно предположить, что получать аутологичные клетки подобным образом можно лишь для пациентов женского пола репродуктивного периода. Но в экспериментах на мышах была успешно продемонстрирована возможность использования мужской версии партеногенеза для получения СК. Для этого в энуклеированный овоцит второго порядка переносили ядро одного вторичного сперматоцита / двух сперматид / двух сперматозоидов [29]. В зависимости от типа половой клетки (мужская или женская), использованной для создания зародыша, пЭСК разделяют на **гиногенетические и андрогенетические**.

Партеногенез также используют для создания **эмбриональных гаплоидных СК** путём активации овоцита II порядка либо инъекции одного сперматозоида в энуклеированный овоцит [30]. В 2016 г. была получена человеческая линия гиногенетических гаплоидных СК, которая демонстрировала основные признаки плюрипотентности, включая образование тератом и дифференцировку в производные всех трёх зародышевых листков [31]. Как гиногенетические, так и андрогенетические гаплоидные СК при культивировании спонтанно подвергаются диплоидизации, что позволяет получить гомозиготные диплоидные СК [30]. Благодаря наличию лишь половины генетического набора соматической клетки в гаплоидных СК проще моделируются ситуации с потерей функции отдельных генов, что и является одним из направлений их применения [32]. Кроме того, гаплоидные СК также используют (пока в экспериментальных работах) для искусственного оплодотворения;

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика стволовых клеток человека**Table 2.** Comparative characteristics of human stem cells

Вид СК	Преимущества	Недостатки
ЭСК	<ul style="list-style-type: none"> <li>– широкий спектр дифференцировки (плюрипотентность);</li> <li>– высокий пролиферативный потенциал</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– этический аспект, связанный с разрушением зародыша человека на стадии бластоцисты;</li> <li>– невозможность создания аутологичных клеток (предполагает клонирование человека);</li> <li>– высокий риск развития тератом, а в случае длительного культивирования ЭСК – тератокарцином;</li> <li>– сложность получения (необходимость проведения микроманипуляций);</li> <li>– относительно высокий уровень материальных затрат</li> </ul>
Фетальные перинатальные экстраэмбриональные (на примере гемопоэтических клеток пуповинной крови)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– отсутствие этических проблем при получении;</li> <li>– неинвазивная процедура получения;</li> <li>– относительно зрелых СК более широкий спектр дифференцировки и пролиферативный потенциал;</li> <li>– низкая вероятность соматических мутаций;</li> <li>– отсутствие риска развития тератом;</li> <li>– более низкая иммуногенность и вероятность отторжения по сравнению со зрелыми СК</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– возможность использования аутологичных клеток только в случае наличия у пациента криоконсервированного образца в банке;</li> <li>– небольшое количество СК в пересчёте на 1 образец по сравнению с СК периферической крови и костного мозга;</li> <li>– более высокая стоимость по сравнению с СК периферической крови и костного мозга (при использовании аллогенных образцов);</li> <li>– необходимость финансового содержания образца в криобанке на протяжении всей жизни</li> </ul>
Зрелые (соматические) СК	<ul style="list-style-type: none"> <li>– возможность получения аутологичных клеток;</li> <li>– лёгкость выделения (в том числе без инвазивных процедур);</li> <li>– возможность выделения в большом количестве (гемопоэтические СК, СК жировой ткани);</li> <li>– относительно ЭСК и ИПСК меньший риск развития опухолей</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– содержат соматические мутации, количество которых увеличивается с возрастом;</li> <li>– относительно узкий тканеспецифичный спектр дифференцировки (мультипотентность);</li> <li>– относительно невысокий пролиферативный потенциал</li> </ul>
ИПСК	<ul style="list-style-type: none"> <li>– широкий спектр дифференцировки (плюрипотентность);</li> <li>– более простой способ получения относительно ЭСК;</li> <li>– возможность получения аутологичных клеток</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– высокий риск развития опухолей (в том числе злокачественных);</li> <li>– геномные повреждения, связанные с технологией индукции плюрипотентности, а также с длительной культивацией <i>in vitro</i>;</li> <li>– низкая эффективность репрограммирования (меньше 1,5%);</li> <li>– эпигенетическая память</li> </ul>

**Примечание.** СК – стволовые клетки; ЭСК – эмбриональные стволовые клетки; ИПСК – индуцированные плюрипотентные стволовые клетки.

процедура переноса гаплоидной андрогенетической СК в овоцит II получила название **репродуктивного полуклонирования** (semi-cloning) [33]. На животных успешно продемонстрирована возможность получения жизнеспособного потомства при помощи этой технологии [34]. Более того, модификация импринтированных генов в гаплоидной гиногенетической СК перед её инъекцией в яйцеклетку позволяет получить жизнеспособное потомство от двух особей женского пола, что было показано китайскими учёными в экспериментах на мышах [35, 36]. Целесообразность таких работ учёные объясняют возможностью изучения явления импринтинга, в частности относительного вклада каждого из импринтированных генов в процесс эмбрионального развития организма. Если перспективы применения гиногенетических

гаплоидных СК довольно сомнительны, то генетическая модификация андрогенетических гаплоидных клеток для получения трансгенных животных в экспериментальных целях путём полуклонирования является довольно перспективным направлением [37, 38].

### Фетальные стволовые клетки

До момента рождения СК могут быть выделены из организма в результате ряда инвазивных процедур (забор материала для генетического анализа, аборт, в том числе при внематочной беременности, выкидыши), большая часть из которых ведёт к прерыванию беременности, что ограничивает возможности широкого использования фетальных СК в практической медицине [39]. Сразу же после момента рождения появляется возможность

выделить большое количество СК из экстраэмбриональных органов и тканей, которые утрачивают своё значение и до недавнего времени рассматривались как биологические отходы. Именно доступность этих СК является основанием для их обособления в отдельную подгруппу экстраэмбриональных перинатальных СК, которая является одной из наиболее перспективных с точки зрения практического применения.

Главными преимуществами этой подгруппы СК являются:

- отсутствие этических проблем;
- неинвазивная процедура получения;
- низкое содержание соматических мутаций;
- отсутствие риска развития тератом;
- низкая иммуногенность за счёт низкой экспрессии

HLA (Human Leukocyte Antigens — человеческий лейкоцитарный антиген) I класса;

- иммуномодулирующее действие за счёт толерогенного эффекта HLA-G, HLA-E [40].

Основные недостатки экстраэмбриональных перинатальных СК в основном связаны с финансовыми вопросами (необходимость оплаты либо содержания образца в криобанке, либо покупки образца в случае отсутствия аутологичного), а также с относительно низким абсолютным количеством СК в одном образце.

В составе экстраэмбриональных перинатальных СК различают:

- гемопоэтические;
- мезенхимальные (МСтрК);
- эпителиальные;
- децидуальные;
- хорионические.

### Гемопоэтические стволовые клетки

Основным источником гемопоэтических СК является пуповинная кровь, хотя они также могут быть выделены из плаценты. Как уже было сказано, именно СК пуповинной крови входят в число немногих клеточных продуктов, одобренных официальными органами разных государств для применения в медицине. Их основное преимущество состоит в низкой иммуногенности (необходимо совпадение всего по 2–5 локусам HLA, по сравнению с 10 локусами для зрелых СК) и, следовательно, в более низкой вероятности отторжения [41]. В то же время существенным недостатком пуповинной крови является низкий объём одного образца (в среднем около 100 мл), что не компенсируется относительно более высокой концентрацией СК и их пролиферативным потенциалом и в случае со взрослыми пациентами требует двойного переливания [42]. Использование нескольких образцов пуповинной крови существенно увеличивает стоимость процедуры для пациента, в то время как усовершенствование методов забора СК из периферической крови делает последние наиболее выгодными с финансовой точки зрения [42].

### Мезенхимальные стромальные клетки

МСтрК могут быть получены из Вартонова геля, выстилки и крови пуповины, амниона и плаценты. Несмотря на морфологическое сходство, свойства этих клеток существенно варьируют в зависимости от места локализации. В 2004 г. H.S. Wang и соавт. продемонстрировали мультипотентность МСтрК Вартонова студня путём их дифференцировки в кардиомиоциты, адипоциты и остециты [43]. Из 1 см<sup>2</sup> пуповины можно получить относительно много (1–5×10<sup>4</sup>) МСтрК, но их популяция характеризуется морфологической разнородностью [44]. Распределение клеток в пределах Вартонова геля пуповины неравномерно: в околососудистом регионе клетки расположены компактно, в то время как под амниотическим эпителием более свободно. Более того, клетки на периферии характеризуются более длинными и многочисленными цитоплазматическими отростками по сравнению с периваскулярной зоной. Подобные отличия можно объяснить разными источниками происхождения этих групп клеток (соматоплевра амниотической мезенхимы, спланхноплевра желточного мешка и мезенхима аллантаиса) [45]. По этой причине при исследовании свойств МСтрК особенно важно указывать, из какой конкретно зоны Вартонова геля они были получены, что в некоторых исследованиях игнорируется.

Сравнительный анализ трёх анатомических регионов (пуповина, граница пуповины и плаценты, плацента), показал, что именно участок на границе между пуповиной и плацентой содержит наибольшее количество МСтрК, которые к тому же обладают наибольшим потенциалом к пролиферации, самообновлению и дифференцировке [46].

По сравнению с МСтрК других перинатальных источников (плаценты, пуповинной крови, Вартонова геля) клетки выстилки пуповины обладают такими преимуществами, как самая высокая пролиферативная активность и показатели миграции, а также более длительная выживаемость при пересадке иммунодефицитным мышам [47]. Сравнительный анализ МСтрК выстилки пуповины и костного мозга доноров после 65 лет показал, что клетки выстилки характеризуются существенно более низкой экспрессией HLA I класса, более высокой продукцией толерогенных факторов TGF-β (трансформирующий фактор роста бета) и интерлейкина 10, а также более активной пролиферацией [40].

### Хорионические мезенхимальные стромальные клетки

Хорионические МСтрК демонстрируют ряд особенностей, по сравнению с МСтрК другой локализации. Прежде всего их отличает бóльшая продолжительность жизни и отсроченные признаки старения, что обеспечивается за счёт поддержания длины теломер [48]. Кроме того, МСтрК плаценты обладают ангиогенным потенциалом, что активно изучается в экспериментальных моделях по ишемии конечностей [49], миокарда [50]

и переломах костей [51]. Также ангиогенный потенциал демонстрируют экзосомы, продуцируемые МСтрК *in vitro*, что подтверждается образованием эндотелиальных трубок и усилением экспрессии генов, связанных с ангиогенезом, *in vitro* [52].

### Децидуальные мезенхимальные стромальные клетки

При исследовании свойств децидуальных МСтрК плаценты была замечена их способность мигрировать по направлению к опухоли и замедлять её рост [53]. Это послужило основой для разработки новых средств таргетной доставки противоопухолевых препаратов [54].

### Эпителиальные стромальные клетки

Эпителиальные СК в основном выделяют из амниона и эпителия выстилки пуповины, которые являются производными эпибласта. Важно отметить, что именно эпибласт служит источником всех трёх зародышевых листков в процессе гастрюляции, что предполагает достаточно широкий спектр возможностей дифференцировки амниотического эпителия и его производных. Y. Zhou и соавт. продемонстрировали способность эпителиальных СК выстилки пуповины угнетать Т-клеточный иммунный ответ в реакции смешанной культуры лимфоцитов, а также указали на значение растворимой формы HLA-G молекулы в этом процессе [55]. Что особенно важно с практической точки зрения — было установлено, что отторжение человеческих кератиноцитов при пересадке иммунокомпетентным мышам задерживалось в случае их совместной трансплантации с эпителиальными СК выстилки пуповины [55]. Иммуносупрессивные свойства эпителиальных СК выстилки пуповины обусловлены в том числе отсутствием HLA-DR и костимулирующих молекул CD40, CD80 и CD86 [47].

Амниотический эпителий, как и эпителий выстилки пуповины, обладает иммунологической привилегированностью за счёт экспрессии Fas, FasL, а также HLA-G [56]. В 2005 г. T. Miki и соавт. продемонстрировали экспрессию маркеров СК в амниотическом эпителии человека, изолированном из плаценты после естественных родов [57]. Также авторы отметили отсутствие экспрессии теломеразы в этих клетках и, что особенно важно, туморогенных свойств при трансплантации лабораторным животным.

Наиболее эффективные методы выделения амниотических эпителиальных клеток позволяют получить до  $1,9 \times 10^8$  клеток на один образец плаценты, что довольно немало по сравнению с другими экстраэмбриональными фетальными тканями [58]. Но выделенные клетки достаточно гетерогенны по своим свойствам и обладают разной степенью стволовости, что требует дальнейшего усовершенствования способов очистки СК из этого источника [55, 59].

Из  $1 \text{ см}^2$  эпителия выстилки пуповины можно получить по  $2 \times 10^7$  эпителиальных СК и МСтрК, в то время как средняя площадь одного образца составляет около  $330 \text{ см}^2$  [60]. Такая высокая урожайность в сочетании

с перечисленными преимуществами делает выстилку пуповины наиболее перспективной среди остальных перинатальных экстраэмбриональных источников СК.

### Зрелые (тканевые, соматические) стволовые клетки

В составе органов и тканей в постнатальном периоде онтогенеза сохраняется определённая доля недифференцированных клеток, которые отвечают за рост и физиологическую регенерацию на протяжении жизни. Их количество и свойства зависят от возраста и тканевой принадлежности, а общими характеристиками являются способность к самовоспроизведению, поддержанию своего количества на постоянном уровне и дифференцировке в различные типы клеток [61]. В отличие от индуцированных плюрипотентных или эмбриональных, соматические СК тканеспецифичны и, следовательно, имеют более узкий спектр дифференцировки, ограниченный их тканевой принадлежностью (мультипотентность). Кроме того, популяции СК определённой специфичности неоднородны и состоят из клеток с перекрывающимися возможностями, но с разной степенью предрасположенности к дифференцировке в те или иные типы зрелых клеток [62]. Так, например, хорошо изученные гемопоэтические СК отличаются по своей склонности к дифференцировке в направлении миелоидного или лимфоидного ростка, а также по ряду других параметров, включая интенсивность деления [63]. Ряд учёных во главе с M. Ratajczak считают, что СК зрелых тканей также отличаются по степени дифференцировки, и на вершине их иерархии находятся клетки, близкие по свойствам к ЭСК, за что получили название **«очень маленькие СК, подобные эмбриональным»** (very small embryonic like stem cells — VSELSC) [64]. Общность свойств с ЭСК делает VSELSC очень перспективными для клеточной терапии, хотя их существование вызывает дискуссии в научных кругах, так как не все коллективы учёных смогли получить VSELSC и подтвердить их ключевые свойства [65]. Авторы концепции VSELSC объясняют это нарушениями протокола очистки и выделения, а также невысоким содержанием VSELSC в зрелых тканях (~0,01% мононуклеарных клеток красного костного мозга) [66].

Свойства зрелых СК зависят от микроокружения — стромальных поддерживающих клеток, компонентов межклеточного матрикса, кровеносных сосудов и нервных волокон. Факторы, выделяемые этим микроокружением, а также состояние адгезии к матриксу и окружающим клеткам в совокупности получили название **«ниша СК»** [67]. Важно уточнить, что ниша рассматривается не как физическое место локализации СК, а именно как совокупность факторов, которые предопределяют поддержание СК в спящем состоянии, индуцируют их к делению или дальнейшей дифференцировке. Интересно, что даже старение СК происходит под воздействием

ниши, так как стареющие СК под влиянием молодого микроокружения активируются, в то время как молодые СК, помещённые в ниши стареющих тканей, соответственно снижают пролиферативный потенциал [68].

Большая часть СК в зрелых тканях пребывает в состоянии покоя (G0), которое характеризуется обратимым арестом клеточного цикла и поддержанием малодифференцированного состояния [69]. Под воздействием повреждающих сигналов СК обратимо переходят в состояние бдительного покоя (GAlert), что обозначает их более высокую готовность ко вступлению в клеточный цикл и, следовательно, более высокий регенеративный потенциал по сравнению с G0 [70].

Для поддержания численности СК существует две стратегии: симметричного и асимметричного деления. При **асимметричном делении СК** одна из дочерних клеток сохраняет свойства материнской, а вторая, транзиторная амплифицирующаяся клетка (transit amplifying cell), активно делится и в последующем дифференцируется в зрелые элементы тканей. При **симметричном делении СК** даёт начало либо двум СК, либо двум дифференцированным клеткам. Симметричное деление преобладает во время эмбрионального развития, а также в процессах регенерации после болезней и повреждений, поскольку позволяет увеличить количество СК [71]. Также переход к симметричному делению наблюдается в опухолях низкой степени дифференцировки на поздних стадиях развития [72], что свидетельствует о значимости типа клеточного деления для процесса малигнизации.

В работах, посвящённых СК, также встречается термин «**клетки, удерживающие метку**» (label retaining cells — LRC), который связан с экспериментами по импульсному введению меченых нуклеотидов для выявления митотических делений. Некоторые клетки удерживают метку на протяжении достаточно длительного периода за счёт либо прекращения делений, либо избирательного сохранения материнской копии ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) после каждой репликации (гипотеза бессмертных нитей — immortal strands hypothesis). Работы по изучению кишечного эпителия установили, что клетки, удерживающие метку, коммитированы в направлении клеток Панета и секреторных (бокаловидных, энтероэндокринных, щёточных) клеток, но сохраняют способность при особых обстоятельствах возвращать свойства СК и участвовать в регенерации [73].

Описать все разновидности СК зрелого организма человека в одной обзорной статье не представляется возможным, поэтому в данной работе мы решили сосредоточить внимание на тех разновидностях, которые могут быть выделены в большом количестве (гемопозитические, МСтрК), с минимальной инвазивностью и травматичностью (СК эпидермиса) или без необходимости инвазии (СК менструальной крови, дентальные СК).

## Гемопозитические стволовые клетки

С точки зрения частоты использования в практической медицине на первом месте находятся гемопозитические СК костного мозга, которые были впервые описаны более 110 лет назад в работе А. Махитов [74] как единые предшественники всех форменных элементов крови. Сходные по внешним признакам с малыми лимфоцитами, гемопозитические СК способны к самообновлению и поддержанию всех ростков кроветворения, поэтому большая часть работ с их использованием направлена на восстановление кроветворения у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. В то же время небольшая доля исследований посвящена изучению возможностей трансдифференцировки гемопозитических СК в производные других эмбриональных листков, хотя в этом направлении пока мало успехов [75].

Основным источником гемопозитических СК человека является костный мозг, но в связи с травматичностью процедуры забора в последнее время всё чаще прибегают к альтернативным источникам — пуповинной (в основном для пациентов детского возраста, поскольку объём порции небольшой — около 100 мл) и периферической крови (наиболее перспективный источник гемопозитических СК для пациентов зрелого возраста) [76]. Получение большого количества гемопозитических СК из периферической крови стало возможным за счёт применения мобилизирующих агентов, таких как колониестимулирующий фактор гранулоцитов, за 4–5 дней до процедуры забора [42]; это создаёт успешную альтернативу забору 0,5–1,5 литра костного мозга из подвздошного гребня тазовой кости под общим наркозом.

## Мезенхимальные стволовые клетки

В 1991 г. А. Caplan ввел понятие «мезенхимальная стволовая клетка» (МСК) для обозначения мультипотентных СК костного мозга негемопозитического ряда [77]. С того времени этот термин наряду с другим — «мультипотентные МСтрК» — закрепился в литературе для обозначения клеток, адгезирующихся к поверхности пластика при культивации, способных к пролиферации и дифференцировке *in vitro* в хондроциты, остециты и адипоциты, а также экспрессирующих ряд молекул — CD105, CD73, CD90 [78]. Клетки с подобными свойствами были выделены практически из всех тканей в организме человека. На данный момент в базе клинических испытаний США зарегистрировано 763 исследования с использованием МСК (табл. 1) [79]. Несмотря на широкое распространение термина «МСК», в последнее время он подвергается критике, в том числе со стороны автора, который его ввёл [80]. Дело в том, что МСК даже в пределах одной ткани демонстрируют существенные различия в транскрипционных профилях, потенциалах дифференцировки, степени зрелости, источниках эмбрионального развития [81–83], что свидетельствует о выраженной гетерогенности этой подгруппы СК, несмотря на объединяющие

критерии. Кроме того, ещё в 2008 г. M. Crisan и соавт. продемонстрировали убедительные доказательства того, что по составу поверхностных молекул, а также по спектру дифференцировки МСК идентичны перицитам, что позволяет в большинстве случаев отождествлять эти две группы клеток [84]. С результатами этого исследования согласен и A. Carlan, который в 2017 г. предложил отказаться от термина «МСК» и заменить его на понятие «лечебная сигнальная клетка» (английская аббревиатура остается той же — MSC — medicinal signaling cell), тем самым подчеркивая, что терапевтический эффект МСК обусловлен факторами, которые они выделяют, а не их непосредственным встраиванием в повреждённые ткани [80]. Другие авторы предлагают в качестве альтернативы термин «МСтрК» [78], но, по мнению A. Carlan, не все МСК имеют отношение к стромальному компоненту тканей, из которых они выделены [80].

Таким образом, на данный момент в научной литературе нет единого мнения по поводу термина «мезенхимальная стволовая/стромальная клетка» [83]. Дальнейшее изучение гетерогенитета МСК необходимо для разработки более точных критериев классификации и чёткой номенклатуры, что очень важно в сопоставлении данных разных исследовательских групп. Очевидно, что в составе соединительных тканей зрелого организма должны присутствовать СК, но в намного меньшем количестве по сравнению с гемопоэтическими СК в костном мозге, или СК в составе часто обновляющихся эпителиев. Учитывая наличие в составе МСК клеток разной степени дифференцировки, употребление термина в значении МСтрК может рассматриваться как более корректный вариант. Также целесообразно указывать орган и ткань, из которых получены МСК.

#### **Мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани**

Оптимальной с точки зрения соотношения эффективности/инвазивности процедуры получения МСК является жировая ткань: в пересчёте на 1 г этой ткани можно получить приблизительно такое же количество МСК, как из костного мозга [85]. В то же время абсолютный объём жировой ткани, полученной в результате липосакции, может быть намного больше предельно допустимого объёма забора костного мозга при несравненно меньшем ущербе для здоровья пациента. Кроме того, МСК жировой ткани обладают дополнительным преимуществом в виде более высокого пролиферативного потенциала, иммуномодулирующего эффекта и способности к секреции ряда факторов (фактор роста фибробластов, интерферон- $\gamma$ , инсулиноподобный фактор роста-1) [86].

В последнее время актуальным стал вопрос изучения гетерогенности каждой отдельной популяции СК, в том числе жировой ткани. Известно, что в процессе эмбрионального развития клеточные линии различных жировых депо мигрируют из разных дермомиотомов. Кроме того, в составе одного депо могут встречаться потомки разных

клеточных линий, что может накладывать отпечаток на свойства МСК жировой ткани, выделенной из разных участков тела [87]. Кроме того, гетерогенность МСК жировой ткани определяется рядом дополнительных факторов, включая возраст донора, пол, индекс массы тела и клиническое состояние; способ забора (резекция, или липосакция); тип среды для культивирования [88]. Дальнейшие исследования необходимы для разработки оптимальных методов очистки МСК жировой ткани и стандартизации протоколов их культивирования.

Учитывая низкую травматичность процедуры липосакции, а также возможность одномоментного получения большого количества аутологических МСК, жировая ткань является одним из наиболее перспективных источников СК в регенеративной медицине.

#### **Мезенхимальные стволовые клетки менструальной крови**

Из трёх видов эндометриальных СК (клетки-предшественники эпителия, МСК и клетки-предшественники эндотелия / клетки побочных популяций) в составе менструальных выделений выделяются лишь МСК, которые имеют большое количество вариантов названий в литературе, наиболее распространённое — МСК менструальной крови. Существенным преимуществом этой группы клеток является возможность их получения без инвазивных процедур; кроме того, они обладают достаточным пролиферативным потенциалом, а также иммуномодулирующим действием и активно исследуются в процессах заживления ран и заболеваний эндометрия [89, 90]. Некоторые компании уже предлагают услуги криоконсервации МСК менструальной крови наряду с СК пуповины, хотя этот вид зрелых МСК уступает многим другим по своим свойствам, что ставит под вопрос целесообразность их хранения в банках.

#### **Дентальные мезенхимальные стволовые клетки**

МСК можно получить из удалённых по разным причинам зубов. Различают несколько видов дентальных МСК, которые сходны по морфологии, но отличаются по своим свойствам и локализации: СК апикального сосочка, пульпы зуба, периодонтальной связки, выпавших молочных зубов, дентального мешочка. **СК пульпы зуба** неоднородны, среди них различают эктомезенхимальные — предшественники одонтобластов и МСК — предшественники соединительной ткани [91, 92]. Особый интерес к эктомезенхимальным СК пульпы обусловлен их происхождением из нервного гребня, что позволяет использовать их не только для получения тканей зуба (дентина, пульпы, цемента), хондроцитов, адипоцитов, гладкомышечных клеток, но также для создания нейронов [93]. **СК пульпы молочных зубов** обладают сходными свойствами [94], но, по сравнению с аналогичными клетками зрелого зуба, они характеризуются большей пролиферативной активностью, а также более выраженным нейрогенным потенциалом [82].

В процессе созревания дентина корня зуба источником одонтобластов выступают **МСК апикального сосочка**, который может быть легко отделён от зуба при помощи пинцета (у пациентов до ~24 лет). В экспериментах с модулированием генной экспрессии SFRP2 и SOX2 в культуре СК апикального сосочка было продемонстрировано усиление нейрогенного потенциала дифференцировки, что проявлялось в приобретении морфологического сходства с нейронами и экспрессии соответствующих маркеров (нестин,  $\beta$ III-тубулин) [95].

Отслеживание судьбы клеток нервного гребня при помощи генетических меток показало наличие его производных не только в зубном сосочке, из которого развиваются клетки пульпы, но и в составе зубного мешочка, который выступает источником цемента и периодонтальной связки [96]. В подтверждение этого в 2018 г. учёным удалось добиться дифференцировки **СК периодонтальной связки** (выделенных с поверхности корня удалённого зуба) в направлении нейтральных предшественников под действием изотиоцианата, выделенного из семян моринги [97]. До момента прорезывания зуба в составе зубного фолликула продолжают сохраняться СК, которые могут быть получены при удалении зубных почек у детей по ортодонтическим соображениям. Сравнительный анализ морфологии, частоты пролиферации, потенциала дифференцировки **СК дентального фолликула**, пульпы и апикального сосочка, изъятых у одного донора, показал сходство по большинству параметров [98].

Таким образом, преимущество дентальных СК, по сравнению с другими видами зрелых СК, состоит в наличии у них выраженного нейрогенного потенциала дифференцировки, что делает их перспективным источником в лечении заболеваний нервной системы, включая нейродегенеративные [82].

### Стволовые клетки эпителиальных тканей

Эпителиальные ткани обладают высокой способностью к регенерации, которая обеспечивается за счёт наличия в составе эпителиального пласта СК. В 2015 г. были опубликованы результаты ретроспективного анализа, которые продемонстрировали высокий уровень коррелятивной связи (0,81) между риском развития раковых опухолей и количеством клеточных делений, необходимых для поддержания нормального гомеостаза в различных тканях организма человека [99], что ещё раз подтверждает связь между СК и злокачественными процессами. Интересно, что, несмотря на большое количество СК в составе эпителиальных тканей, их не объединяют в общее понятие эпителиальной СК, подобно МСК, а при упоминании всегда уточняют источник происхождения, например, эпителиальная СК тонкого кишечника. Одним из наиболее перспективных источников эпителиальных СК для регенеративной медицины является эпидермис кожи ввиду высокой способности к регенерации, большой площади поверхности и лёгкой доступности для процедур изъятия СК, а также широкого потенциала дифференцировки.

### Эпидермальные стволовые клетки

СК эпидермиса находятся в базальном слое межфолликулярного эпидермиса и волосяном фолликуле между местами прикрепления мышцы, поднимающей волос, и впадением протока сальной железы. Популяция этих клеток достаточно пластична, но разнородна по степени зрелости, пролиферативной активности и склонности к дифференцировке в направлении тех или иных клеток кожи [100]. В результате исследований на мышах было выявлено разделение эпидермиса на компартменты (нижняя часть пилосеборейного комплекса, воронка, сальная железа и межфолликулярный эпидермис), каждый из которых поддерживается за счёт отдельного вида СК [83]. В экспериментах *in vitro* была продемонстрирована способность межфолликулярных кератиноцитов пожилых людей дифференцироваться в СК нервного гребня под воздействием FGF2 и IGF1. Также учёным удалось добиться дальнейшей дифференцировки этих клеток в нейроны, клетки Шванна, меланоциты и гладкомышечные клетки [101]. Таким образом, было показано, что эпидермис является легко доступным перспективным аутологичным источником СК нервного гребня [102], которые могут быть использованы для лечения нейродегенеративных заболеваний.

Многочисленные исследования посвящены изучению роли эпидермальных СК в процессах заживления раневых поверхностей, регенерации волосяных фолликулов, восстановления нормальной пигментации [103]. Также разрабатываются способы трансдифференцировки эпидермальных СК в другие виды эпителиев, в частности уретры, роговицы [12].

### Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки

В 2007 г. К. Takahashi и соавт. [104] опубликовали результаты экспериментов по генерации плюрипотентных клеток из зрелых фибробластов кожи человека при помощи эктопической экспрессии 4 факторов: Oct3/4, Sox2, Klf4 и с-Мус. В том же году коллектив учёных во главе с J. Yu [105] получил сходные результаты с использованием несколько модифицированного набора факторов: Oct4, Sox2, Nanog и LIN28. Преимуществом такой комбинации было отсутствие потенциального онкогена с-Мус. Полученные таким образом клетки по строению, активности пролиферации, генной экспрессии и теломеразной активности были сходны с ЭСК человека. Дополнительным подтверждением плюрипотентности была дифференцировка полученных клеток в производные трёх зародышевых листков и образование ими тератом. Разработанная методика преобразования зрелых клеток в СК позволила обойти многочисленные этические проблемы, связанные с созданием и разрушением человеческих зародышей, что во многом приблизило возможность использования ИПСК в клинической практике. В то же время ИПСК

нельзя полностью отождествлять с ЭСК, так как в процессе перепрограммирования клетки сохраняют эпигенетическую память. По той же причине ИПСК отличаются друг от друга в зависимости от тканевой принадлежности исходной репрограммируемой клетки. Подобные отличия ИПСК от ЭСК связаны с тем, что при оплодотворении в течение первых 4 ч происходит активное тотальное деметилирование ДНК [106], в то время как при репрограммировании соматических клеток деметилирование происходит пассивно, выборочно и достаточно медленно [107]. Также стоит отметить, что, несмотря на значительный прогресс в методологии получения ИПСК, эффективность процедур репрограммирования остаётся довольно низкой (менее 1,5%) [108, 109]. Это ограничивает возможности использования ИПСК в практической медицине. Но наиболее существенными недостатками ИПСК, на которых следует остановиться подробнее, являются генетические aberrации и высокий риск развития опухолей, в том числе злокачественных.

Одним из существенных недостатков ИПСК, по сравнению с ЭСК, является их повышенная способность к образованию злокачественных опухолей при инъекции экспериментальным животным [14]. Сходство ИПСК и опухолевых клеток даже натолкнуло учёных на мысль о создании противоопухолевой вакцины на основе пациент-специфичных ИПСК. В экспериментах на животных были получены многообещающие результаты, на основании которых разрабатываются новые направления иммунотерапии онкозаболеваний [110].

Основными факторами, способствующими туморогенности ИПСК, являются:

- наличие в соматических клетках мутаций, накопленных на протяжении жизни;
- интеграция в геном ретровирусных конструкций, несущих факторы репрограммирования;
- длительная культивация, необходимая для репрограммирования.

Анализ генома ИПСК человека, полученных из фибробластов крайней плоти новорождённых, выявил, что 7% мутаций возникли в ходе *in vitro* культивирования, 19% предсуществовали в исходных фибробластах, а 74% были обусловлены самим процессом репрограммирования [111]. В этом случае необходимо учитывать, что исходные клетки были взяты у новорождённого, так как на протяжении жизни в соматических клетках происходит постепенное накопление мутаций [112], следовательно, их удельное значение в мутационной нагрузке ИПСК может увеличиваться с возрастом пациента. По этой причине для генерации ИПСК предпочитают использовать как можно более молодые клетки, например, пуповинную кровь [113]. Сравнение ИПСК и ЭСК, сгенерированных из фибробластов одной и той же мыши (что предполагает нормализацию по уровню мутаций до репрограммирования) выявило существенно более высокую мутационную нагрузку в ИПСК по сравнению

с сингенными ЭСК [114], подтверждая ведущую роль процесса индукции плюрипотентности в накоплении мутаций. Также неоднозначным является удельный вклад процесса культивирования в генетических aberrациях ИПСК, так как этот фактор зависит от времени пребывания клеток в культуре [115]. На основании анализа собственных исследований, а также данных литературы U. Ben-David и N. Benvenisty пришли к выводу, что генетические изменения, происходящие в процессе культивирования ИПСК и ЭСК, являются не случайными, а направлены на стимуляцию пролиферации и снижение чувствительности к факторам роста, а также чаще приводят к формированию злокачественных опухолей при инъекции лабораторным животным [14]. Среди прочих aberrаций авторы обращают внимание на дупликацию 12-й хромосомы, содержащей большое количество генов — регуляторов клеточного цикла, что может способствовать малигнизации клеточной культуры ИПСК [115].

Процесс репрограммирования является основным источником генетических aberrаций ИПСК главным образом потому, что сопровождается активацией и сверхэкспрессией онкогенов (прежде всего *c-Myc*) и (или) факторов, ассоциированных с некоторыми видами злокачественных опухолей (например, *Oct4*, *Sox2*, *Klf4*) [116], а также угнетением онкосупрессоров (например, *p53*) [117]. Кроме того, повреждающее действие на геном также оказывают вирусные конструкции, используемые для доставки факторов репрограммирования.

### Модификации методов получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток

Как уже было сказано, каждая группа СК не является однородной, и её можно разделить на подгруппы по разным критериям. Для ИПСК такими критериями являются тип клетки, использованной для репрограммирования, и метод репрограммирования. На описании последних стоит остановиться подробнее.

Первые эксперименты по генерации ИПСК, ставшие уже классическими, сопровождались использованием ретровирусных конструкций с четырьмя факторами транскрипции [104, 105]. Дальнейшие модификации методов индукции плюрипотентности были нацелены на снижение количества используемых факторов [118] вплоть до одного — *Oct4* [119], а также диверсификацию способа их доставки [120]. Наиболее перспективными являются методы, не сопровождающиеся повреждением ДНК репрограммируемой клетки, например, экстрахромосомные эписомальные плазмиды. Отсутствие в них вирусной оболочки снижает вероятность появления вирусов дикого типа и экзогенной ДНК, а сами векторы могут быть лишены возможности реплицироваться внутри эукариотической клетки и, следовательно, исчезают

в процессе клеточного деления [121]. Недостатком подобных методов является их относительно низкая эффективность по сравнению с вирусными конструкциями.

Помимо ДНК-молекул для репрограммирования, успешно используются микроРНК (рибонуклеиновая кислота), например, miR-302, которая регулирует не только экспрессию факторов плюрипотентности, но и эпигенетический профиль ИПСК [122]. Дополнительным преимуществом данного метода является снижение туморогенности полученных клеток за счёт блокирования перехода G1-S (благодаря супрессии miR-302 двух регуляторов клеточного цикла E-CDK2, D-CDK4/6) без стимуляции апоптоза.

Одним из наиболее перспективных направлений в генерации ИПСК является обработка соматических клеток молекулами протеинов факторов плюрипотентности, оснащённых дополнительными доменами для пенетрации плазмалеммы [123]. В то же время существуют данные о низкой эффективности этих методов в работе со зрелыми соматическими клетками по сравнению с ЭСК [124]. Последовательная интродукция факторов Oct4-Klf4 в начале, затем c-Myc и, наконец, Sox2 позволила решить эту проблему [125].

Таким образом, основные стратегии, направленные на снижение туморогенного потенциала ИПСК, сводятся к оптимизации способа репрограммирования (использование как можно меньшего количества факторов и неинтегрирующихся конструкций), использованию как можно более молодых соматических клеток для репрограммирования, снижению длительности культивации. Поскольку на данный момент всё ещё не удается полностью избежать неконтролируемых генетических aberrаций ИПСК, до момента трансплантации их полностью дифференцируют в необходимый тип клеток и проводят полную элиминацию малодифференцированных элементов [126].

### Перспективные направления использования стволовых клеток

Терапевтический эффект СК обусловлен не столько их встраиванием в соответствующие ниши, делением и дифференцировкой, сколько активирующим воздействием на клетки организма реципиента. Это воздействие может быть обусловлено секрецией ряда биологически активных молекул, а также альтернативными средствами межклеточной коммуникации, такими как туннельные нанотрубочки, экстрацеллюлярные везикулы и слияние цитоплазм [127]. Понимание механизмов действия СК привело к появлению новых методов **бесклеточной терапии**, которые призваны добиться основных эффектов СК, используя лишь отдельно выделенные факторы или экстрацеллюлярные везикулы.

**Экстрацеллюлярные везикулы** представлены экзосомами, микровезикулами и апоптотическими тельцами. **Экзосомы** образуются в результате экзоцитоза микровезикулярных телец, которые, в свою очередь, образуются

путём впячивания внутрь мембраны эндосом. Диаметр экзосом относительно небольшой (40–150 нм), что не позволяет им осуществлять обмен органеллами; в основном они служат транспортной формой для микроРНК и белковых факторов. **Микровезикулы** более крупные по размеру (150–1000 нм в диаметре), образуются путём выпячивания плазмалеммы с последующим отпочкованием; часто служат для переноса крупных органелл. В экспериментах по введению мышам человеческих МСК было выявлено, что сами МСК элиминируются из организма реципиента уже на 14–28-й день после инъекции, в то время как митохондриальная ДНК всё ещё обнаруживается на 28-е сутки [128]. **Апоптотические тельца** являются продуктами апоптоза и содержат фрагменты цитоплазмы разрушенной клетки; их диаметр существенно варьирует (50–2000 нм). Взаимодействие экстрацеллюлярных везикул с клетками организма-хозяина происходит при помощи рецептор-опосредованного эндоцитоза, фагоцитоза или за счёт слияния мембран. Подробная сравнительная характеристика разных видов внеклеточных везикул СК приведена в обзоре L.M.A. Murray и A.D. Krasnodembkaya [127].

Учитывая тот факт, что ни один вид СК не лишён недостатков, искусственная генерация экстрацеллюлярных везикул СК с заданным содержанием и набором рецепторов на поверхности является одним из наиболее перспективных направлений регенеративной медицины.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СК, выделенные на разных этапах онтогенеза из разных тканей и органов человека, а также полученные искусственным путём, существенным образом отличаются друг от друга по ключевым характеристикам. Среди СК сложно выделить разновидность, лишённую каких-либо недостатков и способную вытеснить остальные во всех сферах практического применения, следовательно, все виды СК имеют перспективы для использования в медицине.

Принимая во внимание данные сравнительного анализа положительных и отрицательных качеств отдельных видов СК, можно заключить, что наибольшие риски в отношении практического применения характерны для ЭСК и ИПСК. В случае с ЭСК неизбежной проблемой является необходимость разрушения человеческой бластоцисты, что неприемлемо для многих конфессий и ограничено законодательством ряда стран (запрет на создание эмбрионов ради получения СК). Альтернативные способы создания бластоцист (клонирование, партеногенез) лишь усугубляют основную этическую проблему и требуют дополнительных материальных и технических затрат. Попытка использовать отбракованные зародыши, которые подлежат утилизации, может затормозить прогресс в повышении эффективности ЭКО, так как отбракованный материал может приносить не меньшую прибыль (в качестве источника ЭСК) для частных клиник. Дополнительной

проблемой ЭСК является их свойство образовывать тератомы, что делает невозможным их трансплантацию непосредственно в организм реципиента. Склонность к развитию опухолей и высокий риск генетических aberrаций также является основным препятствием на пути к использованию ИПСК. Минимизация рисков за счёт использования для репрограммирования малодифференцированных клеток, а также методов, не сопровождающихся встраиванием генетических конструкций в геном, не может гарантировать полную безопасность. По этой причине потенциальное применение ИПСК возможно лишь в случае их полной дифференцировки *in vitro* в нужный тип клеток и элиминации всех малодифференцированных элементов до пересадки в организм реципиента.

Наиболее перспективными для использования в регенеративной медицине являются экстраэмбриональные перинатальные и зрелые СК. При этом зрелые клетки имеют меньший потенциал к делению и дифференцировке по сравнению с перинатальными, а также несут ряд соматических мутаций, накопленных с возрастом. В свою очередь, аутологичные экстраэмбриональные перинатальные СК в большинстве случаев недоступны для каждого пациента и даже в случае доступности не всегда содержат достаточное количество клеток, пригодных для использования.

Учитывая наличие недостатков практически у каждого вида СК, всё более перспективными становятся

бесклеточные методы с использованием экстрацеллюлярных везикул СК. Но для внедрения в практику подобных методов необходимо более подробно изучить механизмы действия СК и вовлечённые в них факторы.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFO

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**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, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Funding source.** This study 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. Approved Cellular and Gene Therapy Products [Internet]. Food and Drug Administration; 2022 [дата обращения: 13.09.2022]. Доступ по ссылке: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>.
2. Sipp D., Caulfield T., Kaye J., et al. Marketing of unproven stem cell-based interventions: A call to action // *Sci Transl Med*. 2017. Vol. 9, N 397. P. eaag0426. doi: 10.1126/scitranslmed.aag0426
3. Stem cell facts [Internet]. International Society for Stem Cell Research; 2018. 6 p. [дата обращения: 13.09.2022]. Доступ по ссылке: <https://www.closerlookatstemcells.org/wp-content/uploads/2018/10/stem-cell-facts.pdf>.
4. Thomson J.A., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S.S., et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts // *Science*. 1998. Vol. 282, N 5391. P. 1145–1147. doi: 10.1126/science.282.5391.1145. Erratum in: *Science*. 1998. Vol. 282, N 5395. P. 1827.
5. Stachelscheid H., Wulf-Goldenberg A., Eckert K., et al. Teratoma formation of human embryonic stem cells in three-dimensional perfusion culture bioreactors // *J Tissue Eng Regen Med*. 2013. Vol. 7, N 9. P. 729–741. doi: 10.1002/term.1467
6. Zhang W.Y., de Almeida P.E., Wu J.C. Teratoma formation: A tool for monitoring pluripotency in stem cell research. In: *StemBook*. Cambridge (MA): Harvard Stem Cell Institute, 2012.
7. Hentze H., Soong P.L., Wang S.T., et al. Teratoma formation by human embryonic stem cells: evaluation of essential parameters for future safety studies // *Stem Cell Res*. 2009. Vol. 2, N 3. P. 198–210. doi: 10.1016/j.scr.2009.02.002
8. Drukker M., Katz G., Urbach A., et al. Characterization of the expression of MHC proteins in human embryonic stem cells // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002. Vol. 99, N 15. P. 9864–9869. doi: 10.1073/pnas.142298299
9. Liu Y., Li Y., Hwang A., et al. Comparison of three embryo culture methods for derivation of human embryonic stem cells from discarded embryos // *Cell Reprogram*. 2011. Vol. 13, N 3. P. 233–239. doi: 10.1089/cell.2010.0092
10. Amit M., Carpenter M.K., Inokuma M.S., et al. Clonally derived human embryonic stem cell lines maintain pluripotency and proliferative potential for prolonged periods of culture // *Dev Biol*. 2000. Vol. 227, N 2. P. 271–278. doi: 10.1006/dbio.2000.9912
11. Zucchelli M., Ström S., Holm F., et al. In vivo differentiated human embryonic stem cells can acquire chromosomal aberrations more frequently than in vitro during the same period // *Stem Cells Dev*. 2012. Vol. 21, N 18. P. 3363–3371. doi: 10.1089/scd.2012.0066
12. Yang R., Liu F., Wang J., et al. Epidermal stem cells in wound healing and their clinical applications // *Stem Cell Res Ther*. 2019. Vol. 10, N 1. P. 229. doi: 10.1186/s13287-019-1312-z. Erratum in: *Stem Cell Res Ther*. 2020. Vol. 11, N 1. P. 447.
13. Hovatta O., Jaconi M., Töhönen V., et al. A teratocarcinoma-like human embryonic stem cell (hESC) line and four hESC lines reveal potentially oncogenic genomic changes // *PLoS One*. 2010. Vol. 5, N 4. P. e10263. doi: 10.1371/journal.pone.0010263
14. Ben-David U., Benvenisty N. The tumorigenicity of human embryonic and induced pluripotent stem cells // *Nat Rev Cancer*. 2011. Vol. 11, N 4. P. 268–277. doi: 10.1038/nrc3034

15. Geens M., Mateizel I., Sermon K., et al. Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres of two 4-cell stage embryos // *Hum Reprod.* 2009. Vol. 24, N 11. P. 2709–2717. doi: 10.1093/humrep/dep262
16. Feki A., Bosman A., Dubuisson J.B., et al. Derivation of the first Swiss human embryonic stem cell line from a single blastomere of an arrested four-cell stage embryo // *Swiss Med Wkly.* 2008. Vol. 138, N 37–38. P. 540–550.
17. Tachibana M., Amato P., Sparman M., et al. Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer // *Cell.* 2013. Vol. 153, N 6. P. 1228–1238. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.006
18. Chung Y.G., Eum J.H., Lee J.E., et al. Human somatic cell nuclear transfer using adult cells // *Cell Stem Cell.* 2014. Vol. 14, N 6. P. 777–7780. doi: 10.1016/j.stem.2014.03.015
19. Tao H., Chen X., Wei A., et al. Comparison of Teratoma Formation between Embryonic Stem Cells and Parthenogenetic Embryonic Stem Cells by Molecular Imaging // *Stem Cells Int.* 2018. P. 7906531. doi: 10.1155/2018/7906531
20. McGrath J., Solter D. Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes // *Cell.* 1984. Vol. 37, N 1. P. 179–183. doi: 10.1016/0092-8674(84)90313-1
21. Абатуров А.Е. Влияние экзогенных факторов на геномный импринтинг 3. Влияние вспомогательных репродуктивных технологий // *Здоровье ребенка.* 2016. № 7. С. 162–169. doi: 10.22141/2224-0551.7.75.2016.86744
22. Strain L., Warner J.P., Johnston T., Bonthron D.T. A human parthenogenetic chimaera // *Nat Genet.* 1995. Vol. 11, N 2. P. 164–169. doi: 10.1038/ng1095-164
23. Winberg J., Gustavsson P., Lagerstedt-Robinson K., et al. Chimerism resulting from parthenogenetic activation and dispermic fertilization // *Am J Med Genet A.* 2010. Vol. 152A, N 9. P. 2277–2286. doi: 10.1002/ajmg.a.33594
24. Giltay J.C., Brunt T., Beemer F.A., et al. Polymorphic detection of a parthenogenetic maternal and double paternal contribution to a 46,XX/46,XY hermaphrodite // *Am J Hum Genet.* 1998. Vol. 62, N 4. P. 937–940. doi: 10.1086/301796
25. Humpherys D., Eggen K., Akutsu H., et al. Epigenetic instability in ES cells and cloned mice // *Science.* 2001. Vol. 293, N 5527. P. 95–97. doi: 10.1126/science.1061402
26. Revazova E.S., Turovets N.A., Kochetkova O.D., et al. Patient-specific stem cell lines derived from human parthenogenetic blastocysts // *Cloning Stem Cells.* 2007. Vol. 9, N 3. P. 432–449. doi: 10.1089/clo.2007.0033
27. Kim K., Lerou P., Yabuuchi A., et al. Histocompatible embryonic stem cells by parthenogenesis // *Science.* 2007. Vol. 315, N 5811. P. 482–486. doi: 10.1126/science.1133542
28. Bennett M., Yu Y.Y., Stoneman E., et al. Hybrid resistance: 'negative' and 'positive' signaling of murine natural killer cells // *Semin Immunol.* 1995. Vol. 7, N 2. P. 121–127. doi: 10.1006/smim.1995.0016
29. Zhao Q., Wang J., Zhang Y., et al. Generation of histocompatible androgenetic embryonic stem cells using spermatogenic cells // *Stem Cells.* 2010. Vol. 28, N 2. P. 229–239. doi: 10.1002/stem.283
30. Ding C., Huang S., Qi Q., et al. Derivation of a Homozygous Human Androgenetic Embryonic Stem Cell Line // *Stem Cells Dev.* 2015. Vol. 24, N 19. P. 2307–2316. doi: 10.1089/scd.2015.0031
31. Sagi I., Chia G., Golan-Lev T., et al. Derivation and differentiation of haploid human embryonic stem cells // *Nature.* 2016. Vol. 532, N 7597. P. 107–111. doi: 10.1038/nature17408
32. Liu G., Wang X., Liu Y., et al. Arrayed mutant haploid embryonic stem cell libraries facilitate phenotype-driven genetic screens // *Nucleic Acids Res.* 2017. Vol. 45, N 22. P. e180. doi: 10.1093/nar/gkx857
33. Tesarik J. Reproductive semi-cloning respecting biparental embryo origin: embryos from syngamy between a gamete and a haploidized somatic cell // *Hum Reprod.* 2002. Vol. 17, N 8. P. 1933–1937. doi: 10.1093/humrep/17.8.1933
34. Li W., Shuai L., Wan H., et al. Androgenetic haploid embryonic stem cells produce live transgenic mice // *Nature.* 2012. Vol. 490, N 7420. P. 407–411. doi: 10.1038/nature11435
35. Li Z., Wan H., Feng G., et al. Birth of fertile bimaternal offspring following intracytoplasmic injection of parthenogenetic haploid embryonic stem cells // *Cell Res.* 2016. Vol. 26, N 1. P. 135–138. doi: 10.1038/cr.2015.151
36. Zhong C., Xie Z., Yin Q., et al. Parthenogenetic haploid embryonic stem cells efficiently support mouse generation by oocyte injection // *Cell Res.* 2016. Vol. 26, N 1. P. 131–134. doi: 10.1038/cr.2015.132
37. Horii T., Hatada I. Genome Editing Using Mammalian Haploid Cells // *Int J Mol Sci.* 2015. Vol. 16, N 10. P. 23604–23614. doi: 10.3390/ijms161023604
38. Zhong C., Li J. Efficient Generation of Gene-Modified Mice by Haploid Embryonic Stem Cell-Mediated Semi-cloned Technology // *Methods Mol Biol.* 2017. Vol. 1498. P. 121–133. doi: 10.1007/978-1-4939-6472-7\_8
39. Ishii T., Eto K. Fetal stem cell transplantation: Past, present, and future // *World J Stem Cells.* 2014. Vol. 6, N 4. P. 404–420. doi: 10.4252/wjsc.v6.i4.404
40. Deuse T., Stubbendorff M., Tang-Quan K., et al. Immunogenicity and immunomodulatory properties of umbilical cord lining mesenchymal stem cells // *Cell Transplant.* 2011. Vol. 20, N 5. P. 655–667. doi: 10.3727/096368910X536473
41. Brunstein C.G., Petersdorf E.W., DeFor T.E., et al. Impact of Allele-Level HLA Mismatch on Outcomes in Recipients of Double Umbilical Cord Blood Transplantation // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016. Vol. 22, N 3. P. 487–492. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.025
42. Dessels C., Alessandrini M., Pepper M.S. Factors Influencing the Umbilical Cord Blood Stem Cell Industry: An Evolving Treatment Landscape // *Stem Cells Transl Med.* 2018. Vol. 7, N 9. P. 643–650. doi: 10.1002/sctm.17-0244
43. Wang H.S., Hung S.C., Peng S.T., et al. Mesenchymal stem cells in the Wharton's jelly of the human umbilical cord // *Stem Cells.* 2004. Vol. 22, N 7. P. 1330–1337. doi: 10.1634/stemcells.2004-0013
44. Weiss M.L., Medicetty S., Bledsoe A.R., et al. Human umbilical cord matrix stem cells: preliminary characterization and effect of transplantation in a rodent model of Parkinson's disease // *Stem Cells.* 2006. Vol. 24, N 3. P. 781–792. doi: 10.1634/stemcells.2005-0330
45. Davies J.E., Walker J.T., Keating A. Concise Review: Wharton's Jelly: The Rich, but Enigmatic, Source of Mesenchymal Stromal Cells // *Stem Cells Transl Med.* 2017. Vol. 6, N 7. P. 1620–1630. doi: 10.1002/sctm.16-0492
46. Beeravolu N., McKee C., Alamri A., et al. Isolation and Characterization of Mesenchymal Stromal Cells from Human Umbilical Cord and Fetal Placenta // *J Vis Exp.* 2017. N 122. P. 55224. doi: 10.3791/55224
47. Stubbendorff M., Deuse T., Hua X., et al. Immunological properties of extraembryonic human mesenchymal stromal cells derived from gestational tissue // *Stem Cells Dev.* 2013. Vol. 22, N 19. P. 2619–2629. doi: 10.1089/scd.2013.0043

48. Ventura Ferreira M.S., Bienert M., Müller K., et al. Comprehensive characterization of chorionic villi-derived mesenchymal stromal cells from human placenta // *Stem Cell Res Ther.* 2018. Vol. 9, N 1. P. 28. doi: 10.1186/s13287-017-0757-1
49. Xie N., Li Z., Adesanya T.M., et al. Transplantation of placenta-derived mesenchymal stem cells enhances angiogenesis after ischemic limb injury in mice // *J Cell Mol Med.* 2016. Vol. 20, N 1. P. 29–37. doi: 10.1111/jcmm.12489
50. Nagaya N., Fujii T., Iwase T., et al. Intravenous administration of mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with acute myocardial infarction through angiogenesis and myogenesis // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004. Vol. 287, N 6. P. H2670–2676. doi: 10.1152/ajpheart.01071.2003
51. Tran T.C., Kimura K., Nagano M., et al. Identification of human placenta-derived mesenchymal stem cells involved in re-endothelialization // *J Cell Physiol.* 2011. Vol. 226, N 1. P. 224–235. doi: 10.1002/jcp.22329
52. Komaki M., Numata Y., Morioka C., et al. Exosomes of human placenta-derived mesenchymal stem cells stimulate angiogenesis // *Stem Cell Res Ther.* 2017. Vol. 8, N 1. P. 219. doi: 10.1186/s13287-017-0660-9
53. Vegh I., Grau M., Gracia M., et al. Decidua mesenchymal stem cells migrated toward mammary tumors in vitro and in vivo affecting tumor growth and tumor development // *Cancer Gene Ther.* 2013. Vol. 20, N 1. P. 8–16. doi: 10.1038/cgt.2012.71
54. Paris J.L., de la Torre P., Manzano M., et al. Decidua-derived mesenchymal stem cells as carriers of mesoporous silica nanoparticles. In vitro and in vivo evaluation on mammary tumors // *Acta Biomater.* 2016. Vol. 33. P. 275–282. doi: 10.1016/j.actbio.2016.01.017
55. Zhou Y., Gan S.U., Lin G., et al. Characterization of human umbilical cord lining-derived epithelial cells and transplantation potential // *Cell Transplant.* 2011. Vol. 20, N 11–12. P. 1827–1841. doi: 10.3727/096368910X564085
56. Miki T. Stem cell characteristics and the therapeutic potential of amniotic epithelial cells // *Am J Reprod Immunol.* 2018. Vol. 80, N 4. P. e13003. doi: 10.1111/aji.13003
57. Miki T., Lehmann T., Cai H., et al. Stem cell characteristics of amniotic epithelial cells // *Stem Cells.* 2005. Vol. 23, N 10. P. 1549–1559. doi: 10.1634/stemcells.2004-0357
58. Motedayyeh H., Esmail N., Tajik N., et al. Method and key points for isolation of human amniotic epithelial cells with high yield, viability and purity // *BMC Res Notes.* 2017. Vol. 10, N 1. P. 552. doi: 10.1186/s13104-017-2880-6
59. Bryzek A., Czekaj P., Plewka D., et al. Expression and co-expression of surface markers of pluripotency on human amniotic cells cultured in different growth media // *Ginekol Pol.* 2013. Vol. 84, N 12. P. 1012–1024. doi: 10.17772/gp/1673
60. Lim I.J., Phan T.T. Epithelial and mesenchymal stem cells from the umbilical cord lining membrane // *Cell Transplant.* 2014. Vol. 23, N 4–5. P. 497–503. doi: 10.3727/096368914X678346
61. Ermolaeva M., Neri F., Ori A., Rudolph K.L. Cellular and epigenetic drivers of stem cell ageing // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018. Vol. 19, N 9. P. 594–610. doi: 10.1038/s41580-018-0020-3
62. Goodell M.A., Nguyen H., Shroyer N. Somatic stem cell heterogeneity: diversity in the blood, skin and intestinal stem cell compartments // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2015. Vol. 16, N 5. P. 299–309. doi: 10.1038/nrm3980
63. Ema H., Morita Y., Suda T. Heterogeneity and hierarchy of hematopoietic stem cells // *Exp Hematol.* 2014. Vol. 42, N 2. P. 74–82.e2. doi: 10.1016/j.exphem.2013.11.004
64. Ratajczak M.Z., Zuba-Surma E.K., Wysoczynski M., et al. Very small embryonic-like stem cells: characterization, developmental origin, and biological significance // *Exp Hematol.* 2008. Vol. 36, N 6. P. 742–751. doi: 10.1016/j.exphem.2008.03.010
65. Abbott A. Doubt cast over tiny stem cells // *Nature.* 2013. Vol. 499, N 7459. P. 390. doi: 10.1038/499390a
66. Ratajczak M.Z., Zuba-Surma E., Wojakowski W., et al. Very small embryonic-like stem cells (VSELs) represent a real challenge in stem cell biology: recent pros and cons in the midst of a lively debate // *Leukemia.* 2014. Vol. 28, N 3. P. 473–484. doi: 10.1038/leu.2013.255
67. Ferraro F., Celso C.L., Scadden D. Adult stem cells and their niches // *Adv Exp Med Biol.* 2010. Vol. 695. P. 155–168. doi: 10.1007/978-1-4419-7037-4\_11
68. Wallenfang M.R. Aging within the Stem Cell niche // *Dev Cell.* 2007. Vol. 13, N 5. P. 603–604. doi: 10.1016/j.devcel.2007.10.011
69. Rumman M., Dhawan J., Kassem M. Concise Review: Quiescence in Adult Stem Cells: Biological Significance and Relevance to Tissue Regeneration // *Stem Cells.* 2015. Vol. 33, N 10. P. 2903–2912. doi: 10.1002/stem.2056
70. Rodgers J.T., King K.Y., Brett J.O., et al. mTORC1 controls the adaptive transition of quiescent stem cells from G0 to G(Alert) // *Nature.* 2014. Vol. 510, N 7505. P. 393–396. doi: 10.1038/nature13255
71. Morrison S.J., Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer // *Nature.* 2006. Vol. 441, N 7097. P. 1068–1074. doi: 10.1038/nature04956
72. Bu P., Chen K.Y., Lipkin S.M., Shen X. Asymmetric division: a marker for cancer stem cells in early stage tumors? // *Oncotarget.* 2013. Vol. 4, N 7. P. 950–951. doi: 10.18632/oncotarget.1029
73. Buczacki S.J., Zecchini H.I., Nicholson A.M., et al. Intestinal label-retaining cells are secretory precursors expressing Lgr5 // *Nature.* 2013. Vol. 495, N 7439. P. 65–69. doi: 10.1038/nature11965
74. Maximow A. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere. (Demonstrationsvortrag, gehalten in der ausserordentlichen Sitzung der Berliner Hämatologischen Gesellschaft am 1. Juni 1909) // *Folia Haematol.* 1909. N 8. P. 125–134.
75. Müller A.M., Huppertz S., Henschler R. Hematopoietic Stem Cells in Regenerative Medicine: Astray or on the Path? // *Transfus Med Hemother.* 2016. Vol. 43, N 4. P. 247–254. doi: 10.1159/000447748
76. Sirinoglu Demiriz I., Tekgunduz E., Altuntas F. What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation? Peripheral stem cell/bone marrow/cord blood // *Bone Marrow Res.* 2012. P. 834040. doi: 10.1155/2012/834040
77. Caplan A.I. Mesenchymal stem cells // *J Orthop Res.* 1991. Vol. 9, N 5. P. 641–650. doi: 10.1002/jor.1100090504
78. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I., et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement // *Cytotherapy.* 2006. Vol. 8, N 4. P. 315–317. doi: 10.1080/14653240600855905
79. Berebichez-Fridman R., Montero-Olvera P.R. Sources and Clinical Applications of Mesenchymal Stem Cells: State-of-the-art review // *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2018. Vol. 18, N 3. P. e264–e277. doi: 10.18295/squmj.2018.18.03.002
80. Caplan A.I. Mesenchymal Stem Cells: Time to Change the Name! // *Stem Cells Transl Med.* 2017. Vol. 6, N 6. P. 1445–1451. doi: 10.1002/sctm.17-0051

- 81.** Sacchetti B., Funari A., Remoli C., et al. No Identical "Mesenchymal Stem Cells" at Different Times and Sites: Human Committed Progenitors of Distinct Origin and Differentiation Potential Are Incorporated as Adventitial Cells in Microvessels // *Stem Cell Reports*. 2016. Vol. 6, N 6. P. 897–913. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.05.011
- 82.** Isobe Y., Koyama N., Nakao K., et al. Comparison of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, synovial fluid, adult dental pulp, and exfoliated deciduous tooth pulp // *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016. Vol. 45, N 1. P. 124–131. doi: 10.1016/j.ijom.2015.06.022
- 83.** Sipp D., Robey P.G., Turner L. Clear up this stem-cell mess // *Nature*. 2018. Vol. 561, N 7724. P. 455–457. doi: 10.1038/d41586-018-06756-9
- 84.** Crisan M., Yap S., Casteilla L., et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs // *Cell Stem Cell*. 2008. Vol. 3, N 3. P. 301–313. doi: 10.1016/j.stem.2008.07.003
- 85.** De Ugarte D.A., Morizono K., Elbarbary A., et al. Comparison of multi-lineage cells from human adipose tissue and bone marrow // *Cells Tissues Organs*. 2003. Vol. 174, N 3. P. 101–109. doi: 10.1159/000071150
- 86.** Li C.Y., Wu X.Y., Tong J.B., et al. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue under xeno-free conditions for cell therapy // *Stem Cell Res Ther*. 2015. Vol. 6, N 1. P. 55. doi: 10.1186/s13287-015-0066-5
- 87.** Sebo Z.L., Jeffery E., Holtrup B., Rodeheffer M.S. A mesodermal fate map for adipose tissue // *Development*. 2018. Vol. 145, N 17. P. dev166801. doi: 10.1242/dev.166801
- 88.** González E.A.P. Heterogeneity in adipose stem cells. In: *Stem Cells Heterogeneity—Novel Concepts*. Cham: Springer, 2019. P. 119–150.
- 89.** Усольцева Е.О., Джемлиханова Л.Х., Ниаури Д.А., и др. Способность клеточного продукта на основе эндометриальных стволовых клеток к экспансии при локальном и системном введении в условиях экспериментальной модели заболевания эндометрия // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016. Т. 65, № 1. С. 62–68. doi: 10.17816/JOWD65162-68
- 90.** Cuenca J., Le-Gatt A., Castillo V., et al. The Reparative Abilities of Menstrual Stem Cells Modulate the Wound Matrix Signals and Improve Cutaneous Regeneration // *Front Physiol*. 2018. Vol. 9. P. 464. doi: 10.3389/fphys.2018.00464
- 91.** Сагитов И.И., Шафигуллина А.К., Салеева Г.Т., и др. Получение популяции эктомезенхимных клеток со свойствами стволовых и прогениторных клеток из пульпы постоянных зубов // *Гены и клетки*. 2014. № 3. С. 112–117.
- 92.** Шамсутдинов М.И., Титова М.А., Салеева Г.Т., Киясов А.Л. Экспрессия эпителиальных (EMA, ESA) и мезенхимальных (A-SMA, CD31) антигенов в клетках пульпы зубов человека // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2009. Т. 4, № 1. С. 52–58.
- 93.** Janebodin K., Horst O.V., Ieronimakis N., et al. Isolation and characterization of neural crest-derived stem cells from dental pulp of neonatal mice // *PLoS One*. 2011. Vol. 6, N 11. P. e27526. doi: 10.1371/journal.pone.0027526
- 94.** Кольцова А.М., Зенин В.В., Турилова В.И., и др. Получение и характеристика линии мезенхимных стволовых клеток, выделенной из пульпы молочного зуба человека // *Цитология*. 2018. Т. 60, № 12. С. 955–968. doi: 10.1134/S0041377118120015
- 95.** Lin X., Dong R., Diao S., et al. SFRP2 enhanced the adipogenic and neuronal differentiation potentials of stem cells from apical papilla // *Cell Biol Int*. 2017. Vol. 41, N 5. P. 534–543. doi: 10.1002/cbin.10757
- 96.** Chai Y., Jiang X., Ito Y., et al. Fate of the mammalian cranial neural crest during tooth and mandibular morphogenesis // *Development*. 2000. Vol. 127, N 8. P. 1671–1679. doi: 10.1242/dev.127.8.1671
- 97.** Romeo L., Diomedea F., Gugliandolo A., et al. Moringin Induces Neural Differentiation in the Stem Cell of the Human Periodontal Ligament // *Sci Rep*. 2018. Vol. 8, N 1. P. 9153. doi: 10.1038/s41598-018-27492-0
- 98.** Patil R., Kumar B.M., Lee W.J., et al. Multilineage potential and proteomic profiling of human dental stem cells derived from a single donor // *Exp Cell Res*. 2014. Vol. 320, N 1. P. 92–107. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.10.005
- 99.** Tomasetti C., Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions // *Science*. 2015. Vol. 347, N 6217. P. 78–81. doi: 10.1126/science.1260825
- 100.** Page M.E., Lombard P., Ng F., et al. The epidermis comprises autonomous compartments maintained by distinct stem cell populations // *Cell Stem Cell*. 2013. Vol. 13, N 4. P. 471–482. doi: 10.1016/j.stem.2013.07.010
- 101.** Moghadas Boroujeni S., Koontz A., Tseropoulos G., et al. Neural crest stem cells from human epidermis of aged donors maintain their multipotency in vitro and in vivo // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 9750. doi: 10.1038/s41598-019-46140-9
- 102.** Гнедева К.Ю., Воротеяк Е.А., Васильев А.В., и др. Дифференцировочный и морфогенетический потенциал клеток дермальной папиллы крысы // *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. 2011. Т. 38, № 6. С. 653–658.
- 103.** Asakawa K., Toyoshima K.E., Tsuji T. Functional Hair Follicle Regeneration by the Rearrangement of Stem Cells // *Methods Mol Biol*. 2017. Vol. 1597. P. 117–134. doi: 10.1007/978-1-4939-6949-4\_9
- 104.** Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M., et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors // *Cell*. 2007. Vol. 131, N 5. P. 861–872. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.019
- 105.** Yu J., Vodyanik M.A., Smuga-Otto K., et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells // *Science*. 2007. Vol. 318, N 5858. P. 1917–1920. doi: 10.1126/science.1151526
- 106.** Santos F., Hendrich B., Reik W., Dean W. Dynamic reprogramming of DNA methylation in the early mouse embryo // *Dev Biol*. 2002. Vol. 241, N 1. P. 172–182. doi: 10.1006/dbio.2001.0501
- 107.** Lin S.L. Concise review: Deciphering the mechanism behind induced pluripotent stem cell generation // *Stem Cells*. 2011. Vol. 29, N 11. P. 1645–1649. doi: 10.1002/stem.744
- 108.** Мучкаева И.А., Дашинимаев Э.Б., Артюхов А.С., и др. Репрограммирование клеток дермальной папиллы человека до плюрипотентного состояния // *Acta Naturae*. 2014. Т. 6, № 1 (20). С. 48–57.
- 109.** Omole A.E., Fakoya A.O.J. Ten years of progress and promise of induced pluripotent stem cells: historical origins, characteristics, mechanisms, limitations, and potential applications // *PeerJ*. 2018. Vol. 6. P. e4370. doi: 10.7717/peerj.4370
- 110.** Kooreman N.G., Kim Y., de Almeida P.E., et al. Autologous iPSC-Based Vaccines Elicit Anti-tumor Responses In Vivo // *Cell Stem Cell*. 2018. Vol. 22, N 4. P. 501–513.e7. doi: 10.1016/j.stem.2018.01.016
- 111.** Ji J., Ng S.H., Sharma V., et al. Elevated coding mutation rate during the reprogramming of human somatic cells into induced pluripotent stem cells // *Stem Cells*. 2012. Vol. 30, N 3. P. 435–440. doi: 10.1002/stem.1011
- 112.** Lo Sardo V., Ferguson W., Erikson G.A., et al. Influence of donor age on induced pluripotent stem cells // *Nat Biotechnol*. 2017. Vol. 35, N 1. P. 69–74. doi: 10.1038/nbt.3749

**113.** Cai J., Li W., Su H., et al. Generation of human induced pluripotent stem cells from umbilical cord matrix and amniotic membrane mesenchymal cells // *J Biol Chem.* 2010. Vol. 285, N 15. P. 11227–11234. doi: 10.1074/jbc.M109.086389

**114.** Li Z., Lu H., Yang W., et al. Mouse SCNT ESCs have lower somatic mutation load than syngeneic iPSCs // *Stem Cell Reports.* 2014. Vol. 2, N 4. P. 399–405. doi: 10.1016/j.stemcr.2014.02.005

**115.** Maysar Y., Ben-David U., Lavon N., et al. Identification and classification of chromosomal aberrations in human induced pluripotent stem cells // *Cell Stem Cell.* 2010. Vol. 7, N 4. P. 521–531. doi: 10.1016/j.stem.2010.07.017

**116.** Schoenhals M., Kassambara A., De Vos J., et al. Embryonic stem cell markers expression in cancers // *Biochem Biophys Res Commun.* 2009. Vol. 383, N 2. P. 157–162. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.02.156

**117.** Horikawa I., Park K.Y., Isogaya K., et al.  $\Delta 133p53$  represses p53-inducible senescence genes and enhances the generation of human induced pluripotent stem cells // *Cell Death Differ.* 2017. Vol. 24, N 6. P. 1017–1028. doi: 10.1038/cdd.2017.48

**118.** Li W., Zhou H., Abujarour R., et al. Generation of human-induced pluripotent stem cells in the absence of exogenous Sox2 // *Stem Cells.* 2009. Vol. 27, N 12. P. 2992–3000. doi: 10.1002/stem.240

**119.** Li Y., Zhang Q., Yin X., et al. Generation of iPSCs from mouse fibroblasts with a single gene, Oct4, and small molecules // *Cell Res.* 2011. Vol. 21, N 1. P. 196–204. doi: 10.1038/cr.2010.142

**120.** Shi Y., Inoue H., Wu J.C., Yamanaka S. Induced pluripotent stem cell technology: a decade of progress // *Nat Rev Drug Discov.* 2017. Vol. 16, N 2. P. 115–130. doi: 10.1038/nrd.2016.245

**121.** Si-Tayeb K., Noto F.K., Sepac A., et al. Generation of human induced pluripotent stem cells by simple transient transfection of

plasmid DNA encoding reprogramming factors // *BMC Dev Biol.* 2010. Vol. 10. P. 81. doi: 10.1186/1471-213X-10-81

**122.** Lin S.L., Chang D.C., Ying S.Y., et al. MicroRNA miR-302 inhibits the tumorigenicity of human pluripotent stem cells by coordinate suppression of the CDK2 and CDK4/6 cell cycle pathways // *Cancer Res.* 2010. Vol. 70, N 22. P. 9473–9482. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2746

**123.** Deng X.Y., Wang H., Wang T., et al. Non-viral methods for generating integration-free, induced pluripotent stem cells // *Curr Stem Cell Res Ther.* 2015. Vol. 10, N 2. P. 153–158. doi: 10.2174/1574888x09666140923101914

**124.** Lim J., Kim J., Kang J., Jo D. Partial somatic to stem cell transformations induced by cell-permeable reprogramming factors // *Sci Rep.* 2014. Vol. 4. P. 4361. doi: 10.1038/srep04361

**125.** Liu X., Sun H., Qi J., et al. Sequential introduction of reprogramming factors reveals a time-sensitive requirement for individual factors and a sequential EMT-MET mechanism for optimal reprogramming // *Nat Cell Biol.* 2013. Vol. 15, N 7. P. 829–838. doi: 10.1038/ncb2765

**126.** Nagashima T., Shimizu K., Matsumoto R., Honda H. Selective Elimination of Human Induced Pluripotent Stem Cells Using Medium with High Concentration of L-Alanine // *Sci Rep.* 2018. Vol. 8, N 1. P. 12427. doi: 10.1038/s41598-018-30936-2

**127.** Murray L.M.A., Krasnodembskaya A.D. Concise Review: Intercellular Communication Via Organelle Transfer in the Biology and Therapeutic Applications of Stem Cells // *Stem Cells.* 2019. Vol. 37, N 1. P. 14–25. doi: 10.1002/stem.2922

**128.** Phinney D.G., Di Giuseppe M., Njah J., et al. Mesenchymal stem cells use extracellular vesicles to outsource mitophagy and shuttle microRNAs // *Nat Commun.* 2015. Vol. 6. P. 8472. doi: 10.1038/ncomms9472

## REFERENCES

- Approved Cellular and Gene Therapy Products [Internet]. Food and Drug Administration; 2022 [cited 2022 Sept 13]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>.
- Sipp D, Caulfield T, Kaye J, et al. Marketing of unproven stem cell-based interventions: A call to action. *Sci Transl Med.* 2017;9(397):eaag0426. doi: 10.1126/scitranslmed.aag0426
- Stem cell facts [Internet]. International Society for Stem Cell Research; 2018. 6 p. [cited 2022 Sept 13]. Available from: <https://www.closerlookatstemcells.org/wp-content/uploads/2018/10/stem-cell-facts.pdf>.
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science.* 1998;282(5391):1145–1147. doi: 10.1126/science.282.5391.1145. Erratum in: *Science.* 1998;282(5395):1827.
- Stachelscheid H, Wulf-Goldenberg A, Eckert K, et al. Teratoma formation of human embryonic stem cells in three-dimensional perfusion culture bioreactors. *J Tissue Eng Regen Med.* 2013;7(9):729–741. doi: 10.1002/term.1467
- Zhang WY, de Almeida PE, Wu JC. Teratoma formation: A tool for monitoring pluripotency in stem cell research. In: *StemBook*. Cambridge (MA): Harvard Stem Cell Institute; 2012.
- Hentze H, Soong PL, Wang ST, et al. Teratoma formation by human embryonic stem cells: evaluation of essential parameters for future safety studies. *Stem Cell Res.* 2009;2(3):198–210. doi: 10.1016/j.scr.2009.02.002
- Drukker M, Katz G, Urbach A, et al. Characterization of the expression of MHC proteins in human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(15):9864–9869. doi: 10.1073/pnas.142298299
- Liu Y, Li Y, Hwang A, et al. Comparison of three embryo culture methods for derivation of human embryonic stem cells from discarded embryos. *Cell Reprogram.* 2011;13(3):233–239. doi: 10.1089/cell.2010.0092
- Amit M, Carpenter MK, Inokuma MS, et al. Clonally derived human embryonic stem cell lines maintain pluripotency and proliferative potential for prolonged periods of culture. *Dev Biol.* 2000;227(2):271–278. doi: 10.1006/dbio.2000.9912
- Zucchelli M, Ström S, Holm F, et al. In vivo differentiated human embryonic stem cells can acquire chromosomal aberrations more frequently than in vitro during the same period. *Stem Cells Dev.* 2012;21(18):3363–3371. doi: 10.1089/scd.2012.0066
- Yang R, Liu F, Wang J, et al. Epidermal stem cells in wound healing and their clinical applications. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):229. doi: 10.1186/s13287-019-1312-z. Erratum in: *Stem Cell Res Ther.* 2019;11(1):447.
- Hovatta O, Jaconi M, Töhönen V, et al. A teratocarcinoma-like human embryonic stem cell (hESC) line and four hESC lines reveal potentially oncogenic genomic changes. *PLoS One.* 2010;5(4):e10263. doi: 10.1371/journal.pone.0010263
- Ben-David U, Benvenisty N. The tumorigenicity of human embryonic and induced pluripotent stem cells. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(4):268–277. doi: 10.1038/nrc3034

15. Geens M, Mateizel I, Sermon K, et al. Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres of two 4-cell stage embryos. *Hum Reprod.* 2009;24(11):2709–2717. doi: 10.1093/humrep/dep262
16. Feki A, Bosman A, Dubuisson JB, et al. Derivation of the first Swiss human embryonic stem cell line from a single blastomere of an arrested four-cell stage embryo. *Swiss Med Wkly.* 2008;138(37–38):540–550.
17. Tachibana M, Amato P, Sparman M, et al. Human embryonic stem cells derived by somatic cell nuclear transfer. *Cell.* 2013;153(6):1228–1238. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.006
18. Chung YG, Eum JH, Lee JE, et al. Human somatic cell nuclear transfer using adult cells. *Cell Stem Cell.* 2014;14(6):777–780. doi: 10.1016/j.stem.2014.03.015
19. Tao H, Chen X, Wei A, et al. Comparison of Teratoma Formation between Embryonic Stem Cells and Parthenogenetic Embryonic Stem Cells by Molecular Imaging. *Stem Cells Int.* 2018;7906531. doi: 10.1155/2018/7906531
20. McGrath J, Solter D. Completion of mouse embryogenesis requires both the maternal and paternal genomes. *Cell.* 1984;37(1):179–183. doi: 10.1016/0092-8674(84)90313-1
21. Abaturon AE. Exogenous factors affect genomic imprinting 3. Impact of ancillary reproductive technologies. *Zdorov'e Rebenka.* 2016;(7):162–169. (In Russ). doi: 10.22141/2224-0551.7.75.2016.86744
22. Strain L, Warner JP, Johnston T, Bonthron DT. A human parthenogenetic chimaera. *Nat Genet.* 1995;11(2):164–169. doi: 10.1038/ng1095-164
23. Winberg J, Gustavsson P, Lagerstedt-Robinson K, et al. Chimerism resulting from parthenogenetic activation and dispermic fertilization. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(9):2277–2286. doi: 10.1002/ajmg.a.33594
24. Giltay JC, Brunt T, Beemer FA, et al. Polymorphic detection of a parthenogenetic maternal and double paternal contribution to a 46,XX/46,XY hermaphrodite. *Am J Hum Genet.* 1998;62(4):937–940. doi: 10.1086/301796
25. Humpherys D, Eggen K, Akutsu H, et al. Epigenetic instability in ES cells and cloned mice. *Science.* 2001;293(5527):95–97. doi: 10.1126/science.1061402
26. Revazova ES, Turovets NA, Kochetkova OD, et al. Patient-specific stem cell lines derived from human parthenogenetic blastocysts. *Cloning Stem Cells.* 2007;9(3):432–449. doi: 10.1089/clo.2007.0033
27. Kim K, Lerou P, Yabuuchi A, et al. Histocompatible embryonic stem cells by parthenogenesis. *Science.* 2007;315(5811):482–486. doi: 10.1126/science.1133542
28. Bennett M, Yu YY, Stoneman E, et al. Hybrid resistance: 'negative' and 'positive' signaling of murine natural killer cells. *Semin Immunol.* 1995;7(2):121–127. doi: 10.1006/smim.1995.0016
29. Zhao Q, Wang J, Zhang Y, et al. Generation of histocompatible androgenetic embryonic stem cells using spermatogenic cells. *Stem Cells.* 2010;28(2):229–239. doi: 10.1002/stem.283
30. Ding C, Huang S, Qi Q, et al. Derivation of a Homozygous Human Androgenetic Embryonic Stem Cell Line. *Stem Cells Dev.* 2015;24(19):2307–2316. doi: 10.1089/scd.2015.0031
31. Sagi I, Chia G, Golan-Lev T, et al. Derivation and differentiation of haploid human embryonic stem cells. *Nature.* 2016;532(7597):107–111. doi: 10.1038/nature17408
32. Liu G, Wang X, Liu Y, et al. Arrayed mutant haploid embryonic stem cell libraries facilitate phenotype-driven genetic screens. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(22):e180. doi: 10.1093/nar/gkx857
33. Tesarik J. Reproductive semi-cloning respecting biparental embryo origin: embryos from syngamy between a gamete and a haploidized somatic cell. *Hum Reprod.* 2002;17(8):1933–1937. doi: 10.1093/humrep/17.8.1933
34. Li W, Shuai L, Wan H, et al. Androgenetic haploid embryonic stem cells produce live transgenic mice. *Nature.* 2012;490(7420):407–411. doi: 10.1038/nature11435
35. Li Z, Wan H, Feng G, et al. Birth of fertile bimaternal offspring following intracytoplasmic injection of parthenogenetic haploid embryonic stem cells. *Cell Res.* 2016;26(1):135–138. doi: 10.1038/cr.2015.151
36. Zhong C, Xie Z, Yin Q, et al. Parthenogenetic haploid embryonic stem cells efficiently support mouse generation by oocyte injection. *Cell Res.* 2016;26(1):131–134. doi: 10.1038/cr.2015.132
37. Horii T, Hatada I. Genome Editing Using Mammalian Haploid Cells. *Int J Mol Sci.* 2015;16(10):23604–23614. doi: 10.3390/ijms161023604
38. Zhong C, Li J. Efficient Generation of Gene-Modified Mice by Haploid Embryonic Stem Cell-Mediated Semi-cloned Technology. *Methods Mol Biol.* 2017;1498:121–133. doi: 10.1007/978-1-4939-6472-7\_8
39. Ishii T, Eto K. Fetal stem cell transplantation: Past, present, and future. *World J Stem Cells.* 2014;6(4):404–420. doi: 10.4252/wjsc.v6.i4.404
40. Deuse T, Stubbendorff M, Tang-Quan K, et al. Immunogenicity and immunomodulatory properties of umbilical cord lining mesenchymal stem cells. *Cell Transplant.* 2011;20(5):655–667. doi: 10.3727/096368910X536473
41. Brunstein CG, Petersdorf EW, DeFor TE, et al. Impact of Allele-Level HLA Mismatch on Outcomes in Recipients of Double Umbilical Cord Blood Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(3):487–492. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.025
42. Dessels C, Alessandrini M, Pepper MS. Factors Influencing the Umbilical Cord Blood Stem Cell Industry: An Evolving Treatment Landscape. *Stem Cells Transl Med.* 2018;7(9):643–650. doi: 10.1002/sctm.17-0244
43. Wang HS, Hung SC, Peng ST, et al. Mesenchymal stem cells in the Wharton's jelly of the human umbilical cord. *Stem Cells.* 2004;22(7):1330–1337. doi: 10.1634/stemcells.2004-0013
44. Weiss ML, Medicetty S, Bledsoe AR, et al. Human umbilical cord matrix stem cells: preliminary characterization and effect of transplantation in a rodent model of Parkinson's disease. *Stem Cells.* 2006;24(3):781–792. doi: 10.1634/stemcells.2005-0330
45. Davies JE, Walker JT, Keating A. Concise Review: Wharton's Jelly: The Rich, but Enigmatic, Source of Mesenchymal Stromal Cells. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(7):1620–1630. doi: 10.1002/sctm.16-0492
46. Beeravolu N, McKee C, Alamri A, et al. Isolation and Characterization of Mesenchymal Stromal Cells from Human Umbilical Cord and Fetal Placenta. *J Vis Exp.* 2017;(122):55224. doi: 10.3791/55224
47. Stubbendorff M, Deuse T, Hua X, et al. Immunological properties of extraembryonic human mesenchymal stromal cells derived from gestational tissue. *Stem Cells Dev.* 2013;22(19):2619–2629. doi: 10.1089/scd.2013.0043
48. Ventura Ferreira MS, Bienert M, Müller K, et al. Comprehensive characterization of chorionic villi-derived mesenchymal stromal cells from human placenta. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):28. doi: 10.1186/s13287-017-0757-1
49. Xie N, Li Z, Adesanya TM, et al. Transplantation of placenta-derived mesenchymal stem cells enhances angiogenesis after ischemic limb injury in mice. *J Cell Mol Med.* 2016;20(1):29–37. doi: 10.1111/jcmm.12489

50. Nagaya N, Fujii T, lwase T, et al. Intravenous administration of mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with acute myocardial infarction through angiogenesis and myogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287(6):H2670–2676. doi: 10.1152/ajpheart.01071.2003
51. Tran TC, Kimura K, Nagano M, et al. Identification of human placenta-derived mesenchymal stem cells involved in re-endothelialization. *J Cell Physiol*. 2011;226(1):224–235. doi: 10.1002/jcp.22329
52. Komaki M, Numata Y, Morioka C, et al. Exosomes of human placenta-derived mesenchymal stem cells stimulate angiogenesis. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):219. doi: 10.1186/s13287-017-0660-9
53. Vegh I, Grau M, Gracia M, et al. Decidua mesenchymal stem cells migrated toward mammary tumors in vitro and in vivo affecting tumor growth and tumor development. *Cancer Gene Ther*. 2013;20(1):8–16. doi: 10.1038/cgt.2012.71
54. Paris JL, de la Torre P, Manzano M, et al. Decidua-derived mesenchymal stem cells as carriers of mesoporous silica nanoparticles. In vitro and in vivo evaluation on mammary tumors. *Acta Biomater*. 2016;33:275–282. doi: 10.1016/j.actbio.2016.01.017
55. Zhou Y, Gan SU, Lin G, et al. Characterization of human umbilical cord lining-derived epithelial cells and transplantation potential. *Cell Transplant*. 2011;20(11-12):1827–1841. doi: 10.3727/096368910X564085
56. Miki T. Stem cell characteristics and the therapeutic potential of amniotic epithelial cells. *Am J Reprod Immunol*. 2018. Vol. 80, N 4. P. e13003. doi: 10.1111/aji.13003
57. Miki T, Lehmann T, Cai H, et al. Stem cell characteristics of amniotic epithelial cells. *Stem Cells*. 2005;23(10):1549–1559. doi: 10.1634/stemcells.2004-0357
58. Motedayyen H, Esmaeil N, Tajik N, et al. Method and key points for isolation of human amniotic epithelial cells with high yield, viability and purity. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):552. doi: 10.1186/s13104-017-2880-6
59. Bryzek A, Czekaj P, Plewka D, et al. Expression and co-expression of surface markers of pluripotency on human amniotic cells cultured in different growth media. *Ginekol Pol*. 2013;84(12):1012–1024. doi: 10.17772/gp/1673
60. Lim IJ, Phan TT. Epithelial and mesenchymal stem cells from the umbilical cord lining membrane. *Cell Transplant*. 2014;23(4-5):497–503. doi: 10.3727/096368914X678346
61. Ermolaeva M, Neri F, Ori A, Rudolph KL. Cellular and epigenetic drivers of stem cell ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19(9):594–610. doi: 10.1038/s41580-018-0020-3
62. Goodell MA, Nguyen H, Shroyer N. Somatic stem cell heterogeneity: diversity in the blood, skin and intestinal stem cell compartments. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2015;16(5):299–309. doi: 10.1038/nrm3980
63. Ema H, Morita Y, Suda T. Heterogeneity and hierarchy of hematopoietic stem cells. *Exp Hematol*. 2014;42(2):74–82.e2. doi: 10.1016/j.exphem.2013.11.004
64. Ratajczak MZ, Zuba-Surma EK, Wysoczynski M, et al. Very small embryonic-like stem cells: characterization, developmental origin, and biological significance. *Exp Hematol*. 2008;36(6):742–751. doi: 10.1016/j.exphem.2008.03.010
65. Abbott A. Doubt cast over tiny stem cells. *Nature*. 2013;499(7459):390. doi: 10.1038/499390a
66. Ratajczak MZ, Zuba-Surma E, Wojakowski W, et al. Very small embryonic-like stem cells (VSELs) represent a real challenge in stem cell biology: recent pros and cons in the midst of a lively debate. *Leukemia*. 2014;28(3):473–484. doi: 10.1038/leu.2013.255
67. Ferraro F, Celso CL, Scadden D. Adult stem cells and their niches. *Adv Exp Med Biol*. 2010;695:155–168. doi: 10.1007/978-1-4419-7037-4\_11
68. Wallenfang MR. Aging within the Stem Cell niche. *Dev Cell*. 2007;13(5):603–604. doi: 10.1016/j.devcel.2007.10.011
69. Rumman M, Dhawan J, Kassem M. Concise Review: Quiescence in Adult Stem Cells: Biological Significance and Relevance to Tissue Regeneration. *Stem Cells*. 2015;33(10):2903–2912. doi: 10.1002/stem.2056
70. Rodgers JT, King KY, Brett JO, et al. mTORC1 controls the adaptive transition of quiescent stem cells from G0 to G(Alert). *Nature*. 2014;510(7505):393–396. doi: 10.1038/nature13255
71. Morrison SJ, Kimble J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature*. 2006;441(7097):1068–1074. doi: 10.1038/nature04956
72. Bu P, Chen KY, Lipkin SM, Shen X. Asymmetric division: a marker for cancer stem cells in early stage tumors? *Oncotarget*. 2013;4(7):950–951. doi: 10.18632/oncotarget.1029
73. Buczacki SJ, Zecchini HI, Nicholson AM, et al. Intestinal label-retaining cells are secretory precursors expressing Lgr5. *Nature*. 2013;495(7439):65–69. doi: 10.1038/nature11965
74. Maximow A. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere. (Demonstrationsvortrag, gehalten in der ausserordentlichen Sitzung der Berliner Hämatologischen Gesellschaft am 1. Juni 1909). *Folia Haematol*. 1909;(8):125–134.
75. Müller AM, Huppertz S, Henschler R. Hematopoietic Stem Cells in Regenerative Medicine: Astray or on the Path? *Transfus Med Hemother*. 2016;43(4):247–254. doi: 10.1159/000447748
76. Sirinoglu Demiriz I, Tekgunduz E, Altuntas F. What is the most appropriate source for hematopoietic stem cell transplantation? Peripheral stem cell/bone marrow/cord blood. *Bone Marrow Res*. 2012;834040. doi: 10.1155/2012/834040
77. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*. 1991;9(5):641–650. doi: 10.1002/jor.1100090504
78. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, 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
79. Berebichez-Fridman R, Montero-Olvera PR. Sources and Clinical Applications of Mesenchymal Stem Cells: State-of-the-art review. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2018;18(3):e264–e277. doi: 10.18295/squmj.2018.18.03.002
80. Caplan AI. Mesenchymal Stem Cells: Time to Change the Name! *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(6):1445–1451. doi: 10.1002/sctm.17-0051
81. Sacchetti B, Funari A, Remoli C, et al. No Identical “Mesenchymal Stem Cells” at Different Times and Sites: Human Committed Progenitors of Distinct Origin and Differentiation Potential Are Incorporated as Adventitial Cells in Microvessels. *Stem Cell Reports*. 2016;6(6):897–913. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.05.011
82. Isobe Y, Koyama N, Nakao K, et al. Comparison of human mesenchymal stem cells derived from bone marrow, synovial fluid, adult dental pulp, and exfoliated deciduous tooth pulp. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016;45(1):124–131. doi: 10.1016/j.ijom.2015.06.022
83. Sipp D, Robey PG, Turner L. Clear up this stem-cell mess. *Nature*. 2018;561(7724):455–457. doi: 10.1038/d41586-018-06756-9

- 84.** Crisan M, Yap S, Casteilla L, et al. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. *Cell Stem Cell*. 2008;3(3):301–313. doi: 10.1016/j.stem.2008.07.003
- 85.** De Ugarte DA, Morizono K, Elbarbary A, et al. Comparison of multi-lineage cells from human adipose tissue and bone marrow. *Cells Tissues Organs*. 2003;174(3):101–109. doi: 10.1159/000071150
- 86.** Li CY, Wu XY, Tong JB, et al. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue under xeno-free conditions for cell therapy. *Stem Cell Res Ther*. 2015;6(1):55. doi: 10.1186/s13287-015-0066-5
- 87.** Sebo ZL, Jeffery E, Holtrup B, Rodeheffer MS. A mesodermal fate map for adipose tissue. *Development*. 2018;145(17):dev166801. doi: 10.1242/dev.166801
- 88.** González EAP. Heterogeneity in adipose stem cells. In: *Stem Cells Heterogeneity—Novel Concepts*. Cham: Springer; 2019. P:119–150.
- 89.** Usoltceva EO, Dzhemlikhanova LK, Niauri DA, et al. Endometrial stem cells expansion capability for local and systemic routes of administration in a model of experimentally injured endometrium. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;65(1):62–68. (In Russ). doi: 10.17816/JOWD65162-68
- 90.** Cuenca J, Le-Gatt A, Castillo V, et al. The Reparative Abilities of Menstrual Stem Cells Modulate the Wound Matrix Signals and Improve Cutaneous Regeneration. *Front Physiol*. 2018;9:464. doi: 10.3389/fphys.2018.00464
- 91.** Sagitov II, Shafigullina AK, Saleeva GT, et al. Deriving population of ectomesenchymal cells with properties of stem progenitor cells from pulp of permanent teeth. *Genes and Cells*. 2014;3(3):112–117. (In Russ).
- 92.** Shamsutdinov MI, Titova MA, Saleeva GT, Kiyasov AP. The Expression of Epithelial (EMA, ESA) and Mesenchymal (a-SMA, CD31) Antigens in Human Dental Pulp Cells. *Genes and Cells*. 2009;4(1):52–58. (In Russ).
- 93.** Janebodin K, Horst OV, Ieronimakis N, et al. Isolation and characterization of neural crest-derived stem cells from dental pulp of neonatal mice. *PLoS One*. 2011;6(11):e27526. doi: 10.1371/journal.pone.0027526
- 94.** Koltsova AM, Zenin VV, Turilova VI, et al. The derivation and characterization of mesenchymal stem cell line, isolated from human pulp of a deciduous tooth. *Cytology*. 2018;60(12):955–968. (In Russ). doi: 10.1134/S0041377118120015
- 95.** Lin X, Dong R, Diao S, et al. SFRP2 enhanced the adipogenic and neuronal differentiation potentials of stem cells from apical papilla. *Cell Biol Int*. 2017;41(5):534–543. doi: 10.1002/cbin.10757
- 96.** Chai Y, Jiang X, Ito Y, et al. Fate of the mammalian cranial neural crest during tooth and mandibular morphogenesis. *Development*. 2000;127(8):1671–1679. doi: 10.1242/dev.127.8.1671
- 97.** Romeo L, Diomedea F, Gugliandolo A, et al. Moringin Induces Neural Differentiation in the Stem Cell of the Human Periodontal Ligament. *Sci Rep*. 2018;8(1):9153. doi: 10.1038/s41598-018-27492-0
- 98.** Patil R, Kumar BM, Lee WJ, et al. Multilineage potential and proteomic profiling of human dental stem cells derived from a single donor. *Exp Cell Res*. 2014;320(1):92–107. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.10.005
- 99.** Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science*. 2015;347(6217):78–81. doi: 10.1126/science.1260825
- 100.** Page ME, Lombard P, Ng F, et al. The epidermis comprises autonomous compartments maintained by distinct stem cell populations. *Cell Stem Cell*. 2013;13(4):471–482. doi: 10.1016/j.stem.2013.07.010
- 101.** Moghadasi Boroujeni S, Koontz A, Tseropoulos G, et al. Neural crest stem cells from human epidermis of aged donors maintain their multipotency in vitro and in vivo. *Sci Rep*. 2019;9(1):9750. doi: 10.1038/s41598-019-46140-9
- 102.** Gnedeva KYu, Vorotelyak EA, Vasiliev AV, et al. Differential and morphogenetic potential of rat dermal papilla cells. *Biology Bulletin*. 2011;38(6):653–658. (In Russ). doi: 10.1134/S1062359011060021
- 103.** Asakawa K, Toyoshima KE, Tsuji T. Functional Hair Follicle Regeneration by the Rearrangement of Stem Cells. *Methods Mol Biol*. 2017;1597:117–134. doi: 10.1007/978-1-4939-6949-4\_9
- 104.** Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131(5):861–872. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.019
- 105.** Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*. 2007;318(5858):1917–1920. doi: 10.1126/science.1151526
- 106.** Santos F, Hendrich B, Reik W, Dean W. Dynamic reprogramming of DNA methylation in the early mouse embryo. *Dev Biol*. 2002;241(1):172–182. doi: 10.1006/dbio.2001.0501
- 107.** Lin SL. Concise review: Deciphering the mechanism behind induced pluripotent stem cell generation. *Stem Cells*. 2011;29(11):1645–1649. doi: 10.1002/stem.744
- 108.** Muchkayeva IA, Dashnimayev EB, Artyukhov AS, et al. Reprogramming human dermal papilla cells to a pluripotent state. *Acta Naturae*. 2014;6(1):48–57. (In Russ).
- 109.** Omole AE, Fakoya AOJ. Ten years of progress and promise of induced pluripotent stem cells: historical origins, characteristics, mechanisms, limitations, and potential applications. *PeerJ*. 2018;6:e4370. doi: 10.7717/peerj.4370
- 110.** Kooreman NG, Kim Y, de Almeida PE, et al. Autologous iPSC-Based Vaccines Elicit Anti-tumor Responses In Vivo. *Cell Stem Cell*. 2018;22(4):501–513.e7. doi: 10.1016/j.stem.2018.01.016
- 111.** Ji J, Ng SH, Sharma V, et al. Elevated coding mutation rate during the reprogramming of human somatic cells into induced pluripotent stem cells. *Stem Cells*. 2012;30(3):435–440. doi: 10.1002/stem.1011
- 112.** Lo Sardo V, Ferguson W, Erikson GA, et al. Influence of donor age on induced pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol*. 2017;35(1):69–74. doi: 10.1038/nbt.3749
- 113.** Cai J, Li W, Su H, et al. Generation of human induced pluripotent stem cells from umbilical cord matrix and amniotic membrane mesenchymal cells. *J Biol Chem*. 2010;285(15):11227–11234. doi: 10.1074/jbc.M109.086389
- 114.** Li Z, Lu H, Yang W, et al. Mouse SCNT ESCs have lower somatic mutation load than syngeneic iPSCs. *Stem Cell Reports*. 2014;2(4):399–405. doi: 10.1016/j.stemcr.2014.02.005
- 115.** Mayshar Y, Ben-David U, Lavon N, et al. Identification and classification of chromosomal aberrations in human induced pluripotent stem cells. *Cell Stem Cell*. 2010;7(4):521–531. doi: 10.1016/j.stem.2010.07.017
- 116.** Schoenhals M, Kassambara A, De Vos J, et al. Embryonic stem cell markers expression in cancers. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;383(2):157–162. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.02.156
- 117.** Horikawa I, Park KY, Isogaya K, et al.  $\Delta$ 133p53 represses p53-inducible senescence genes and enhances the generation of human induced pluripotent stem cells. *Cell Death Differ*. 2017;24(6):1017–1028. doi: 10.1038/cdd.2017.48

- 118.** Li W, Zhou H, Abujarour R, et al. Generation of human-induced pluripotent stem cells in the absence of exogenous Sox2. *Stem Cells*. 2009;27(12):2992–3000. doi: 10.1002/stem.240
- 119.** Li Y, Zhang Q, Yin X, et al. Generation of iPSCs from mouse fibroblasts with a single gene, Oct4, and small molecules. *Cell Res*. 2011;21(1):196–204. doi: 10.1038/cr.2010.142
- 120.** Shi Y, Inoue H, Wu JC, Yamanaka S. Induced pluripotent stem cell technology: a decade of progress. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(2):115–130. doi: 10.1038/nrd.2016.245
- 121.** Si-Tayeb K, Noto FK, Sepac A, et al. Generation of human induced pluripotent stem cells by simple transient transfection of plasmid DNA encoding reprogramming factors. *BMC Dev Biol*. 2010;10:81. doi: 10.1186/1471-213X-10-81
- 122.** Lin SL, Chang DC, Ying SY, et al. MicroRNA miR-302 inhibits the tumorigenicity of human pluripotent stem cells by coordinate suppression of the CDK2 and CDK4/6 cell cycle pathways. *Cancer Res*. 2010;70(22):9473–9482. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2746
- 123.** Deng XY, Wang H, Wang T, et al. Non-viral methods for generating integration-free, induced pluripotent stem cells. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2015;10(2):153–158. doi: 10.2174/1574888x09666140923101914
- 124.** Lim J, Kim J, Kang J, Jo D. Partial somatic to stem cell transformations induced by cell-permeable reprogramming factors. *Sci Rep*. 2014;4:4361. doi: 10.1038/srep04361
- 125.** Liu X, Sun H, Qi J, et al. Sequential introduction of reprogramming factors reveals a time-sensitive requirement for individual factors and a sequential EMT-MET mechanism for optimal reprogramming. *Nat Cell Biol*. 2013;15(7):829–838. doi: 10.1038/ncb2765
- 126.** Nagashima T, Shimizu K, Matsumoto R, Honda H. Selective Elimination of Human Induced Pluripotent Stem Cells Using Medium with High Concentration of L-Alanine. *Sci Rep*. 2018;8(1):12427. doi: 10.1038/s41598-018-30936-2
- 127.** Murray LMA, Krasnodembskaya AD. Concise Review: Inter-cellular Communication Via Organelle Transfer in the Biology and Therapeutic Applications of Stem Cells. *Stem Cells*. 2019;37(1):14–25. doi: 10.1002/stem.2922
- 128.** Phinney DG, Di Giuseppe M, Njah J, et al. Mesenchymal stem cells use extracellular vesicles to outsource mitophagy and shuttle microRNAs. *Nat Commun*. 2015;6:8472. doi: 10.1038/ncomms9472

## ОБ АВТОРАХ

**\* Потоцкая Ольга Юрьевна;**

адрес: 49044, Украина, г. Днепр, ул. Владимира Вернадского, д. 9;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6799-7621>;  
e-mail: pototskaya.o.yu@gmail.com

**Шевченко Екатерина Николаевна;**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6788-4013>;  
e-mail: temiz\_kiz@mail.ru

## AUTHOR INFO

**Olha Yu. Pototska;**

address: 9, Vladimir Vernadsky St., Dnipro, 49044, Ukraine;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6799-7621>;  
e-mail: pototskaya.o.yu@gmail.com

**Ekaterina N. Shevchenko;**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6788-4013>;  
e-mail: temiz\_kiz@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author