



**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОНОНУКЛЕАРНЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА В ЛЕЧЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА
(обзор литературы)**

Ж.В. ДЗАМПАЕВА, С.В. СКУПНЕВСКИЙ, Р.В. САВЕЛЬЕВ, Ф.К. РУРУА, Э.М. КАЗИЕВА

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Северо-Осетинский Государственный Университет» им. К.Л. Хетагурова,
ул. Бутырина, 27, г. Владикавказ, 362025, Россия*

Аннотация. Введение. Атеросклероз является ведущей причиной глобальной эпидемии сердечно-сосудистых заболеваний. В Российской Федерации у 30-50% населения старше 40 лет отмечаются признаки атеросклероза. Его осложнения – инфаркт миокарда, инсульт и ишемическая болезнь сердца – являются основными причинами смертности в России и мире. Поэтому актуальными являются исследования по разработке новых методов лечения и профилактики. В последние годы внимание ученых нацелено на *мононуклеарные клетки пуповинно-плацентарной крови человека* (МКППКЧ) как перспективного метода лечения атеросклероза. К МКППКЧ относят *гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), мезенхимальные стволовые клетки (МСК), эндотелиальные клетки-предшественники, лимфоциты, моноциты, регуляторные Т-клетки (Treg)*, наиболее изученными из которых являются МСК. **Цель исследования** – обзор современных данных об особенностях применения и механизмах положительных эффектов мононуклеарных клеток пуповинно-плацентарной крови человека в лечении атеросклероза. **Материалы и методы исследования.** Проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы в системах *e-library* и *PubMed* за последние 15 лет по следующим ключевым словам: атеросклероз, воспаление, гладкомышечные клетки, пуповинная кровь, мононуклеарные клетки, эндотелий. **Результаты и обсуждение.** Основные механизмы действия мононуклеарных клеток пуповинной крови (стволовых и прогениторных клеток): противовоспалительное (модулирование иммунного ответа и снижение воспаления), способность к дифференцировке (в эндотелиальные и гладкомышечные клетки), продукция множества биологически активных молекул, способствующих регенерации тканей и ангиогенезу. **Выводы.** Мононуклеарные клетки пуповинной крови – многообещающее направление в лечении атеросклероза благодаря своим уникальным свойствам. Однако необходимо более детальное изучение молекулярных механизмов их действия, возможных побочных эффектов, а также оптимизация протоколов лечения атеросклероза МКППКЧ.

Ключевые слова: атеросклероз, воспаление, гладкомышечные клетки, пуповинная кровь, мононуклеарные клетки, эндотелий.

**POTENTIAL APPLICATIONS OF HUMAN UMBILICAL CORD-PLACENTAL BLOOD
MONONUCLEAR CELLS IN THE TREATMENT OF ATHEROSCLEROSIS
(literature review)**

ZH.V. DZAMPAEVA, S.V. SKUPNEVSKY, R.V. SAVELEV, F.K. RURUA, E.M. KAZIEVA

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
"North Ossetian State University named after K.L. Khetagurov"
27 Butyrina St., Vladikavkaz, 362025, Russia*

Abstract. Introduction. Atherosclerosis is a leading cause of the global epidemic of cardiovascular diseases. In the Russian Federation, 30–50% of the population over the age of 40 shows signs of atherosclerosis. Its complications - myocardial infarction, stroke, and ischemic heart disease - are the main causes of mortality in Russia and worldwide. Therefore, research aimed at developing new methods of treatment and prevention is highly relevant. In recent years, scientists have focused on *human umbilical cord-placental blood mononuclear cells* (HUC-PBMCs) as a promising approach for atherosclerosis treatment. HUC-PBMCs include *hematopoietic stem cells (HSCs), mesenchymal stem cells (MSCs), endothelial progenitor cells, lymphocytes, monocytes, and regulatory T cells (Tregs)*, with MSCs being the most extensively studied. **The purpose of this study** is to review current data on the features and mechanisms of the beneficial effects of human umbilical cord-placental blood mononuclear cells in the treatment of atherosclerosis. **Materials and Methods.** An analysis of contemporary Russian and international literature from the past 15 years was conducted using the *e-library* and *PubMed* databases, with the following keywords: atherosclerosis, inflammation, smooth muscle cells, cord blood, mononu-

clear cells, endothelium. **Results and Discussion.** The main mechanisms of action of cord blood mononuclear cells (stem and progenitor cells) include: anti-inflammatory effects (modulation of immune response and reduction of inflammation), differentiation potential (into endothelial and smooth muscle cells), and production of various biologically active molecules that promote tissue regeneration and angiogenesis. **Conclusion.** Cord blood mononuclear cells represent a promising direction in atherosclerosis treatment due to their unique properties. However, more detailed studies of their molecular mechanisms of action, potential side effects, and optimization of treatment protocols using HUC-PBMCs are required.

Keywords: atherosclerosis, inflammation, smooth muscle cells, cord blood, mononuclear cells, endothelium.

Введение. В настоящее время атеросклероз является ведущей причиной глобальной эпидемии сердечно-сосудистых заболеваний [8]. Инфаркт и инсульт – осложнения атеросклеротического процесса являются основными причинами смертности и инвалидизации населения в Российской Федерации и в мире в целом [1, 28].

Атеросклероз – хроническое воспалительное заболевание, связанное с провоспалительной активацией *T*-клеток, макрофагов, *гладкомышечных клеток* (ГМК), субэндотелиальных клеток [5]. Избыточное накопление и окисление *липопротеинов низкой плотности* (ЛПНП) в субэндотелиальном слое артерий способствует дифференцировке моноцитов из клеток-предшественников в костном мозге. Под влиянием хемокинов (*CCL2/MCP-1*, *RANTES/CCL5*, *CXCL8* (ИЛ-8), *CXCL8* (ИЛ-8), *CCL3/MIP-1α*) циркулирующие моноциты мигрируют в атеросклеротические поражения/бляшки, где дифференцируются в *дендритные клетки* (ДК) или макрофаги, которые инфильтрируют эндотелий сосудов. Макрофаги выделяют провоспалительные цитокины, которые изначально способствуют снижению нагрузки ЛПНП, однако при чрезмерном поглощении окЛПНП превращаются в пенистые клетки, которые дополнительно выделяют цитокины/хемокины, тем самым усиливая воспаление в бляшке и её рост. По мере роста бляшка становится нестабильной. Воспаление активирует прокоагулянты и увеличивает продукцию фибрина. В совокупности эти изменения приводят к свертыванию крови в месте разрыва бляшки и образованию тромба. Аналогичным образом, вследствие гиперпродукции воспалительных медиаторов нейтрофилы активируются и проникают через эндотелий в бляшку, где также выделяют провоспалительные цитокины, способствующие воспалению и атеросклерозу. *Нейтрофильные внеклеточные ловушки* (NET) также ускоряют повреждение эндотелия и гибель клеток, что приводит к разрыву бляшки [4]. Доказано участие ГМК в патогенезе атеросклероза, которые пролиферируют, мигрируют и дифференцируются в стенке артерий в различные типы клеток в бляшках, что является центральным механизмом в прогрессировании заболевания. Этот процесс способствует смещению баланса между стабильностью поражения и уязвимостью и, таким образом, клиническим осложнениям заболевания [5, 10].

В настоящее время основным широкодоступным населению методом лечения атеросклероза является применение гиполипидемических препаратов для достижения целевого уровня ЛПНП, которые значительно снизили риск инфарктов и инсультов, однако, для пациентов с прогрессирующим атеросклерозом и формированием нестабильных бляшек прогноз по-прежнему остается неблагоприятным [23]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении молекулярных и клеточных механизмов накопления холестерина и провоспалительной активации моноцитов, субэндотелиальных, гладкомышечных клеток, эффективного фармакологического лечения на сегодняшний день не существует. Поэтому актуальными являются исследования по поиску методов лечения атеросклероза, направленных на ингибирование роста уже возникших бляшек или повышающих их стабильность. Регенеративная медицина, основанная на использовании стволовых клеток, может предложить новые возможности в терапии атеросклероза, в частности, повышение стабильности атеросклеротических бляшек. В данном аспекте последнее десятилетие ученые активно изучают эффекты *мононуклеарных клеток пуповинно-плацентарной крови человека* (МКППКЧ), в особенности, *мезенхимальных стволовых клеток* (МСК), на различные молекулярно-клеточные механизмы развития атеросклероза [6, 20, 22].

Цель исследования – обзор современных научных данных об особенностях применения и механизмах положительных эффектов мононуклеарных клеток пуповинно-плацентарной крови человека в лечении атеросклероза.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы в системах *e-library* и *PubMed* за последние 15 лет по следующим ключевым словам: атеросклероз, воспаление, гладкомышечные клетки, пуповинная кровь, мононуклеарные клетки, эндотелий.

Результаты и их обсуждение. Мононуклеарные клетки пуповинной крови человека представляют собой популяцию клеток, содержащую стволовые и прогениторные клетки. Они обладают высокой пролиферативной способностью и могут дифференцироваться в различные типы клеток, включая эндотелиальные и гладкомышечные клетки. МКППКЧ содержат гемопоэтические стволовые клетки, мезенхимальные стволовые клетки, эндотелиальные клетки-предшественники, лимфоциты, моноциты, регуляторные *T*-клетки и др. [2, 30, 38], которые оказывают ряд благоприятных биологических эффектов –

противовоспалительное, иммуномодулирующее действие, регенерация нервов и сосудов, антиапоптоз [3, 37]. Данные свойства делают МКППКЧ привлекательными в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, атеросклероза.

Противовоспалительное действие МКППКЧ опосредовано модулированием иммунного ответа. Экспериментальные исследования на мышах показали, что МСК способствуют повышенной секреции противовоспалительных цитокинов – *трансформирующего фактора роста (TGF)-β1* и *IL-10* при атеросклерозе. *TGF-β1* участвует в опосредованной МСК индукции $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ *Tregs* [35], а также снижении пролиферации *натуральных киллеров (NK)* [27, 31]. *IL-10* проявляет противоатерогенный эффект за счет ингибирования активации макрофагов 1 типа, матриксных металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов [14, 36]. Снижение продукции провоспалительных цитокинов (*TNF-α*, *IL-1β* и *IL-6*) связано с ингибированием МСК экспрессии и активности *NF-κB* [21, 35].

Активация МСК также приводит к модуляции продукции и высвобождению *индоламин 2,3-диоксигеназы (IDO)*, *простагландина E2 (PGE2)* и гена, *активируемого фактором некроза опухолей (TNF) (TSG-6)*. *IDO* ингибирует дифференцировку *Th17* за счет истощения запасов триптофана, снижает пролиферацию и цитотоксическую активность *NK*, активированных *IL-2*. МСК также ингибируют созревание и функциональную активность дендритных клеток [18]. *PGE2* снижает пролиферацию *T*-клеток, стимулирует секрецию *IL-4* и *IL-10* и способствует дифференцировке $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ *Tregs* [16].

Эндотелиальная дисфункция является одним из ранних проявлений атеросклероза, приводящая к последующему накоплению липидов, макрофагов, образованию пенистых клеток, а также привлечению *T*-клеток и адгезии тромбоцитов. *окЛПНП* дезактивируют активность основного сигнального каскада синтеза оксида азота – *протеинкиназа B (Akt)/NO-синтаза (eNOS)*, таким образом, ингибируют выработку *NO* эндотелиальными клетками (ЭК). ЭК обладают потенциалом к самовосстановлению в ответ на воспалительные стимулы, а МСК способны ускорять процесс восстановления путем снижения уровня лактатдегидрогеназы и быстрым формированием эндотелиальной сети в экспериментах *in vitro* [15, 29]. Совместное инкубирование ЭК с МСК человека снижает отрицательные эффекты *окЛПНП* за счет усиления регуляции *IL-8* и *макрофагального воспалительного белка (MIP)-2* [24].

Регуляторные *T*-клетки выполняют иммуносупрессивную функцию, продуцируя *IL-10* и *TGF-β*. В атеросклеротических бляшках содержится небольшое количество $FOXP3^+$ *Treg*, что способствует прогрессированию атеросклероза [7, 17, 39]. Эксперименты по трансплантации мышам *Tregs* выявили атеропротекторный эффект, подавляя функцию ДК и *Th1/Th2* [13] и экспрессию матриксных металлопротеиназ (*MMP-2*, *MMP-9*), разрушающих белки внеклеточного матрикса, тем самым повышая стабильность бляшек [11]. Основным препятствием, связанным с применением *Treg* в лечении атеросклероза, является неспособность эффективно выделить чистую популяцию из-за отсутствия маркеров для сортировки клеток. Многообещающей альтернативой является использование МСК, полученных из пуповинно-плацентарной крови, способных стимулировать генерацию *Treg* несколькими механизмами, а именно МСК:

1. способны индуцировать *Tregs* путем прямого контакта с $CD4^+$ *T*-клетками [9];
2. увеличивают секрецию *TGF-β1*, способствуя образованию *Treg*;
3. способствуют выживанию моноцитов и индуцируют дифференцировку моноцитов в сторону противовоспалительного фенотипа (*M2*), которые опосредуют образование *Tregs* путем выработки *CCL18* [25].

Способность МСК дифференцироваться в функциональные типы клеток позволяет им восстанавливать пораженные ткани, в которых они локализованы. МСК, меченные сукцинимидиловым эфиром карбоксифлуоресцеина, обнаруживаются в областях, близких к эндотелию, через 7 дней после инъекции [24], а также способны «приживаться» в области разорванной бляшки и дифференцироваться в эндотелиальные клетки. Механизмы, регулирующие дифференцировку стволовых клеток и их мобилизацию или миграцию к месту повреждения сосудов, опосредованы следующими медиаторами и рецепторами: интегрин $\alpha 4$, рецептор хемокинов *CXC-2* и *CXC-4*, $\beta 1$ - и $\beta 2$ -интегрины [26, 32].

Дислипидемия является основным фактором риска развития и прогрессирования атеросклероза. У мышей, получавших МСК, наблюдается значительное снижение уровня липопротеинлипазы в печени, что снижает доступность свободных жирных кислот для синтеза ЛПНП [19].

C-реактивный белок (СРБ) признан прогностическим показателем нестабильности бляшек из-за его прямого провоспалительного эффекта. СРБ индуцирует экспрессию эндотелиальными клетками различных молекул адгезии, а также стимулирует моноциты к выработке и секреции прокоагулянтов, способствующих воспалительной реакции [12]. На модели прогрессирующего атеросклероза у кроликов трансплантация МСК резко снижала экспрессию биомаркеров повреждения тканей, включая СРБ, матриксные металлопротеиназы и *ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1)*. МСК также эффективно стабилизирует бляшки посредством снижения экспрессии *MMP-1*, *MMP-2* и *MMP-9* в очаге поражения, что в дальнейшем снижает риски их разрушения. Трансплантация МСК также значительно снижает количество апоптотических клеток в бляшках, что также повышает их стабильность [33, 34].

Выводы. Атеросклероз является сложным и многофакторным заболеванием с разнообразными этиологическими факторами и звеньями патогенеза. Мононуклеарные клетки пуповинной крови являются перспективным направлением в лечении атеросклероза благодаря своим уникальным свойствам: противовоспалительное (модулирование иммунного ответа и снижение воспаления), способность к дифференцировке (позволяет им замещать поврежденные клетки и восстанавливать нормальную структуру и функцию сосудов), продукция множества биологически активных молекул, способствующих заживлению тканей и ангиогенезу. Поэтому необходимы дальнейшие исследования с целью выявления молекулярных механизмов их действия, побочных эффектов, а также оптимизация протоколов при лечении атеросклероза.

Литература

1. Бойцов С. А. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации // Терапевтический архив. 2022. Т. 92, № 1. С. 4–9. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.0005
2. Скупневский С.В., Савельев Р.В., Пухаева Е.Г., Морозова Я.В., Радаев С.М., Смирнов В.А., Гринь А.А. Мононуклеарные клетки пуповинно-плацентарной крови человека: оценка аллергенности и воздействие на иммунный статус в экспериментах на теплокровных // Медицинская иммунология. Online first. DOI: 10.15789/1563-0625-MCO-3037
3. Скупневский С.В., Савельев Р.В., Пухаева Е.Г., Бадтиев А.К., Руруа Ф.К., Батагова Ф.Э., Фарниева Ж.Г., Голоева Л.В., Иванов Д.В. Влияние серотонина адипината на рубцевание кожных покровов у экспериментальных животных (краткое сообщение) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №2. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-2/3-2.pdf> (дата обращения 10.03.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-2-3-2. EDN VRJUNP
4. Ajoalabady A., Pratico D., Lin L., Mantzoros C.S., Bahijri S., Tuomilehto J., Ren J. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms // Cell Death Disorders. 2024. Vol.15, №11. P. 817. DOI: 10.1038/s41419-024-07166-8
5. Basatemur G.L., Jorgensen H.F., Clarke M.H., Bennett M.R., Mallat Z. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis // National Cardiological Review. 2019. №16. P. 727–744. DOI: 10.1038/s41569-019-0227-9
6. Can A., Celikkan F.T., Cinar O. Umbilical cord mesenchymal stromal cell transplantations: a systemic analysis of clinical trials // Cytotherapy. 2017. Vol.19, №12. P. 1351–82. DOI:10.1016/j.jcyt.2017.08.004
7. Chistiakov D.A., Sobenin I.A., Orekhov A.N. Regulatory T cells in atherosclerosis and strategies to induce the endogenous atheroprotective immune response // Immunological Letters. 2013. №151. P. 10–22. DOI: 10.1016/j.imlet.2013.01.014
8. Ciccarelli G., Conte S., Cimmino G., Maiorano P., Morrione A., Giordano A. Mitochondrial Dysfunction: The Hidden Player in the Pathogenesis of Atherosclerosis? // International Journal of Molecular Science. 2023. Vol.24, №2. P. 1086
9. Colmegna I., Stochaj U. MSC - targets for atherosclerosis therapy. Aging (Albany NY). 2018. Vol.11, №2. P.285-286. DOI: 10.18632/aging.101735
10. Crissey L. Pascale, Uduak-Obong I. Ekanem, Ana Paula de O. Leite, Isabella G. McCormack, Aaron S. Dumont, Dimethyl Fumarate Mediates Sustained Vascular Smooth Muscle Cell Remodeling in a Mouse Model of Cerebral Aneurysm // Antioxidants. 2024. Vol.7, № 773. P.13. DOI: 10.3390/antiox13070773
11. Foks A.C., Frodermann V., ter Borg M., Habets K.L., Bot I., Zhao Y., et al. Differential effects of regulatory T cells on the initiation and regression of atherosclerosis // Atherosclerosis. 2011. №218. P. 53–60. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.029
12. Forte L., Cimmino G., Loffredo F., De Palma R., Abbate G., Calabro P. C-reactive protein is released in the coronary circulation and causes endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes // International Journal of Cardiology. 2011. №152. P. 7–12. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.05.062
13. Gojova A., Brun V., Esposito B., Cottrez F., Gourdy P., Ardouin P. Specific abrogation of transforming growth factor-beta signaling in T cells alters atherosclerotic lesion size and composition in mice // Blood. 2013. №102. P. 4052–4058. DOI:10.1182/blood-2003-05-1729
14. Han X., Boisvert W.A. Interleukin-10 protects against atherosclerosis by modulating multiple atherogenic macrophage function // Thromb Haemost. 2015. №113. P. 505–512. DOI:10.1160/TH14-06-0509
15. He M., Wang D., Xu Y., Jiang F., Zheng J., Feng Y., Cao J., Zhou X. Nitric Oxide-Releasing Platforms for Treating Cardiovascular Disease // Pharmaceuticals. 2022. Vol.14, №7. P. 1345. DOI: 10.3390/pharmaceutics14071345
16. Hu H.J., Xiao X.R., Li T., Liu D.M., Geng X., Han M., Cui W. Integrin beta 3-overexpressing mesenchymal stromal cells display enhanced homing and can reduce atherosclerotic plaque // World Journal of Stem Cells. 2023. Vol.15, №9. P. 931-946. DOI: 10.4252/wjsc.v15.i9.931

17. Klingenberg R., Gerdes N., Badeau R.M., Gistera A., Strodthoff D., Ketelhuth D.F. Depletion of FOXP3+ regulatory T cells promotes hypercholesterolemia and atherosclerosis // *Journal of Clinical Investigations*. 2013. №123. P. 1323–1334. DOI:10.1172/JCI63891
18. Li C., Sun Z., Yuan F., Zhao Z., Zhang J., Zhang B., Li H., Liu T., Dai X. Mechanism of indoleamine 2, 3-dioxygenase inhibiting cardiac allograft rejection in mice // *Journal of Cell Molecular Science*. 2020. Vol.24, №6. P. 3438–3448. DOI: 10.1111/jcmm.15024
19. Li F., Guo X., Chen S.Y. Function and Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells in Atherosclerosis // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2017. №4. P. 32. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00032
20. Li J.Z., Cao T.H., Han J.C., Qu H., Jiang S.Q., Xie B.D. Comparison of adipose- and bone marrow-derived stem cells in protecting against ox-LDL-induced inflammation in M1-macrophage-derived foam cells // *Molecular Medicine Reports*. 2019. Vol.19. №4. P. 2660–2670. DOI: 10.3892/mmr.2019.9922
21. Li Q., Sun W., Wang X., Zhang K., Xi W., Gao P. Skin-derived mesenchymal stem cells alleviate atherosclerosis via modulating macrophage function // *Stem Cells Transplantation Medicine*. 2015. №4. P. 1294–1301. DOI:10.5966/sctm.2015-0020
22. Li Y., Shi G., Han Y. Therapeutic potential of human umbilical cord mesenchymal stem cells on aortic atherosclerotic plaque in a high-fat diet rabbit model // *Stem Cell Research*. 2021. №12. P. 407. DOI:10.1186/s13287-021-02490-8
23. Lin Y., Zhu W., Chen X. The involving progress of MSCs based therapy in atherosclerosis // *Stem Cell Research Therapy*. 2020. Vol.11, №1. P. 216. DOI: 10.1186/s13287-020-01728-1
24. Lin Y.L., Yet S.F., Hsu Y.T., Wang G.J., Hung S.C. Mesenchymal stem cells ameliorate atherosclerotic lesions via restoring endothelial function // *Stem Cells Transplantation Medicine*. 2015. №4. P. 44–55. DOI:10.5966/sctm.2014-0091
25. Liu Y., Chen J., Liang H., Cai Y., Li X., Yan L., Zhou L., Shan L., Wang H. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells not only ameliorate blood glucose but also protect vascular endothelium from diabetic damage through a paracrine mechanism mediated by MAPK/ERK signaling // *Stem Cell Research Therapy*. 2022. Vol.13, №1. P. 258. DOI: 10.1186/s13287-022-02927-8
26. Martins A.R., Zanella C.A., Zucchi F.C., Dombroski T.C., Costa E.T., Guethe L.M. Immunolocalization of nitric oxide synthase isoforms in human archival and rat tissues, and cultured cells // *Journal of Neuroscience Methods*. 2011. №198. P. 16–22. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2011.02.02
27. Moloudizargari M., Govahi A., Fallah M., Rezvanfar M.A., Asghari M.H., Abdollahi M. The mechanisms of cellular crosstalk between mesenchymal stem cells and natural killer cells: Therapeutic implications // *Journal of Cell Physiology*. 2021. Vol.236, №4. P. 2413–2429. DOI: 10.1002/jcp.30038
28. Pan H., Ho S.E., Xue C., Cui J., Johanson Q.S., Sachs N., Ross L.S., Li F., Solomon R.A., Connolly E.S., Patel V.I., Maegdefessel L., Zhang H., Reilly M.P. Atherosclerosis Is a Smooth Muscle Cell-Driven Tumor-Like Disease // *Circulation*. 2024. Vol.149, №24. P. 1885–1898. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067587
29. Pichlsberger M., Jerman U.D., Obradović H., Tratnjek L., Macedo A.S., Mendes F., Fonte P., Hoegler A., Sundl M., Fuchs J., Schoeberlein A., Kreft M.E., Mojsilović S., Lang-Olip I. Systematic Review of the Application of Perinatal Derivatives in Animal Models on Cutaneous Wound Healing // *Frontiers Bioengineering Biotechnology*. 2021. №9. P. 742858. DOI: 10.3389/fbioe.2021.742858
30. Rallapalli S., Guhathakurta S., Narayan, S. Generation of clinical-grade red blood cells from human umbilical cord blood mononuclear cells // *Cell Tissue Research*. 2019. №375. P. 437–449. DOI: 10.1007/s00441-018-2919-6
31. Sotiropoulou P.A., Perez S.A., Gritzapis A.D., Baxeavanis C.N., Papamichail M. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells // *Stem Cells*. 2006. №24. P. 74–85. DOI:10.1634/stemcells.2004-0359
32. Teng L., Maqsood M., Zhu M., Zhou Y., Kang M., Zhou J., Chen J. Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Accelerate Diabetic Wound Healing via Promoting M2 Macrophage Polarization, Angiogenesis, and Collagen Deposition // *International Journal of Molecular Science*. 2022. Vol.23, №18. P. 10421. DOI: 10.3390/ijms231810421
33. Wang S.S., Hu S.W., Zhang Q.H., Xia A.X., Jiang Z.X., Chen X.M. Mesenchymal stem cells stabilize atherosclerotic vulnerable plaque by anti-inflammatory properties // *PLoS One*. 2015. №10. P. e0136026. DOI: 10.1371/journal.pone.0136026
34. Wang Y., Qi Z., Yan Z., Ji N., Yang X., Gao D., Hu L., Lv H., Zhang J., Li M. Mesenchymal Stem Cell Immunomodulation: A Novel Intervention Mechanism in Cardiovascular Disease // *Frontiers of Cell Developmental Biology*. 2022. №9. P. 742088. DOI: 10.3389/fcell.2021.742088
35. Wang Z.X., Wang C.Q., Li X.Y., Feng G.K., Zhu H.L., Ding Y. Mesenchymal stem cells alleviate atherosclerosis by elevating number and function of CD4⁽⁺⁾CD25⁽⁺⁾FOXP3⁽⁺⁾ regulatory T-cells and inhibiting macrophage foam cell formation // *Molecular Cell Biochemistry*. 2015. №400. P. 163–172. DOI:10.1007/s11010-014-2272-3

36. Wei X., Sun G., Zhao X., Wu Q., Chen L., Xu Y. Human amnion mesenchymal stem cells attenuate atherosclerosis by modulating macrophage function to reduce immune response // *International Journal of Molecular Medicine*. 2019. Vol.44, №4. P. 1425–1435.
37. Xi Y., Yue G., Gao S. Human umbilical cord blood mononuclear cells transplantation for perinatal brain injury // *Stem Cell Research Therapy*. 2022. №13. P. 458. DOI: 10.1186/s13287-022-03153-y
38. Yu M., Lan F., Zhao M-T., Ye L., Hu S. Editorial: Stem Cells and Cardiovascular Diseases // *Frontiers of Cell Developmental Biology*. 2022. №10. P. 862482. DOI: 10.3389/fcell.2022.862482
39. Zong Y., Deng K., Chong W.P. Regulation of Treg cells by cytokine signaling and co-stimulatory molecules // *Frontiers of Immunology*. 2024. №15. P. 1387975. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1387975

References

1. Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. Epidemiologicheskaya situaciya kak faktor, opredelyayushchij strategiyu dejstvij po snizheniyu smertnosti v Rossijskoj Federacii [The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation]. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (1): 4–9. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000510
2. Skupnevskii SV, Saveljev RV, Pukhaeva EG, Morozova YaV, Radaev SM, Smirnov VA, Grin AA. Mononuklearnnye kletki pupovinno-placentarnoj krovi cheloveka: ocenka allergennosti i vozdeystvie na immunnyj status v eksperimentah na teplokrovnyh [Mononuclear cells of human umbilical cord-placental blood: assessment of allergenicity and impact on immune status in experiments on warm-blooded animals. *Medical immunology*]. Online first. Russian. DOI:10.15789/1563-0625-MCO-3037
3. Skupnevskiy SV, Savelyev RV, Puhaeva EG, Badtiev AK, Rurua FK, Batagova FE, Farnieva ZG, Goleva LV, Ivanov DV. Vliyanie serotoninina adipinata na rubcevanie kozhnyh pokrovov u eksperimental'nyh zhivotnyh (kratkoe soobshchenie) [The effect of serotonin adipinate on scarring of the skin in experimental animals (short message)] *Journal of New Medical Technologies*. 2023. Russian. Available from: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-2/3-2.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-2-3-2.
4. Ajoolabady A, Pratico D, Lin L, Mantzoros CS, Bahijri S, Tuomilehto J, Ren J. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms. *Cell Death Disorders*. 2024;15:817. DOI: 10.1038/s41419-024-07166-8
5. Basatemur GL, Jorgensen HF, Clarke MH, Bennett MR, Mallat Z. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *National Cardiological Review*. 2019;16:727–744. DOI: 10.1038/s41569-019-0227-9
6. Can A, Celikkan FT, Cinar O. Umbilical cord mesenchymal stromal cell transplantations: a systemic analysis of clinical trials. *Cytotherapy*. 2017;19:1351–82. DOI:10.1016/j.jcyt.2017.08.004
7. Chistiakov DA, Sobenin IA, Orekhov AN. Regulatory T cells in atherosclerosis and strategies to induce the endogenous atheroprotective immune response. *Immunological Letters*. 2013;151:0–22. DOI: 10.1016/j.imlet.2013.01.014
8. Ciccarelli G, Conte S, Cimmino G, Maiorano P, Morrione A, Giordano A. Mitochondrial Dysfunction: The Hidden Player in the Pathogenesis of Atherosclerosis? *International Journal of Molecular Science*. 2023;24:1086
9. Colmegna I, Stochaj U. MSC - targets for atherosclerosis therapy. *Aging (Albany NY)*. 2018;11:85-286. DOI: 10.18632/aging.101735
10. Crissey L, Pascale, Uduak-Obong I, Ekanem, Ana Paula de O, Leite, Isabella G, McCormack, Aaron S, Dumont, Dimethyl Fumarate Mediates Sustained Vascular Smooth Muscle Cell Remodeling in a Mouse Model of Cerebral Aneurysm. *Antioxidants*. 2024;7:3. DOI: 10.3390/antiox13070773
11. Foks AC, Frodermann V., ter Borg M, Habets KL, Bot I, Zhao Y., et al. Differential effects of regulatory T cells on the initiation and regression of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011;218:53–60. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.029
12. Forte L, Cimmino G, Loffredo F, De Palma R, Abbate G, Calabro P. C-reactive protein is released in the coronary circulation and causes endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes. *International Journal of Cardiology*. 2011;152:7–12. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.05.062
13. Gojova A, Brun V, Esposito B, Cottrez F, Gourdy P, Ardouin P. Specific abrogation of transforming growth factor-beta signaling in T cells alters atherosclerotic lesion size and composition in mice. *Blood*. 2013;102:4052–4058. DOI:10.1182/blood-2003-05-1729
14. Han X, Boisvert WA. Interleukin-10 protects against atherosclerosis by modulating multiple atherogenic macrophage function. *Thromb Haemost*. 2015;113:505–512. DOI:10.1160/TH14-06-0509
15. He M, Wang D, Xu Y, Jiang F, Zheng J, Feng Y, Cao J, Zhou X. Nitric Oxide-Releasing Platforms for Treating Cardiovascular Disease. *Pharmaceutics*. 2022;14:1345. DOI: 10.3390/pharmaceutics14071345
16. Hu HJ, Xiao XR, Li T, Liu DM, Geng X, Han M, Cui W. Integrin beta 3-overexpressing mesenchymal stromal cells display enhanced homing and can reduce atherosclerotic plaque. *World Journal of Stem Cells*. 2023;15:931-946. DOI: 10.4252/wjsc.v15.i9.931

17. Klingenberg R, Gerdes N, Badeau RM, Gistera A, Strodthoff D, Ketelhuth DF. Depletion of FOXP3+ regulatory T cells promotes hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Journal of Clinical Investigations*. 2013;123:1323–1334. DOI:10.1172/JCI63891
18. Li C, Sun Z, Yuan F, Zhao Z, Zhang J, Zhang B, Li H, Liu T, Dai X. Mechanism of indoleamine 2, 3-dioxygenase inhibiting cardiac allograft rejection in mice. *Journal of Cell Molecular Science*. 2020;24:3438–3448. DOI: 10.1111/jcmm.15024
19. Li F, Guo X, Chen SY. Function and Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells in Atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2017;4:32. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00032
20. Li JZ, Cao TH, Han JC, Qu H, Jiang SQ, Xie BD. Comparison of adipose- and bone marrow-derived stem cells in protecting against ox-LDL-induced inflammation in M1-macrophage-derived foam cells. *Molecular Medicine Reports*. 2019;19:2660–2670. DOI: 10.3892/mmr.2019.9922
21. Li Q, Sun W, Wang X, Zhang K, Xi W, Gao P. Skin-derived mesenchymal stem cells alleviate atherosclerosis via modulating macrophage function. *Stem Cells Transplantation Medicine*. 2015;4:1294–1301. DOI:10.5966/sctm.2015-0020
22. Li Y, Shi G, Han Y. Therapeutic potential of human umbilical cord mesenchymal stem cells on aortic atherosclerotic plaque in a high-fat diet rabbit model. *Stem Cell Research*. 2021;12:407. DOI:10.1186/s13287-021-02490-8
23. Lin Y, Zhu W, Chen X. The involving progress of MSCs based therapy in atherosclerosis. *Stem Cell Research Therapy*. 2020;11:216. DOI: 10.1186/s13287-020-01728-1
24. Lin YL, Yet SF, Hsu YT, Wang GJ, Hung SC. Mesenchymal stem cells ameliorate atherosclerotic lesions via restoring endothelial function. *Stem Cells Transplantation Medicine*. 2015;4:44–55. DOI:10.5966/sctm.2014-0091
25. Liu Y, Chen J, Liang H, Cai Y, Li X, Yan L, Zhou L, Shan L, Wang H. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells not only ameliorate blood glucose but also protect vascular endothelium from diabetic damage through a paracrine mechanism mediated by MAPK/ERK signaling. *Stem Cell Research Therapy*. 2022;13:258. DOI: 10.1186/s13287-022-02927-8
26. Martins AR, Zanella CA, Zucchi F, Dombroski TC, Costa ET, Guethe LM. Immunolocalization of nitric oxide synthase isoforms in human archival and rat tissues, and cultured cell. *Journal of Neuroscience Methods*. 2011;198:16–22. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2011.02.02
27. Moloudizargari M, Govahi A, Fallah M, Rezvafar MA, Asghari MH, Abdollahi M. The mechanisms of cellular crosstalk between mesenchymal stem cells and natural killer cells: Therapeutic implications. *Journal of Cell Physiology*. 2021;236:2413–2429. DOI: 10.1002/jcp.30038
28. Pan H, Ho SE, Xue C, Cui J, Johanson QS, Sachs N, Ross LS, Li F, Solomon RA, Connolly ES, Patel VI, Maegdefessel L, Zhang H, Reilly MP. Atherosclerosis Is a Smooth Muscle Cell-Driven Tumor-Like Disease. *Circulation*. 2024;149:1885–1898. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067587
29. Pichlsberger M, Jerman UD, Obradović H, Tratnjek L, Macedo AS, Mendes F, Fonte P, Hoegler A, Sundl M, Fuchs J, Schoeberlein A, Kreft ME, Mojsilović S, Lang-Olip I. Systematic Review of the Application of Perinatal Derivatives in Animal Models on Cutaneous Wound Healing. *Frontiers Bioengineering Biotechnology*. 2021;9:742858. DOI: 10.3389/fbioe.2021.742858
30. Rallapalli S, Guhathakurta S, Narayan, S. Generation of clinical-grade red blood cells from human umbilical cord blood mononuclear cells. *Cell Tissue Research*. 2019;375:437–449. DOI: 10.1007/s00441-018-2919-6
31. Sotiropoulou PA, Perez SA, Gritzapis AD, Baxeavanis CN, Papamichail M. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells. *Stem Cells*. 2006;24: 74–85. DOI:10.1634/stemcells.2004-0359
32. Teng L, Maqsood M, Zhu M, Zhou Y, Kang M, Zhou J, Chen J. Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Accelerate Diabetic Wound Healing via Promoting M2 Macrophage Polarization, Angiogenesis, and Collagen Deposition. *International Journal of Molecular Science*. 2022;23:10421. DOI: 10.3390/ijms231810421
33. Wang SS, Hu SW, Zhang QH, Xia AX, Jiang ZX, Chen XM. Mesenchymal stem cells stabilize atherosclerotic vulnerable plaque by anti-inflammatory properties. *PLoS One*. 2015;10:e0136026. DOI: 10.1371/journal.pone.0136026
34. Wang Y, Qi Z, Yan Z, Ji N, Yang X, Gao D, Hu L, Lv H, Zhang J, Li M. Mesenchymal Stem Cell Immunomodulation: A Novel Intervention Mechanism in Cardiovascular Disease. *Frontiers of Cell Developmental Biology*. 2022;9:742088. DOI: 10.3389/fcell.2021.742088
35. Wang ZX, Wang CQ, Li XY, Feng GK, Zhu HL, Ding Y. Mesenchymal stem cells alleviate atherosclerosis by elevating number and function of CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T-cells and inhibiting macrophage foam cell formation. *Molecular Cell Biochemistry*. 2015;400:163–172. DOI:10.1007/s11010-014-2272-3

36. Wei X, Sun G, Zhao X, Wu Q, Chen L, Xu Y. Human amnion mesenchymal stem cells attenuate atherosclerosis by modulating macrophage function to reduce immune response. *International Journal of Molecular Medicine*. 2019;44:1425–1435.

37. Xi Y, Yue G, Gao S. Human umbilical cord blood mononuclear cells transplantation for perinatal brain injury. *Stem Cell Research Therapy*. 2022;13:458. DOI: 10.1186/s13287-022-03153-y

38. Yu M, Lan F, Zhao M-T, Ye L, Hu S. Editorial: Stem Cells and Cardiovascular Diseases. *Frontiers of Cell Developmental Biology*. 2022;10:862482. DOI: 10.3389/fcell.2022.862482

39. Zong Y, Deng K, Chong WP. Regulation of Treg cells by cytokine signaling and co-stimulatory molecules. *Frontiers of Immunology*. 2024;15:1387975. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1387975

Библиографическая ссылка:

Дзампаева Ж.В., Скупневский С.В., Савельев Р.В., Руруа Ф.К., Казиева Э.М. Перспективы применения мононуклеарных клеток пуповинно-плацентарной крови человека в лечении атеросклероза (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2025. №4. Публикация 1-6. URL: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2025-4/1-6.pdf> (дата обращения: 17.07.2025). DOI: 10.24412/2075-4094-2025-4-1-6. EDN PMAIEH*

Bibliographic reference:

Dzampaeva ZHV, Skupnevsky SV, Savelev RV, Rurua FK, Kazieva EM. Perspektivy primeneniya mononuklearnih kletok pupovinnno-placentarnoj krovi cheloveka v lechenii ateroskleroza (obzor literatury) [Potential applications of human umbilical cord-placental blood mononuclear cells in the treatment of atherosclerosis (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2025 [cited 2025 Jul 17];4 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2025-4/1-6.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2025-4-1-6. EDN PMAIEH

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://www.vnmt.ru/Bulletin/E2025-4/e2025-4.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY