

УДК 616.61-092.9

**АКТИВАЦИЯ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
РЕАКЦИИ ПОЧЕК КРЫС ПОСЛЕ ИНЪЕКЦИИ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ
СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В ОТДАЛЕННЫЕ ТКАНИ**

*И.В. Майбородин, Ю.Н. Козлова, Р.В. Маслов,
С.В. Марчуков, Т.В. Михеева, В.И. Майбородина, М.Е. Рягузов*

Методом световой люминесцентной микроскопии изучали состояние почек крыс после подкожного введения в паховую область мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костномозгового происхождения (ММСК), меченных Vybrant® CM-Dil. В почках крыс после инъекции ММСК в подкожно-жировую клетчатку отдаленной области может произойти прогрессирование восходящей инфекции мочевых путей с появлением бактерий в мозговом веществе данных органов, что сопровождается микроциркуляторными расстройствами и лейкоцитарной инфильтрацией. Активация микрофлоры, скорее всего, связана с иммуномодулирующим или даже иммуносупрессивным влиянием как самих ММСК, так и их детрита. После введения ММСК на фоне острой локальной венозной недостаточности бактериальная контаминация отмечена позже и не так значительна, что может быть обусловлено меньшим объемом детрита ММСК, попавшего в кровь и распространившегося по организму в условиях нарушенной микроциркуляции при венозном застое.

Ключевые слова: почки; мультипотентные стромальные клетки; инфекционные осложнения; патология почек.

**АЛЫСКЫ ТКАНДАРГА СТРОМАЛДЫК КЛЕТКАЛАРДЫ САЙГАНДАН
КИЙИН КЕЛЕМИШТИН ЗААРА ЧЫГАРУУЧУ ЖОЛДОРУНУН
ИНФЕКЦИЯЛАРЫНЫН ЖАНА БӨЙРӨКТӨРҮНҮН МОРФОЛОГИЯЛЫК
РЕАКЦИЯЛАРЫНЫН АКТИВДЕШҮҮСҮ**

*И.В. Майбородин, Ю.Н. Козлова, Р.В. Маслов,
С.В. Марчуков, Т.В. Михеева, В.И. Майбородина, М.Е. Рягузов*

Бул макалада Vybrant® CM-Dil белгиси коюлган, сөөк чучугунан алынган мультипотенттик мезенхималдык стромалдык клеткаларды жука чурайга тери алдына сайгандан кийин келемиштердин бөйрөктөрүнүн абалына жарык люминесценттик микроскопия ыкмасы аркылуу изилдөө жүргүзүлдү. Келемиштердин бөйрөктөрүндө алыскы аймактын тери астындагы май ткандарына мультипотенттик мезенхималдык стромалдык клеткаларды сайгандан кийин, бул органдардагы мээнин ак затында бактериялардын пайда болушу менен заара жолдорунун инфекцияларынын жогорулашы мүмкүн, бул микроциркулятордук бузулуулар жана лейкоциттердин инфильтрациясы менен коштолот. Микрофлоранын активдешүүсү, мультипотенттик мезенхималдык стромалдык клеткалардын өзүлөрүнүн, ошондой эле алардын детриттеринин иммундук модулдук жана иммундук прессивдик таасири менен байланыштуу. Мультипотенттик мезенхималдык стромалдык клеткаларды сайгандан кийин курч локалдык вена жетишсиздигинин фонунда бактериялык булгануу кийинчерээк байкалган жана анчалык мааниге ээ эмес, мунун өзү кан тамырдын токтоп калуусунда микроциркуляция бузулган шартта канга өтүп, организмге тараган мультипотенттик мезенхималдык стромалдык клеткалардын детритинин көлөмүнүн аздыгы менен шартталышы мүмкүн.

Түйүндүү сөздөр: бөйрөктөр; мультипотенттик стромалдык клеткалар; инфекциялык кабылдап кетүүлөр; бөйрөктүн патологиясы.

THE ACTIVATION OF URINARY INFECTIONS AND THE MORPHOLOGICAL
REACTIONS OF RAT KIDNEYS AFTER INJECTION OF MULTIPOTENT
STROMAL CELLS INTO REMOTE TISSUES

I. V. Maiborodin, Yu. N. Kozlova, R. V. Maslov,
S. V. Marchukov, T. V. Mikheeva, V. I. Maiborodina, M. E. Ryaguzov

The rat kidney changes after subcutaneous injection into inguinal region of Vybrant® CM-Dil-labeled multipotent mesenchymal stromal cells of bone marrow origin (MMSC) were study by method of light luminescent microscopy. In rat kidneys after MMSC injection into the subcutaneous tissue of a distant region the ascending urinary tract infection may progression with bacteria appearing in the medullar substance of these organs. Such changes is accompanied by microcirculatory disorders and leukocyte infiltration. The microflora activation is most likely associated with the immunomodulatory or even immunosuppressive effect of both MMSC themselves and their detritus. After the MMSC introduction in the time of acute local venous insufficiency the bacterial contamination was noted later and is not so significant, these may be due to the smaller volume of MMSC detritus that entered in the blood and has spread throughout the body at disturbed microcirculation during venous blockade.

Keywords: kidneys; multipotent stromal cells; infectious complications; kidney pathology.

Введение. В настоящее время постоянно возрастает количество пациентов, нуждающихся в применении клеточной терапии для ускорения репаративных процессов и восстановления поврежденных тканей после некоторых заболеваний, хирургических операций и травм. По общепринятому мнению, при локальном введении мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (МСК) остаются в месте применения, и только в результате системной (внутривенной) инфузии происходит их распространение по всему организму. При этом МСК попадают, главным образом, в легкие, где происходит их временная «задержка» в связи с узостью легочных капилляров и большим размером МСК [1, 2]. Потом МСК попадают в большой круг кровообращения, распределяются по всем органам и тканям, но уже в меньшем количестве, и за счет хоминга мигрируют в поврежденные ткани или красный костный мозг. Только единичные работы сообщают о возможности отдаленной биодистрибуции МСК после внутриорганного введения [3, р. 435–440].

В связи с возможной миграцией МСК даже при тканевой инъекции [4, с. 22–26; 5, с. 56–61] была поставлена **цель исследования** – изучить структурную организацию почек крыс после инфузии аутологичных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костномозгового происхождения (ММСК) в подкожную клетчатку паховой области.

Материал и методы. Работа основана на результатах морфологического исследования почек крыс-самцов инбредной линии Wag весом 180–200 г возрастом 6 месяцев в разные сроки после введения ММСК в интактную подкожную клетчатку и в условиях острой венозной недостаточности. Все манипуляции с крысами осуществляли под общим ингаляционным эфирным наркозом в условиях чистой операционной с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Получение, характеристика и подготовка ММСК. ММСК получали от крысы указанной линии, характеризовали и культивировали в соответствии с нашими прошлыми работами [4–7]. Клеточные мембраны ММСК 2 пассажа были окрашены раствором Vybrant® CM-Dil (Thermo Fisher Scientific, USA) (максимальная абсорбция на 553 нм, эмиссия на 570 нм), который окрашивает мембраны живых суспензионных или прикрепившихся клеток. К суспензии ММСК добавляли краситель Vybrant® CM-Dil из расчета 5 мкл раствора на 1×10^6 клеток в 1 мл среды без сыворотки, мягко тщательно перемешивали пипетированием и оставляли на 20 минут в CO₂-инкубаторе при 37 °С в условиях насыщенной влажности. Затем ММСК центрифугировали 5 минут при 1500 оборотов в 1 минуту, среду с красителем удаляли, к ММСК добавляли новую порцию теплой среды. Данную процедуру удаления красителя проводили 3 раза. Затем ММСК ресуспендировали в теплой среде в объеме из расчета 1×10^6 клеток в 1 мл [5–7].

Введение ММСК в интактную подкожную клетчатку и хирургическое вмешательство для моделирования острой венозной недостаточности в эксперименте. Для инъекции ММСК в интактную подкожную клетчатку вводили иглу инсулинового шприца под кожу медиальной поверхности верхней трети бедра и продвигали проксимально [4–7]. Инфузию 100 мкл суспензии ММСК в культуральной среде (в 1 мл содержалось 1×10^6 клеток с жизнеспособностью не менее 92 %) производили в область паховой связки. С целью моделирования острой венозной недостаточности осуществляли хирургический доступ к бедренной вене, перевязывали ее поливолоконным плетеным шовным материалом «Викрил 3/0» (который сохранялся в месте применения вплоть до окончания эксперимента) как можно ближе к месту впадения в глубокую вену, огибающую подвздошную кость, и ушивали кожную рану. Через одни сутки без удаления лигатуры после дезинфекции кожи спиртом подкожно инсулиновым шприцем также вводили 100 мкл суспензии ММСК в область лигированной вены [4–7]. Гибели крыс от хирургического вмешательства не было, гнойно-воспалительные осложнения в месте операции не отмечены. Животных выводили из эксперимента через 4 суток; 1; 2; 3; 4 и 5 недель после инъекции ММСК. В каждой группе на каждую точку эксперимента было 10–12 животных.

Подготовка объектов для изучения морфологическими методами. Для морфологического исследования выделяли почки, которые после рассечения пополам через лоханку по большей плоскости фиксировали в 4%-м растворе параформальдегида на фосфатном буфере (рН 7,4) не менее 24-х часов, обезвоживали в серии этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в гистопласт. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, изучали на световом микроскопе Axioimager M1 (Zeiss, Германия) при увеличении до 1200 раз.

Кроме того, неокрашенные срезы исследовали в режиме люминесценции указанного микроскопа с фильтрами Alexa Fluor 488 (диапазон возбуждения 450–490 нм, диапазон регистрации 515–∞ нм) или для родамина (Rhod-диапазон возбуждения 540–552 нм, диапазон регистрации 575–640 нм). Изучение тканей в условиях воздействия ультрафиолетовым светом через фильтр Alexa Fluor 488 было предпринято для получения зеленой фоновой аутофлюоресценции, что дает, во-первых, хорошее контрастирование объектов с люминесценцией при установке фильтра для родамина (красный цвет и его оттенки хорошо видны на зеленом фоне), а во-вторых, имеется возможность получить представление о структуре исследуемых тканей и местоположении светящихся красным цветом структур в том или ином органе.

При получении микрофотографий использовали автоматическую экспозицию, в процессе совмещения изображений с применением фильтров Alexa Fluor 488 и для родамина можно получить зеленый и красный (или оранжевый и желтый) цвета в зависимости от преобладания интенсивности свечения при том или ином фильтре. Зеленый цвет дает более яркая флюоресценция при использовании фильтра Alexa Fluor 488, красный цвет – на фоне применения родаминового фильтра, желтый и его оттенки получаются в результате смешения зеленого и красного цветов в той или другой пропорции [5–7].

Микробиологические исследования. Забор материала для бактериологического исследования проводили над спиртовкой в стерильном вытяжном шкафу с избыточным давлением фильтрованного воздуха. Кожу крыс после эвтаназии обрабатывали 70%-м водным раствором этанола, после удаления кожи на мышцы передней брюшной стенки снова наносили указанный антисептик. Выделяли почки и помещали их в стерильные пробирки. Затем почки разрезали, примерно пополам, вдоль через лоханку, каждой стороной среза делали отпечатки на стерильные чашки Петри со средами: агар CLED, сабу-ро-агар (Laboratorios Conda S.A. Madrid, Spain), агар маннит-солевой, сердечно-мозговой агар (Oxoid, United Kingdom), питательный агар (СПА) (Микроген, Россия), агар ЭНДО-ГРМ и Левина-ГРМ (Оболенск, ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия), кровяной агар (Panreac, Spain). Учет выросших колоний производили на 2–3-и сутки роста бактерий в термостате при 37 °С в аэробных и анаэробных (в стеклянном закрытом сосуде после выжигания кислорода открытым пламенем) условиях. Затем с поверхности культуральных сред готовили мазки, окрашивали по Граму и анализировали на вышеупомянутом микроскопе.

Результаты и их обсуждение. После подкожной инъекции в почки окрашенные Vybrant® CM-DiI объекты найдены не были независимо от состояния венозного оттока. По-видимому, ММСК и их фрагменты даже при попадании в кровоток из подкожной клетчатки или не доходят до указанных органов, так как оседают в капиллярной сети малого круга кровообращения – в легких, или макрофаги почечных тканей в силу каких-то причин не адсорбируют из крови такие антигены, как ММСК и их дебрис.

Однако и при введении ММСК в интактную подкожно-жировую клетчатку и после инфузии на фоне острой венозной недостаточности, в почках большинства животных (8–10 из 12 в каждой группе на каждый указанный далее срок) были обнаружены патогистологические изменения микроциркуляторного и воспалительного характера.

Изменения почек при инъекции ММСК в интактную подкожную клетчатку. В люминесцентном режиме микроскопа, начиная со 2-й недели и до конца эксперимента после инъекции ММСК, в мозговом веществе почек были найдены мелкие пылевидные объекты со слабой флюоресценцией, расположенные вне- или внутриклеточно (рисунок 1, а). На срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, были зарегистрированы другие патологические изменения мозгового вещества почек: слабая лейкоцитарная (лимфоцитарная или даже нейтрофильная) инфильтрация, полнокровие и диапедез единичных эритроцитов (рисунок 1, б).

Существует возможность, что подобные мелкие пылевидные частицы являются дебрисом ММСК, задержанным почками и элиминирующимся посредством их канальцевой системы. Однако в этом случае подобные светящиеся фрагменты ММСК или макрофаги с люминесцирующим детритом ММСК были бы обнаружены и в корковом веществе органов, где хорошо развита капиллярная сеть (дополнительно включающая артерио-артериальные капилляры клубочков) и где рядом с сосудами расположено множество фагоцитов.

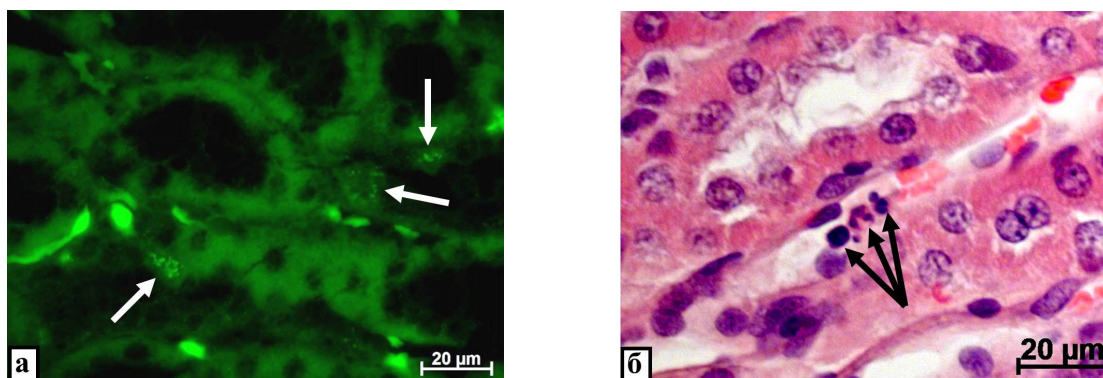


Рисунок 1 – Мозговое вещество почки крысы спустя 2 недели после инъекции ММСК в интактную подкожную клетчатку:

а – в клетках присутствуют мелкие пылевидные объекты с флюоресценцией на уровне фона при использовании фильтра Alexa 488 (стрелки), неокрашенный срез в люминесцентном режиме микроскопа с фильтром Alexa 488;

б – в сосудах много нейтрофилов сконцентрировано на эндотелии (стрелки), окраска гематоксилином и эозином

Против этого выступает и отсутствие более интенсивной флюоресценции на фоне установки фильтра для родамина. Более вероятно, что такие объекты являются микроорганизмами, попавшими в мозговое вещество почки восходящим путем. Следует отметить, что многие бактерии могут люминесцировать при воздействии ультрафиолетовым светом.

Наиболее вероятно, что такие объекты являются микроорганизмами, попавшими в мозговое вещество почки восходящим путем. В данном случае следует учитывать и иммуномодулирующее и даже иммуносупрессивное влияние как самих ММСК [8, 9], так и их детрита, содержащего множество экзосом и других экстрацеллюлярных везикул [8, 10]. Такой эффект может способствовать

прогрессированию инфекции мочевых путей, а также объясняет отсутствие подобных находок в более ранние сроки наблюдения и у животных из группы интактного контроля.

Прогрессирование почечной инфекции после применения МСК ранее не описано, но есть данные об усилении репликации *in vivo* вируса гепатита В эксперименте [11] и о потенцировании развития онкологических процессов [12] вследствие супрессии иммунитета в результате иммуномодуляторного эффекта клеточной терапии.

Особенности реакций почек после введения ММСК в подкожную клетчатку на фоне острой венозной недостаточности. В мозговом веществе почек уже только через 3 недели после введения ММСК на фоне лигирования магистральной вены также появились мелкие пылевидные объекты при исследовании в режиме люминесценции. Эти объекты были расположены как внутри клеток (эпителиоциты и макрофаги), так и вне их, а иногда непосредственно в просвете дистальных канальцев (рисунок 2, а). Практически одинаковые результаты были получены и спустя 4 и 5 недель после инъекции ММСК в ткани с нарушенным венозным оттоком. Кроме этого, в мозговом веществе данных органов необходимо отметить тромбозы сосудов с присутствием сидерофагов (рисунок 2, б), детрит в просвете дистальных канальцев и лейкоцитарную инфильтрацию, иногда с большим содержанием нейтрофилов.

Такие изменения, наиболее вероятно, связаны также с иммуномодулирующим или иммуносупрессивным действием клеточных технологий [8–10]. В результате такого эффекта снижается выраженность иммунной защиты и более успешно развивается сопутствующая инфекция мочевых путей, поднимаясь до почек. Об этом же свидетельствуют лейкоциты и, особенно, нейтрофилы в мозговом веществе органов, а также старые геморагии с сидерофагами (микроциркуляторные нарушения при воспалительном процессе для предотвращения диссеминации микроорганизмов, их антигенов и токсинов из места воспалительного процесса по всему организму). Наличие сидерофагов в сосудистых тромбах (см. рисунок 2, б) является доказательством того, что микроциркуляторные расстройства не связаны с выведением животных из эксперимента и с препаративными процедурами, а развились несколько ранее. Описанные изменения также отсутствовали у контрольных крыс.

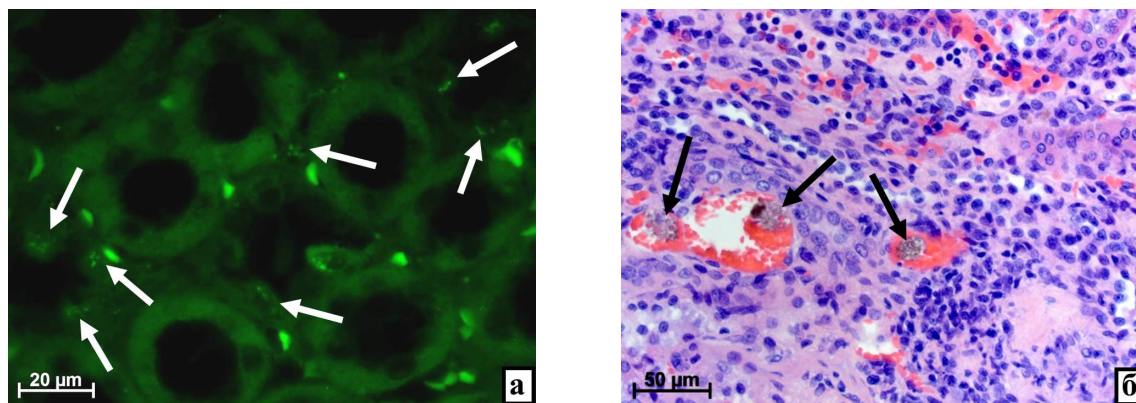


Рисунок 2 – Особенности изменений мозгового вещества почки при подкожном введении ММСК на фоне острой венозной недостаточности в эксперименте: а – через 3 недели в клетках содержатся очень мелкие слабо светящиеся объекты при установке фильтра Alexa 488 (стрелки), неокрашенный срез в люминесцентном режиме микроскопа с фильтром Alexa 488; б – тромбы с сидерофагами в просвете сосудов (стрелки) на границе коркового и мозгового вещества почки на 4-й неделе, окраска гематоксилином и эозином

После инъекции ММСК на фоне острой венозной недостаточности прогрессирование инфекции в почках отмечено на одну неделю позже. Возможно, что это связано с некоторой задержкой ММСК и их детрита вследствие блокады венозного оттока, а также необходимостью этих клеточных элементов принимать участие в формировании сосудов грануляций [6, 7]. По мере восстановления венозного оттока, лизиса поврежденных тканей и инволюции грануляций фрагменты ММСК попадают

в кровотоке, но уже в меньшем объеме, распространяются по всему организму и оказывают свое иммуномодуляторное действие [8–10] в различных органах и тканях.

Этот иммуномодуляторный эффект менее выражен (ниже уровень бактериальной контаминации), по сравнению с результатами, полученными при инъекции ММСК в интактные ткани. Что, по-видимому, обусловлено меньшим объемом детрита ММСК, разносимого по организму кровью, и в связи с задержкой и детрита и самих ММСК в месте инъекции на фоне нарушений микроциркуляции, сопровождающих и венозную недостаточность, и хирургическое вмешательство.

В связи с этим необходимо тщательно обследовать пациентов перед проведением лечения с применением клеточных технологий для профилактики обострения хронических инфекционных процессов, в том числе и скрытых.

Микробиологическая характеристика почек после инъекции ММСК в подкожную клетчатку.

В результате культивирования отпечатков почек крыс на различных питательных средах и в разных условиях по отношению к кислороду (аэробное или анаэробное) в течение 3-х суток визуального роста микроорганизмов не наблюдали. Но после приготовления мазков, сделанных с кровяного агара по окончании культивирования в аэробных условиях, и окрашивания препаратов по методу Грама, были обнаружены грамотрицательные (размером $0,5 \times 2$ мкм) и грамположительные ($0,5 \times 0,5$ мкм) бактерии (рисунки 3, а, б). При этом часть грамположительных бактерий была расположена внутри клеточных элементов, похожих на лейкоциты с признаками деструкции (диаметр 10–12 мкм, гомогенная цитоплазма без ядер или с их фрагментами) (см. рисунок 3, а).

При изучении окрашенных мазков, изготовленных с других культуральных сред, были отмечены единичные грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы, визуально похожие на бактерии с кровяного агара. Незначительное содержание таких объектов, по-видимому, объясняется отсутствием подходящих условий для их роста. В связи с очень слабой пролиферацией найденных бактерий и отсутствием их роста на селективных средах, определение родовой принадлежности обнаруженных микроорганизмов по биохимическим свойствам является затруднительным. Видовую идентификацию обнаруженных бактерий методом секвенирования гена 16S рибосомальной РНК не проводили также вследствие незначительного роста на селективных средах и малочисленности микроорганизмов.

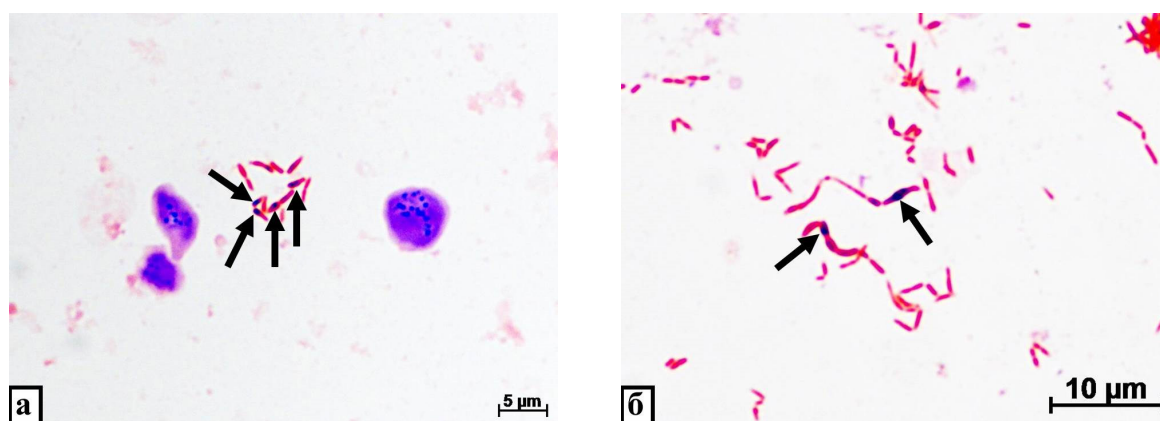


Рисунок 3 – Результаты микробиологического исследования почек крыс после отдаленной тканевой инъекции ММСК. Мазки с кровяного агара, окраска по Граму:
а – незначительный рост микроорганизмов, грамположительные бактерии кокковой формы расположены внутри клеток с гомогенной цитоплазмой и явлениями кариолизиса, некоторые грамотрицательные палочки обладают гетерохромностью (стрелки);
б – небольшое количество микроорганизмов в препарате, гетерохромия единичных грамотрицательных палочковидных бактерий (стрелки)

Заключение. Таким образом, в почках крыс после инъекции ММСК в подкожно-жировую клетчатку отдаленной области может произойти прогрессирование восходящей инфекции мочевых путей с появлением бактерий в мозговом веществе данных органов, что сопровождается микроциркуляторными расстройствами и лейкоцитарной инфильтрацией. Активация микрофлоры, скорее всего, связана с иммуномодулирующим или даже иммуносупрессивным влиянием как самих ММСК, так и их детрита. После введения ММСК на фоне острой локальной венозной недостаточности бактериальная контаминация отмечена позже и не так значительна, что может быть обусловлено меньшим объемом детрита ММСК, попавшего в кровь в условиях нарушенной микроциркуляции при венозном застое.

Работа выполнена при финансовой поддержке ПФНИ ГАН на 2017–2020 гг. «Разработка технологий получения материалов для регенеративной медицины и развитие методов восстановления репродуктивного здоровья» (VI.62.2.1, 0309-2016-0006) и «Биология бактериально-вирусных сообществ» (VI.55.1.1, 0309-201x-0002).

Литература

1. *Gonçalves F.D.C., Luk F., Korevaar S.S., Bouzid R., Paz A.H., López-Iglesias C., Baan C.C., Merino A., Hoogduijn M.J.* Membrane particles generated from mesenchymal stromal cells modulate immune responses by selective targeting of pro-inflammatory monocytes // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. № 1. P. 12100.
2. *Hong K.Y., Kim I.K., Park S.O., Jin U.S., Chang H.* Systemic administration of adipose-derived stromal cells concurrent with fat grafting // *Plast. Reconstr. Surg.* 2019. Vol. 143. № 5. P. 973e–982e.
3. *Mitsutake Y., Pyun W.B., Rouy D., Foo C.W.P., Stertz S.H., Altman P., Ikeno F.* Improvement of local cell delivery using helix transcatheter delivery catheter in a porcine heart // *Int. Heart J.* 2017. Vol. 58. № 3.
4. *Майбородин И.В.* Возможность ангиогенеза в тканях, отдаленных от места инъекции мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток / И.В. Майбородин, Р.В. Маслов, Т.В. Михеева [и др.] // *Молекулярная медицина.* 2018. Т. 16. № 3.
5. *Майбородин И.В.* Макрофагальная адсорбция мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток как доказательство их миграции по сосудам после тканевой инъекции / И.В. Майбородин, Р.В. Маслов, Т.В. Михеева [и др.] // *Молекулярная медицина.* 2018. Т. 16. № 4.
6. *Майбородин И.В.* Результаты использования клеточных технологий при лигировании магистральной вены в эксперименте / И.В. Майбородин, В.В. Морозов, В.А. Матвеева [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2017. Т. 164. № 7. С. 73–80.
7. *Майбородин И.В.* Особенности воспалительного процесса, сопровождающего лигирование магистральной вены в эксперименте, в условиях клеточной терапии / И.В. Майбородин, А.А. Еловский, Т.В. Михеева [и др.] // *Флебология.* 2018. Т. 12. № 4. С. 270–279.
8. *Shree N., Venkategowda S., Venkatrangananna M.V., Bhonde R.R.* Treatment with adipose derived mesenchymal stem cells and their conditioned media reverse carrageenan induced paw oedema in db/db mice // *Biomed. Pharmacother.* 2017. Vol. 90. P. 350–353.
9. *Witte S.F.H. de, Merino A.M., Franquesa M., Strini T., Zoggel J.A.A. van, Korevaar S.S., Luk F., Garghesha M., O'Flynn L., Roy D., Elliman S.J., Newsome P.N., Baan C.C., Hoogduijn M.J.* Cytokine treatment optimises the immunotherapeutic effects of umbilical cord-derived MSC for treatment of inflammatory liver disease // *Stem Cell. Res. Ther.* 2017. Vol. 8. № 1. P. 140.
10. *Tang X.D., Shi L., Monsel A., Li X.Y., Zhu H.L., Zhu Y.G., Qu J.M.* Mesenchymal stem cell microvesicles attenuate acute lung injury in mice partly mediated by Ang-1 mRNA // *Stem Cells.* 2017. Vol. 35. № 7. P. 1849–1859.
11. *Qu M., Yuan X., Liu D., Ma Y., Zhu J., Cui J., Yu M., Li C., Guo D.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells attenuate immune-mediated liver injury and compromise virus control during acute hepatitis b virus infection in mice // *Stem Cells Dev.* 2017. Vol. 26. № 11. P. 818–827.
12. *Bahrami B., Hosseini A., Talei A.R., Ghaderi A., Razmkhah M.* Adipose derived stem cells exert immunomodulatory effects on natural killer cells in breast cancer // *Cell J.* 2017. Vol. 19. № 1. P. 137–145.