

**ЗАСТОСУВАННЯ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН У ЛІКУВАННІ ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК ВЕНОЗНОГО ГЕНЕЗУ****В.В. Мельник<sup>1</sup>, В.В. Кривецький<sup>2</sup>, Д.В. Проняєв<sup>2</sup>, В.Л. Волошин<sup>2</sup>, О.В. Колеснік<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, м.Івано-Франківськ, Україна<sup>2</sup>Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці, Україна

**Ключові слова:** стовбурові клітини, регенерація, трофічні виразки, варикоз.

Буковинський медичний вісник. 2022. Т. 26, № 2 (102). С. 91-96.

**DOI:** 10.24061/2413-0737.XXVI.2.102.2022.17

**E-mail:**  
proniaiev@bsmu.edu.ua

**Резюме.** Літературне дослідження присвячене аналізу джерел літератури щодо практичного застосування стовбурових клітин для лікування трофічних виразок венозного генезу. Найбільш важливим та перспективним джерелом стовбурових клітин є пуповинна кров. Питання лікування трофічних виразок венозної етіології досі залишається дискусійним. Нині жодна з відомих методик лікування варикозно розширених вен або ліквідації патологічного рефлюкса не є універсальною. Разом з тим гостро стоїть питання паралельного лікування трофічних виразок, причиною яких є варикозно змінені вени. До того ж усунення змінених магістральних вен не завжди призводить до одночасного зникнення виразкових явищ на шкірі. Основним на сьогоднішній день методом лікування даної патології є оперативне втручання, методика якого була впроваджена ще в 19-му сторіччі, і від того часу кардинально не змінювалась: високе перев'язування та стипінг великої та малої пішкірних вен із подальшим їх видаленням. Проте оперативне втручання іноді призводило до рецидивування, оскільки не є етіологічним. У даному огляді літератури наводяться як основні історичні віхи у розвитку вчення про прикладне застосування стовбурових клітин, так і найсучасніші дані наукової літератури. Стовбурові клітини вже досить успішно використовуються як основна методика лікування хронічної ішемії нижніх кінцівок. Відзначають, що введення в ішемізовану кінцівку мононуклеарних клітин кісткового мозку сприяло зменшенню больового синдрому, знижувало ризик високих ампутацій на 19 %. Використання фібробластів вивчених *in vitro*, багатопшарового прошарку кератиноцитів, аналога шкіри, є досить успішним та перспективним аналогом аутодермопластики. Використання стовбурових клітин дозволяє досягнути загоєння у 99,1 % пацієнтів через 16,2 дня з рецидивом у 1,25 %. Мезенхімальні стовбурові клітини, введені внутрішньошкірно, для лікування променевих виразок, стимулювали процес загоєння, знижували больові відчуття, запальні явища, що можна було підтвердити зниженням рівня С-реактивного білка в крові. Після введення мезенхімальних стовбурових клітин перифокально й у дно рани, через два тижні більше ніж у 60 % випадків відзначили активний ріст грануляцій та дозрівання грануляційної тканини. Також значно зменшувалась площа ранового дефекту, підвищується ефективність приживання шкірного ауто трансплантата.

Проведене нами дослідження джерел наукової літератури, присвячене проблемі дослідження стовбурових клітин в цілому та впровадженню в лікувальну практику терапії трофічних виразок стовбуровими клітинами кордової крові вказує на значну зацікавленість науковців даною тематикою. Про це свідчить значна кількість публікацій, присвячених проблемі дослідження властивостей стовбурових клітин. Проте необхідно зауважити про різочу якісну та кількісну відмінність проаналізованих нами вітчизняних та закордонних джерел наукової літератури на користь опису закордонних досліджень. Вважаємо за доцільне вказати на недостатню кількість описаних якісних наукових досліджень, присвячених лікуванню трофічних виразок вітчизняними науковцями.

**APPLICATION OF STEM CELLS IN THE TREATMENT OF TROPHIC ULCERS OF VENOUS GENESIS****V.V. Melnyk, V.V. Kryvetskyi, D.V. Proniaiev, V.L. Voloshyn, O.V. Kolesnyk**

## Наукові огляди

**Key words:** stem cells, regeneration, trophic ulcers, varicose veins

*Bukovinian Medical Herald.* 2022. V. 26, № 2 (102). P. 91-96.

**Abstract.** *Literary research is devoted to analyzing of literature sources on the practical application of stem cells for the treatment of trophic ulcers of venous origin. The most essential and promising source of stem cells is umbilical cord blood. The treatment of trophic ulcers of venous etiology is still debatable. Currently, none of the known methods to treat varicose veins or eliminate pathological reflux are universal. However, the issue of parallel treatment of trophic ulcers caused by varicose veins is acute. In addition, the removal of altered magistral veins does not always lead to the simultaneous disappearance of ulcers on the skin. Today the primary treatment method for this pathology is surgery, which was introduced in the 19th century. Since then, it has not changed dramatically: high ligation and stripping of large and small veins, followed by their removal. However, surgery sometimes leads to recurrence, as it is not etiologically. Stem cells are already used quite successfully as the main method of treatment for chronic ischemia of the lower extremities. Intramuscular injection of bone marrow mononuclear cells into the ischemic limb is considered to help to reduce both pain and the risk of high amputations by 19%. The use of in vitro fibroblasts, a multilayer layer of keratinocytes, a skin equivalent, is a very successful and promising analog of autodermoplasty. The use of stem cells allows healing in 99.1% of patients after 16.2 days, with a recurrence of 1.25%. Mesenchymal stem cells were administered intradermally to treat radiation ulcers, stimulated the healing process, reduced pain, inflammation, which could be confirmed by a decrease in the level of C-reactive protein in the blood. After the introduction of mesenchymal stem cells perifocal and into the bottom of the wound, after 2 weeks, in more than 60% of cases, there was active growth of granulations and maturation of granulation tissue. The area of the wound defect was also significantly reduced, and the efficiency of skin autograft survival was significantly increased.*

*Our study of sources of scientific literature on the problem of stem cell research in general and the introduction into therapeutic practice of therapy of trophic ulcers with cord blood stem cells indicates a considerable interest of scientists in this topic. This is evidenced by a large number of publications on the problem of studying the properties of stem cells. However, it is necessary to note the striking qualitative and quantitative difference between our analyzed domestic and foreign sources of scientific literature in favor of describing foreign research. We consider it appropriate to point out the insufficient number of related qualitative scientific studies on the treatment of trophic ulcers by domestic scientists.*

**Вступ.** Велика частина напрацьованого науковцями всього світу матеріалу щодо дослідження особливостей лікування трофічних виразок, причиною яких є порушення венозної мікроциркуляції, присвячена саме вивченню патогенезу варикозної хвороби [1-6]. Отже, вважаємо за доцільне проаналізувати сучасні наукові публікації, присвячені саме етіопатогенезу варикозної хвороби та особливостям застосування стовбурових клітин для лікування трофічних виразок. Варикозна хвороба – широко розповсюджена патологія, що характеризується первинною варикозною трансформацією поверхневих вен. Частота розвитку варикозної хвороби серед населення Європи, за різними даними, становить 23,2 % і часто призводить до тривалого порушення працездатності та витратного лікування [7-11, 44, 52]. В Україні частота захворюваності на хронічну венозну недостатність досягає 38 % серед жінок та 20 % серед чоловіків. У 25-46 % хворих виявляються ускладнені форми даного захворювання. У світовій науковій літературі досі не описано теорії єдиної тригерної компоненти варикозної хвороби [12-17]. Проте існує кілька теорій,

що пояснюють причину розвитку варикозної хвороби, і всі вони заслуговують на увагу. Безперечно, можна стверджувати про спадкову неповноцінність будови венозної стінки. Прихильники цієї теорії стверджують про її 70 % етіологічну імовірність серед усіх випадків захворювання. Встановлено, що патологічний рефлюкс однозначно є обов'язковим компонентом для всіх випадків варикозного розширення вен нижніх кінцівок [18-23]. Щодо морфологічних змін варикозно розширеної стінки, то можна стверджувати про гіпертрофію стінки зі збільшенням кількості колагену та одночасним порушенням архітектоніки гладеньких м'язів та еластичних волокон. Відбувається збільшення синтезу колагенових волокон типу I, що збільшує ригідність сполучної тканини зі зменшенням синтезу волокон типу III, що збільшує еластичність тканин і превалює в стінці здорової тканини. Кількість волокон гладеньких м'язів теж зменшується [24-28].

Теорія ендокринного фактора розвитку варикозної хвороби вказує на безпосередній вплив циркулюючих у крові гормонів, або вазопресорною реакцією при нейтралізації гормонів передньої частки гіпофіза на стінку судин. Теорія венозної гіпертензії пропонує

вважати пусковим механізмом надмірне збільшення тиску в замкнутому середовищі при зміні положення тіла, адже кількість крові у людини, що стоїть, на 300-500 мл більша порівняно з людиною, що лежить. У такому випадку венозна стінка піддається тривалому гравітаційному фактору, що призводить до механічного розтягнення стінки судин [4, 7, 29-33].

Питання лікування трофічних виразок венозної етіології досі залишається дискусійним. Нині жодна з відомих методик лікування варикозно розширених вен або ліквідації патологічного рефлюксу не є універсальною. Разом з тим гостро стоїть питання паралельного лікування трофічних виразок, причиною яких є варикозно змінені вени. До того ж, усунення змінених магістральних вен не завжди призводить до одночасного зникнення виразкових явищ на шкірі. Основним на сьогодні методом лікування даної патології є оперативне втручання, методика якого була впроваджена ще в 19-му сторіччі, і від того часу кардинально не змінювалась: високе перев'язування та стипінг великої та малої пішкірних вен з подальшим їх видаленням. Проте оперативне втручання іноді призводило до рецидивування, оскільки не є етіологічним [22, 34-38, 45]. Кріодеструкція – малоінвазивний метод, менш травматичний, із кращим косметичним ефектом, проте, так само не запобігає рецидивам. Лазерна та радіочастотна облітерація потребує сучасної апаратури та спеціальної підготовки лікаря. Проте як результат: швидке відновлення після процедури, менш виражений больовий ефект, збереження працездатності. Останнім часом таке оперативне втручання може замінити класичну флебектомію. Але даний вид терапії не є таким, що повністю задовольняє всі вимоги пацієнтів та лікарів. Компресійна терапія - обов'язкова умова ефективного лікування. Нині використовують одно- або багатокамерні панчохи. За деякими даними, використання компресійної терапії покращує прогноз вилікування на 70 %. Центральна увага науковців нині присвячена використанню стовбурових клітин як для лікування варикозно розширених вен, так і для лікування трофічних виразок [8-10, 39-42]. Клітинна терапія нині все частіше використовується для лікування опіків, відморожень та хронічних поранень і виразок. Ще з 80-х років минулого сторіччя використовувались алогенні та аутологічні клітини різних прошарків шкіри – фібробласти й кератиноцити, що поміщались у вигляді зависі на ранову поверхню, та стимулювали процеси регенерації й ангиогенезу, прискорюючи заживлення. Стовбурові клітини вже досить успішно використовуються як основна методика лікування хронічної ішемії нижніх кінцівок. Відзначають, що внутрішньом'язове введення в ішемізовану кінцівку моноклеарних клітин кісткового мозку сприяло зменшенню больового синдрому, знижувало ризик високих ампутацій на 19 % [43-46]. Використання фібробластів, вирошених *in vitro*, багатошарового прошарку кератиноцитів, аналога шкіри, є досить успішним та перспективним аналогом

аутодермопластики. Використання стовбурових клітин дозволяє досягнути загоєння у 99,1 % пацієнтів через 16,2 дня з рецидивом у 1,25 %. Мезенхімальні стовбурові клітини, введені внутрішньошкірно, для лікування променевиких виразок стимулювали процес загоєння, знижували больові відчуття, запальні явища, що можна було підтвердити зниженням рівня С-реактивного білка в крові. Після введення мезенхімальних стовбурових клітин перифокально й у дно рани, через два тижні більше ніж у 60 % випадків відзначили активний ріст грануляцій та дозрівання грануляційної тканини. Також значно зменшувалась площа ранового дефекту, підвищувалась ефективність приживлення шкірного аутографта. Явищ алергії чи мальгнізації не спостерігали [32, 47-50].

Окремим способом клітинної терапії трофічних виразок є використання компонентів пуповинної крові. Останнім часом дана методика привертає все більше уваги. Численні експериментальні дослідження вказують на надзвичайну медико-біологічну активність клітин пуповинної крові. Отримані результати досліджень дають можливість розробляти принципово нові та удосконалювати існуючі методики клітинної терапії гематологічних, онкологічних, неврологічних, кардіологічних захворювань. Особливе зацікавлення викликають дослідження використання кордової крові для лікування трофічних виразок, що є наслідком хронічної венозної недостатності. Численні дослідження вказують на прискорення загоєння виразок за умов багатокомпонентного впливу на клітинну проліферацію, синтез екстрацелюлярного матриксу, вироблення факторів росту та неоваскуляризацію. Трансплантовані стовбурові клітини кордової крові підсилюють секрецію факторів росту, мають здатність диференціюватись у клітини шкіри та судин [25, 51-53].

Основною причиною, через яку клітинну терапію, у тому числі й терапію кордовими клітинами крові, останнім часом почали вважати основною методикою лікування трофічних виразок венозного генезу є навіть не той факт, що дані клітини сприяють та прискорюють загоєння ран, але й те, що вони забезпечують укріплення венозних клапанів та, що найголовніше, стимулюють створення додаткових судинних колатералей. Стовбурові клітини також беруть участь у відновленні функціонування пошкоджених венозних судин, реплантуються в судинне русло та сприяють росту нових ендотеліоцитів, тим самим стимулюють процеси регенерації, покращують еластичність судинної стінки, відновлюють прохідність пошкоджених вен. Такий вплив стовбурових клітин викликає зменшення больового синдрому, зменшення набряків, зменшується візуалізація судинної венозної сітки. Для досягнення позитивного ефекту важливо використовувати алогенні клітини пуповинної крові, але це нині майже неможливо, через відсутність в Україні інституту банку крові. Ще однією перевагою використання кордової крові – достатня її кількість, адже виділити достатню кількість стовбурових клітин

## Наукові огляди

з кісткового мозку не завжди є можливим, що вимагає додаткового їх культивування, що, у свою чергу, призводить до вірусного інфікування культури. Тому нині для лікування трофічних виразок використовують або менш ефективні препарати з екстрактом плаценти, або неалогенні стовбурові клітини з компонентами імуносупресії або алогенні стовбурові клітини кісткового мозку. Виділені стовбурові клітини культивують у стерильних лабораторних умовах. Стовбурові клітини вводять як внутрішньовенно, так і внутрішньошкірно в ділянці виразок. Препарати з екстрактом плаценти також володіють позитивним впливом на метаболізм пацієнта, адже пуповинна кров містить збалансований комплекс біологічно активних речовин, що беруть участь в індукції та зворотній інгібації ферментів в органах та тканинах реципієнта.

Доведено, що при використанні клітин кордової крові у пацієнтів із недостатністю перфоративних вен нижніх кінцівок із низьким вено-венозним рефлюксом у зоні трофічної виразки, що саме і зумовлює хронічну венозну недостатність, спостерігається значне покращення їх стану. Лікування проводять шляхом аплікації кордової крові на попередньо висушену та дезінфіковану поверхню трофічних виразок. Вже на 5-6-ту добу лікування спостерігається виражений бактерицидний ефект, прискорення некролізу, відторгнення нежиттєздатних тканин та зниження запальної реакції в ділянці аплікації. На 7-му добу спостерігається повне очищення виразкових дефектів від некротичних тканин та появу грануляцій. На 13-14-ту добу спостерігається крайова епітелізація трофічних виразок. Швидкість зменшення виразкового дефекту становить 8-11 % за добу. На 18-ту добу спостерігається відсутність росту мікрофлори в тканинах виразкового дефекту. На 21-22-ту добу - повне заживлення виразок у пацієнтів із хронічною венозною недостатністю [8, 54].

Проведене нами дослідження джерел наукової літератури, присвячене проблемі дослідження стовбурових клітин в цілому та впровадженню в лікувальну практику терапії трофічних виразок стовбуровими клітинами кордової крові, вказує на значну зацікавленість науковців даною тематикою. Про це свідчить значна кількість публікацій, присвячених проблемі дослідження властивостей стовбурових клітин. Проте необхідно зауважити про різочу якісну та кількісну відмінність проаналізованих нами вітчизняних та закордонних джерел наукової літератури на користь опису закордонних досліджень. Вважаємо за доцільне вказати на недостатню кількість описаних якісних наукових досліджень, присвячених лікуванню трофічних виразок вітчизняними науковцями. Переважна більшість даних робіт є фрагментарними та неповними. Закордонні ж джерела містять дещо суперечливі та, іноді, недостатньо аргументовані твердження. Отже, вважаємо обрану нами тематикою дослідження надзвичайно актуальною [5, 9, 15, 33, 50].

## References

1. Sheng L, Yang M, Liang Y, Li Q. Adipose tissue-derived stem cells (ADSCs) transplantation promotes regeneration of expanded skin using a tissue expansion model. *Wound Repair Regen.* 2013 Sep-Oct;21(5):746-54. DOI: 10.1111/wrr.12080.
2. Yang M, Sheng L, Zhang TR, Li Q. Stem cell therapy for lower extremity diabetic ulcers: where do we stand? *Biomed Res Int.* 2013;2013:462179. DOI: 10.1155/2013/462179.
3. Sheng L, Yang M, Du Z, Yang Y, Li Q. Transplantation of stromal vascular fraction as an alternative for accelerating tissue expansion. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013 Apr;66(4):551-7. DOI: 10.1016/j.bjps.2012.11.008.
4. Ma Y, Wang Z, Zhang A, Xu F, Zhao N, Xue J, et al. Human placenta-derived mesenchymal stem cells ameliorate GVHD by modulating Th17/Tr1 balance via expression of PD-L2. *Life Sci.* 2018;21498-105. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.10.061.
5. Atala A. Mesenchymal Stem Cells are Recruited and Activated into Carcinoma-Associated Fibroblasts by Prostate Cancer Microenvironment-Derived TGF- $\beta$ 1. *J Urol.* 2016 Dec;196(6):1817. DOI: 10.1016/j.juro.2016.09.014.
6. Zhu Q, Tang S, Zhu Y, Chen D, Huang J, Lin J. Exosomes Derived From CTF1-Modified Bone Marrow Stem Cells Promote Endometrial Regeneration and Restore Fertility. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Apr 13;10:868734. DOI: 10.3389/fbioe.2022.868734.
7. Aversa F, Prezioso L, Manfra I, Galaverna F, Spolzino A, Monti A. Immunity to Infections after Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016 Oct 25;8(1):e2016057.
8. Noh YK, Du P, Dos Santos Da Costa A, Park K. Induction of chondrogenesis of human placenta-derived mesenchymal stem cells via heparin-grafted human fibroblast derived matrix. *Biomater Res.* 2018 May 9;22:12. DOI: 10.1186/s40824-018-0121-2.
9. Rameshbabu AP, Bankoti K, Datta S, Subramani E, Apoorva A, Ghosh P, et al. Sponges Ornamented with a Placenta-Derived Extracellular Matrix Augment Full-Thickness Cutaneous Wound Healing by Stimulating Neovascularization and Cellular Migration. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2018 May 23;10(20):16977-91. DOI: 10.1021/acsami.7b19007.
10. Bier A, Berenstein P, Kronfeld N, Morgoulis D, Ziv-Av A, Goldstein H, et al. Placenta-derived mesenchymal stromal cells and their exosomes exert therapeutic effects in Duchenne muscular dystrophy. *Biomaterials.* 2018 Aug;174:67-78. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.04.055.
11. Choi BY, Kim OJ, Min SH, Jeong JH, Suh SW, Chung TN. Human placenta-derived mesenchymal stem cells reduce mortality and hematoma size in a rat intracerebral hemorrhage model in an acute phase. *Stem Cells Int.* 2018 May 2;2018:1658195. DOI: 10.1155/2018/1658195.
12. Teofili L, Silini AR, Bianchi M, Valentini CG, Parolini O. Incorporating placental tissue in cord blood banking for stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol.* 2018 Aug;11(8):649-61. DOI: 10.1080/17474086.2018.1483717.
13. Kim HW, Lee HS, Kang JM, Bae SH, Kim C, Lee SH, et al. Dual effects of human placenta-derived neural cells on neuroprotection and the Inhibition of neuroinflammation in a rodent model of Parkinson's disease. *Cell Transplant.* 2018 May;27(5):814-30. DOI: 10.1177/0963689718766324.
14. Rehan M, Khatri M, Bansal M, Puri K, Kumar A. Comparative evaluation of coronally advanced flap using amniotic membrane and platelet-rich fibrin membrane in gingival recession: an 18-month clinical study. *Contemp Clin Dent.* 2018 Apr-Jun;9(2):188-94. DOI: 10.4103/ccd.ccd\_799\_17.
15. Buckalew VM. Role of endogenous digitalis-like factors in the clinical manifestations of severe preeclampsia: a systematic review. *Clin Sci (Lond).* 2018 Jun 21;132(12):1215-42. DOI:

10.1042/CS20171499.

16. Rahman ML, Liang L, Valeri L, Su L, Zhu Z, Gao S, Mostofa G, et al. Regulation of birthweight by placenta-derived miRNAs: evidence from an arsenic-exposed birth cohort in Bangladesh. *Epigenetics*. 2018;13(6):573-90. DOI: 10.1080/15592294.2018.1481704.

17. Evans MA, Broughton BRS, Drummond GR, Ma H, Phan TG, Wallace EM, et al. Amnion epithelial cells - a novel therapy for ischemic stroke? *Neural Regen Res*. 2018 Aug;13(8):1346-49. DOI: 10.4103/1673-5374.235223.

18. Zhang K, Zhao X, Chen X, Wei Y, Du W, Wang Y, et al. Enhanced therapeutic effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes with an injectable hydrogel for hindlimb ischemia treatment. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2018 Sep 12;10(36):30081-91. DOI: 10.1021/acsami.8b08449.

19. As MN, Deshpande R, Kale VP, Bhonde RR, Datar SP. Establishment of an in ovo chick embryo yolk sac membrane (YSM) assay for pilot screening of potential angiogenic and anti-angiogenic agents. *Cell Biol Int*. 2018 Nov;42(11):1474-83. DOI: 10.1002/cbin.11051.

20. Hsu FT, Wei ZH, Hsuan YC, Lin W, Su YC, Liao CH, et al. MRI tracking of polyethylene glycol-coated superparamagnetic iron oxide-labelled placenta-derived mesenchymal stem cells toward glioblastoma stem-like cells in a mouse model. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2018;46(3):448-59. DOI: 10.1080/21691401.2018.1499661.

21. O'Meara S, Cullum N, Nelson EA, Dumville JC. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11(11):CD000265. DOI: 10.1002/14651858.CD000265.pub3.

22. Hodgson R, Allen R, Broderick E, Bland JM, Dumville JC, Ashby R, et al. Funding source and the quality of reports of chronic wounds trials: 2004 to 2011. *Trials*. 2014 Jan 14;15:19. DOI: 10.1186/1745-6215-15-19.

23. O'Meara SM, Bland JM, Dumville JC, Cullum NA. A systematic review of the performance of instruments designed to measure the dimensions of pressure ulcers. *Wound Repair Regen*. 2012 May-Jun;20(3):263-76. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2012.00783.x.

24. Sun Y, Chen D, Liu J, Xu Y, Shi X, Luo X, et al. Metabolic profiling associated with autophagy of human placenta-derived mesenchymal stem cells by chemical isotope labeling LC-MS. *Exp Cell Res*. 2018 Nov 1;372(1):52-60. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.09.009.

25. Winkler T, Perka C, von Roth P, Agres AN, Plage H, Preininger B, et al. Immunomodulatory placental-expanded, mesenchymal stromal cells improve muscle function following hip arthroplasty. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018 Oct;9(5):880-97. DOI: 10.1002/jcsm.12316.

26. Johnson S, Atala A. Regenology: Time for a New Specialty? *Stem Cells Transl Med*. 2018 Nov 9. DOI: 10.1002/sctm.18-0101.

27. Merrikh-Bayat F, Guo X, Klachko M, Prezioso M, Likharev KK, Strukov DB. High-performance mixed-signal neurocomputing with nanoscale floating-gate memory cell arrays. *IEEE Trans Neural Netw Learn Syst*. 2018 Oct;29(10):4782-90. DOI: 10.1109/TNNLS.2017.2778940.

28. Anderson H, Patch TC, Reddy PN, Hagedorn EJ, Kim PG, Soltis KA, et al. Hematopoietic stem cells develop in the absence of endothelial cadherin 5 expression. *Blood*. 2015 Dec 24;126(26):2811-20. DOI: 10.1182/blood-2015-07-659276.

29. Schlesinger S, Kaffe B, Melcer S, Aguilera JD, Sivaraman DM, Kaplan T, et al. A hyperdynamic H3.3 nucleosome marks promoter regions in pluripotent embryonic stem cells. *Nucleic Acids Res*. 2017 Dec 1;45(21):12181-94. DOI: 10.1093/nar/gkx817.

30. Sun J, Luo Z, Wang G, Wang Y, Wang Y, Olmedo M, et al. Notch ligand Jagged1 promotes mesenchymal stromal cell-based cartilage repair. *Exp Mol Med*. 2018 Sep 21;50(9):126. DOI: 10.1038/s12276-018-0151-9.

31. Lee CS, Kim J, Cho HJ, Kim HS. Cardiovascular regeneration via stem cells and direct reprogramming: a review. *Korean Circ J*. 2022 May;52(5):341-53. DOI: 10.4070/kcj.2022.0005.

32. Naseer N, Bashir S, Latief N, Latif F, Khan SN, Riazuddin S. Human amniotic membrane as differentiating matrix for in vitro chondrogenesis. *Regen Med*. 2018 Oct;13(7):821-32. DOI: 10.2217/rme-2018-0017.

33. Kim TH, Choi JH, Jun Y, Lim SM, Park S, Paek JY, et al. 3D-cultured human placenta-derived mesenchymal stem cell spheroids enhance ovary function by inducing folliculogenesis. *Sci Rep*. 2018 Oct 17;8(1):15313. DOI: 10.1038/s41598-018-33575-9.

34. Kim SH, Jung J, Cho KJ, Choi JH, Lee HS, Kim GJ, et al. Immunomodulatory effects of placenta-derived mesenchymal stem cells on T cells by regulation of FoxP3 expression. *Int J Stem Cells*. 2018;11(2):196-204. DOI: 10.15283/ijsc18031.

35. Huang J, Liu X, Li D, Shao Z, Cao H, Zhang Y, et al. Dynamic control of enhancer repertoires drives lineage and stage-specific transcription during hematopoiesis. *Dev Cell*. 2016 Jan 11;36(1):9-23. DOI: 10.1016/j.devcel.2015.12.014.

36. Mokhtari S, Colletti E, Yin W, Sanada C, Lamar Z, Simmons PJ, et al. A human bone marrow mesodermal-derived cell population with hemogenic potential. *Leukemia*. 2018 Jul;32(7):1575-86. DOI: 10.1038/s41375-018-0016-1.

37. Liu G, Wu R, Yang B, Deng C, Lu X, Walker SJ, et al. Human urine-derived stem cell differentiation to endothelial cells with barrier function and nitric oxide production. *Stem Cells Transl Med*. 2018 Sep;7(9):686-98. DOI: 10.1002/sctm.18-0040.

38. Chase LG, Yang S, Zachar V, Yang Z, Lakshminpathy U, Bradford J, et al. Development and characterization of a clinically compliant xeno-free culture medium in good manufacturing practice for human multipotent mesenchymal stem cells. *Stem Cells Transl Med*. 2012 Oct;1(10):750-8. DOI: 10.5966/sctm.2012-0072.

39. Yang S, Pilgaard L, Chase LG, Boucher S, Vemuri MC, Fink T, et al. Defined xenogeneic-free and hypoxic environment provides superior conditions for long-term expansion of human adipose-derived stem cells. *Tissue Eng Part C: Methods*. 2012 Aug;18(8):593-602. DOI: 10.1089/ten.TEC.2011.0592.

40. Wan Q, Xiong G, Liu G, Shupe TD, Wei G, Zhang D, et al. Urothelium with barrier function differentiated from human urine-derived stem cells for potential use in urinary tract reconstruction. *Stem Cell Res Ther*. 2018 Nov 8;9(1):304. DOI: 10.1186/s13287-018-1035-6.

41. Shen Q, Huang Z, Yao J, Jin Y. Extracellular vesicles-mediated interaction within intestinal microenvironment in inflammatory bowel disease. *J Adv Res*. 2021 Jul 8;37:221-33. DOI: 10.1016/j.jare.2021.07.002.

42. Zhang KY, Johnson TV. Analyses of transplanted human retinal ganglion cell morphology and localization in murine organotypic retinal explant culture. *STAR Protoc*. 2022 Apr 18;3(2):101328. DOI: 10.1016/j.xpro.2022.101328.

43. Chen X, Wang D, Zheng F, Zhu L, Huang Y, Zhu Y, et al. Effects of posaconazole on tacrolimus population pharmacokinetics and initial dose in children with Crohn's disease undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Front Pharmacol*. 2022 Apr 13;13:758524. DOI: 10.3389/fphar.2022.758524.

44. Xu JH, Xu SQ, Ding SL, Yang H, Huang X, Shi HF. Bone marrow mesenchymal stem cells alleviate the formation of pathological scars in rats. *Regen Ther*. 2022 Apr 20;20:86-94.

## Наукові огляди

DOI: 10.1016/j.reth.2022.03.004.

45. Yano F, Takeda T, Kurokawa T, Tsubaki T, Chijimatsu R, Inoue K, et al. Effects of conditioned medium obtained from human adipose-derived stem cells on skin inflammation. *Regen Ther.* 2022 Apr 16;20:72-7. DOI: 10.1016/j.reth.2022.03.009.

46. Samos A, McGaughey V, Rieger S, Lisse TS. Reawakening GDNF's regenerative past in mice and humans. *Regen Ther.* 2022 Apr 19;20:78-85. DOI: 10.1016/j.reth.2022.03.008.

47. Mane S, Taneja S, Madala JS, Agarkhedkar S, Khetan M. Study of Stem Cells in Human Milk. *Cureus.* 2022 Mar 31;14(3):e23701. DOI: 10.7759/cureus.23701.

48. Kim KS, Peck BC, Hung YH, Koch-Laskowski K, Wood L, Dedhia PH, et al. Vertical sleeve gastrectomy induces enteroendocrine cell differentiation of intestinal stem cells through bile acid signaling. *JCI Insight.* 2022 May 3:e154302. DOI: 10.1172/jci.insight.154302.

49. Lee CS, Kim J, Cho HJ, Kim HS. Cardiovascular Regeneration via Stem Cells and Direct Reprogramming: A Review. *Korean Circ J.* 2022 May;52(5):341-53. DOI: 10.4070/kcj.2022.0005.

50. Dash SN, Dash NR, Guru B, Mohapatra PC. Towards reaching the target: clinical application of mesenchymal stem cells for diabetic foot ulcers. *Rejuvenation Res.* 2014 Feb;17(1):40-53. DOI: 10.1089/rej.2013.1467.

51. Shen Q, Huang Z, Yao J, Jin Y. Extracellular vesicles-mediated interaction within intestinal microenvironment in inflammatory bowel disease. *J Adv Res.* 2021 Jul 8;37:221-33. DOI: 10.1016/j.jare.2021.07.002.

52. Gui Y, Zheng H, Cao RY. Foam Cells in Atherosclerosis: novel insights into its origins, consequences, and molecular mechanisms. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Apr 13;9:845942. DOI: 10.3389/fcvm.2022.845942.

53. Wu S, Wang Z, Wang Y, Guo M, Zhou M, Wang L, et al. Peptide-grafted microspheres for mesenchymal stem cell sorting and expansion by selective adhesion. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022 Apr 12;10:873125. DOI: 10.3389/fbioe.2022.873125.

54. Zarandi NP, Galdon G, Kogan S, Atala A, Sadri-Ardekani H. Cryostorage of immature and mature human testis tissue to preserve spermatogonial stem cells (SSCs): a systematic review of current experiences toward clinical applications. *Stem Cells Cloning.* 2018 Jul 6;11:23-38. DOI: 10.2147/SCCAA.S137873.

**Відомості про авторів**

**Мельник Вероніка Василівна** – студентка Івано-Франківського національного медичного університету, м. Івано-Франківськ, Україна.

**Кривецький Віктор Васильович** – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

**Проняєв Дмитро Володимирович** – д-р мед. наук, доцент, професор кафедри анатомії людини імені М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

**Волошин Володимир Леонідович** – канд. біол. наук, асистент кафедри медичної біології та генетики Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

**Колеснік Оксана Володимирівна** – канд. мед. наук, асистент кафедри патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

**Information about the authors**

**Melnyk Veronika Vasylivna** – student of the Ivano-Frankivsk National Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

**Kryvetskyi Viktor Vasyliovych** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Anatomy named after M.H. Turkevych, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

**Proniaiev Dmytro Volodymyrovych** – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Human Anatomy named after M.H. Turkevych, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

**Voloshyn Volodymyr Leonidovych** – Assistant of the Department of Medical Biology and Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

**Kolesnik Oksana Volodymyrivna** – Assistant of the Department of Pathological Physiology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

*Надійшла до редакції 20.04.22*

*Рецензент – проф. Боднар О.Б.*

*© В.В. Мельник, В.В. Кривецький, Д.В. Проняєв,  
В.Л. Волошин, О.В. Колеснік, 2022*