

Лях Е.Г., Исайкина Я.И., Шитикова М.Г., Новикова М.А., Савич Ю.В., Жерносеченко А.А.
Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Liakh E., Isaikina Ya., Shytikova M., Novikova M., Savich Yu., Zhernasechanka H.
Belarussian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Иммуносупрессивный потенциал мезенхимальных стволовых клеток плаценты

Immunosuppressive Potential
of Placenta-Derived Mesenchymal Stem Cells

Резюме

Введение. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) модулируют иммунный ответ путем взаимодействия с широким спектром иммунных клеток. Одним из источников МСК является послеродовая плацента, преимуществом использования которой является доступность исходного материала.

Цель. Исследование иммунных взаимодействий между Т-лимфоцитами и МСК, полученными из различных тканей плаценты в смешанной культуре.

Материалы и методы. С помощью проточной цитофлуориметрии устанавливали количество Т-лимфоцитов (CD3+) и их основных субпопуляций: Т-хелперов с иммунофенотипом CD3+CD4+ и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) на ранней и поздней стадиях активации по экспрессии CD38 и HLA-DR соответственно.

Результаты. Иммуносупрессивная активность МСК, полученных из амниотической оболочки, хориона и децидуальной ткани плаценты, не различалась, и все МСК достоверно снижали пролиферацию активированных CD3+ лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов ($p < 0,05$) как на стадии ранней активации, так и на стадии поздней. Установлено, что плацентарные МСК и МСК костного мозга сопоставимо редуцируют количество CD3+ лимфоцитов.

Заключение. МСК плаценты могут служить перспективным материалом для клеточной иммунотерапии.

Ключевые слова: мезенхимальные стволовые клетки, плацента, децидуальная оболочка, хорион, амнион, иммуносупрессия.

Abstract

Introduction. Mesenchymal stem cells (MSCs) modulate the immune response by interacting with a wide range of immune cells. A full-term placenta is one of the source MSCs with the easily accessible features.

Purpose. To study the immune interactions between T lymphocytes and MSCs obtained from various tissues of the placenta in a mixed culture.

Materials and methods. Using flow cytometry, the number of cells in the subpopulations of T lymphocytes CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+ at the early (CD38+) and late (HLA-DR+) stages of activation was determined.

Results. The results showed that the immunosuppressive activity of MSCs obtained from the amniotic membrane, chorion, and decidual tissue of the placenta did not differ, and all MSCs significantly reduced the proliferation of activated CD3⁺ lymphocytes, T helper cells and cytotoxic T lymphocytes ($p < 0.05$), at the early and late stage of activation. It was found that placental MSCs and bone marrow MSCs reduced the number of CD3⁺ lymphocytes in a comparable manner.

Conclusion. Placental MSCs could serve as a promising material for cell based immunotherapy.

Keywords: mesenchymal stem cells, placenta, decidua, chorionic tissue, amniotic membrane, immunosuppression.

■ ВВЕДЕНИЕ

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) модулируют иммунный ответ путем взаимодействия с широким спектром иммунных клеток, включая Т-лимфоциты, В-лимфоциты, естественные киллерные (ЕК) клетки и дендритные клетки [1–3]. МСК способны не только ингибировать пролиферацию клеток, но и воздействовать на их функциональную активность, что реализуется в существенном влиянии на врожденный и адаптивный иммунитет [2, 4].

Иммуномодулирующие действия МСК могут проявляться как на уровне межклеточного контакта с клеткой-мишенью, приводящего к анергии Т-лимфоцитов [2, 5], так и за счет паракринного эффекта МСК, которые продуцируют такие растворимые факторы, как индоламин 2,3-диоксигеназа (IDO), простагландин E₂ (PGE₂) и HLA-G5 [3, 6]. IDO катализирует превращение триптофана в его метаболит кинуренин – ингибитор функциональной активности Т-лимфоцитов [7, 8]. PGE₂ не только супрессирует Т-клеточную пролиферацию, но и блокирует дифференцировку моноцитов в дендритные клетки [9]. HLA-G5 является значительным супрессором Т-клеточной пролиферации, активации цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) и ЕК клеток [10].

Предполагается, что иммуномодулирующий эффект МСК индуцирует системный ответ, что выражается в изменении соотношения Th1/Th2 в сторону противовоспалительного Th2-профиля или генерацией T-reg лимфоцитов [11]. Это сопровождается снижением секреции IFN γ , TNF α , IL-2 и более активной продукцией IL-4 [12]. Наблюдается прямая зависимость иммуносупрессивных свойств МСК с концентрацией в организме провоспалительных цитокинов – IFN γ , TNF α , IL-1 α и IL-1 β [4, 13].

Основными источниками мезенхимальных стволовых клеток для исследований и клинического применения являются МСК, полученные из костного мозга (КМ-МСК) и жировой ткани. Они достаточно хорошо изучены и зарекомендовали себя в качестве материала для эффективной клеточной иммунотерапии при лечении различных заболеваний, связанных с тяжелым нарушением иммунитета (аутоиммунные заболевания, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), болезнь Крона, рассеянный склероз и др.) [14, 15].

В последнее время все больший интерес вызывают МСК, выделенные из альтернативных источников, одним из которых является после родовая плацента. Анатомическое строение плаценты позволяет получить плацентарные МСК (П-МСК) из амниотической оболочки (Ам-МСК)

и ворсин хориона (Х-МСК), которые имеют плодное происхождение, и децидуальной оболочки (Дц-МСК), которая формируется из материнских тканей [16–18].

В исследованиях *in vitro* была показана высокая иммуносупрессивная активность МСК плаценты [19–24]. Тем не менее нет единого мнения о том, какой из типов П-МСК обладает наилучшими иммуномодулирующими свойствами. Ряд исследователей отдают предпочтение П-МСК плодного происхождения [22–24], другие авторы демонстрируют высокую иммуносупрессивную активность МСК из материнских тканей плаценты [25–28].

Первый опыт клинического использования иммуносупрессивных свойств МСК плаценты для терапии РТПХ и ее осложнений (геморрагический цистит, острое повреждение легких) доказал высокую эффективность этих клеток [26, 27].

В настоящее время в практической медицине наиболее востребованы в качестве клеточных иммуносупрессоров МСК костного мозга, поэтому целесообразно проведение сравнительного исследования иммуносупрессивного потенциала между МСК плаценты и костномозговыми МСК.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить иммунные взаимодействия между Т-лимфоцитами и МСК плаценты в смешанной культуре.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

П-МСК были получены из фрагментов послеродовой плаценты ($n=7$), использованной после оперативных или естественных родов (после получения информированного согласия). МСК выделяли ферментативным методом или методом эксплантации. Для получения культуры клеток ферментативным методом суспензию фрагментов обрабатывали 0,14% (1,4 г/л) раствором коллагеназы I в течение 30 минут с последующей фильтрацией клеток через 100 μm нейлоновый фильтр. Полученные диссоциированные клетки культивировали в среде IMDM (Life Technologies, США) с 10% эмбриональной телячьей сывороткой (ЭТС) (Life Technologies, США). Для получения культуры методом эксплантации суспензию фрагментов плаценты в стандартной среде помещали в культуральный флакон (Sarstedt, Германия), покрывая дно тонким слоем.

КМ-МСК получали из проб костного мозга здоровых доноров, являвшихся донорами гемопоэтических стволовых клеток для аллогенной трансплантации ($n=8$). Мононуклеарные клетки (МНК) выделяли на Гистопак плотностью 1,077 (Sigma, США), дважды отмывали в растворе Хенкса, ресуспендировали в среде IMDM с 10% ЭТС и переносили в концентрации $2\text{--}3 \times 10^6/\text{мл}$ во флаконы. Культивирование проводили при 37 °C в CO_2 -инкубаторе. Через 48 часов проводили смену среды. При достижении 70–90% конфлюэнтного слоя клетки снимали с поверхности флакона 0,25% раствором трипсин – ЭДТА и рассаживали в новые флаконы по 1×10^6 . Таким образом проводили 9 пассажей.

Для оценки иммуномодулирующей активности использовали МСК 3–6 пассажей.

Смешанная культура клеток

МНК были выделены из периферической крови ($n=12$) и помещены в 24-луночный планшет по $0,5 \times 10^6$ клеток на лунку (Sarstedt, Германия) на предварительно облученные П-МСК ($n=33$) или КМ-МСК ($n=8$) в соотношении 1:1 и без МСК (положительный контроль, $n=12$). Для стимуляции пролиферации к лимфоцитам добавляли фитогемагглютинин (ФГА) (Sigma, США) в концентрации 2 мкг/мл. Таким образом, МНК каждой пробы культивировались в 3 вариантах при различных условиях: МНК, МНК + ФГА, МНК + МСК + ФГА. Исследование субпопуляционного состава клеток проводили перед культивированием (нулевые сутки) и на 5-е сутки культивирования. В каждой лунке подсчитывали абсолютное и относительное количество клеток, оценивали их жизнеспособность и иммунофенотип.

Иммунофенотипический анализ МСК выполнялся на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США) по наличию поверхностных маркеров, экспрессирующихся на МСК, – CD105, CD90, CD73, и отсутствию маркеров гемопоэтических клеток – CD34, CD45, CD20, CD14 и HLA-DR. Исследование иммунофенотипа П-МСК выполняли после 2–7 пассажей. Для анализа субпопуляционного состава клетки окрашивали моноклональными антителами (МКА), конъюгированными с FITC, PE, PE-Cy7, APC-AF700, APC-AF750, PB в следующих комбинациях: CD4/CD8/CD3/CD38/CD45/Anti-HLA-DR; CD3/CD19/CD56+16/CD45/CD38/Anti-HLA-DR. Активированные лимфоидные клетки учитывали по экспрессии CD38 и HLA-DR в каждой клеточной популяции. Образцы инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 20 минут, затем отмывали дважды в фосфатно-солевом буфере и добавляли 500 мкл 1%-ного раствора параформальдегида. Учет и анализ результатов проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США). Анализировали не менее 10 000 клеток с применением программы для мультипараметрического иммунофенотипического анализа Kaluza v2.1 (Beckman Coulter, США).

Статистические методы обработки данных

При исследовании влияния МСК на различные субпопуляции лимфоцитов достоверность различий устанавливали с помощью методов непараметрической статистики: достоверность различий между независимыми выборками оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. Статистически значимым считалось различие при $p < 0,05$. При расчетах использовали программы Microsoft Excel и STATISTICA для Windows 6.0.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка иммунофенотипа П-МСК показала, что для клеток характерна высокая экспрессия CD90, CD73, CD105 маркеров и отсутствие экспрессии антигенов гемопоэтических клеток CD14/CD45/CD20/CD34, а также антигена гистосовместимости II класса – HLA-DR (см. таблицу).

Ранее нами была исследована и доказана способность П-МСК к дифференцировке в хондрогенном и остеогенном направлениях [29].

Таким образом, полученные нами из тканей плаценты культуры Ам-МСК, Х-МСК и Дц-МСК по иммунофенотипу и способности к дифференцировке в адипо-, хондро- и остеогенном направлениях

Иммунофенотип П-МСК

Phenotype MSC

Тип МСК	Иммунофенотип клеток				
	CD90+ (%)	CD73+ (%)	CD105+ (%)	CD45+CD14+ CD20+CD34+ (%)	HLA-DR+ (%)
Ам-МСК (n=5)*	93,3±1,6	92,1±2,2	98,3±0,4	1,6±0,3	1,1±0,4
Х-МСК (n=10)*	95,0±0,1	98,1±0,6	99,7±0,1	1,7±0,4	1,1±0,3
Дц-МСК (n=14)*	93,0±1,2	96,5±0,7	99,5±0,2	1,9±0,3	1,1±0,1
Достоверность различий (p)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: * среднее значение ± СО.

полностью соответствуют минимальным критериям принадлежности клеток к МСК, установленным Международным обществом клеточной терапии (ISCT) [30].

В эксперименте по оценке супрессивного эффекта П-МСК на иммунные клетки использовали МНК периферической крови доноров, активированные ФГА, и МСК, выделенные из различных частей плаценты, и КМ-МСК. На 5-е сутки при микроскопировании визуально выявлялись конгломераты клеточных клонов в положительном контроле (рис. 1В). В культурах МНК на подложках из Ам-МСК, Х-МСК и Дц-МСК конгломераты пролиферирующих МНК визуально не отличались и были в меньшем количестве и меньшие по размерам, чем в положительном контроле (рис. 1 (D, E, F)). Клетки находились в прикрепленном к МСК состоянии во всех культурах.

Иммуносупрессивную активность МСК оценивали по уровню подавления митогенстимулированной пролиферации различных популяций Т-клеток в общей фракции МНК после 5 суток сокультивирования с МСК: Ам-МСК (n=8), Х-МСК (n=11), Д-МСК (n=14), КМ-МСК (n=8), МНК без МСК (n=12). Рассчитывали кратность прироста каждой популяции Т-лимфоцитов по отношению к 0-му дню. Результаты приведены на рис. 2–4.

Установлено, что П-МСК вне зависимости от ткани получения достоверно снижают прирост CD3+ клеток МНК по сравнению с культурой без МСК. Наблюдалось достоверное снижение прироста CD3+ Т-лимфоцитов в среднем в 2,5 раза при сокультивировании с Ам-МСК, в 4,3 раза – с Х-МСК и в 3 раза – с Дц-МСК (p<0,05). П-МСК ингибировали пролиферацию Т-лимфоцитов как ранней (CD3+CD38+) (p=0,0095), так и поздней (CD3+HLA-DR+) активации (p=0,0003). Не было установлено различий в иммуносупрессивной активности между МСК, полученными из различных частей плаценты, и МСК костного мозга.

Сопоставимые иммуносупрессивные свойства П-МСК по сравнению с КМ-МСК и МСК жировой ткани были продемонстрированы и в других исследованиях [16, 20, 22]. Так, Kim с соавт. обнаружили значительное увеличение количества T-reg лимфоцитов при сокультивировании с МСК фетальной мембраны плаценты по сравнению с КМ-МСК (p<0,05) [20], а Lee с соавт. установили, что МСК, полученные из хориональной пластины плаценты, экспрессируют самый высокий уровень (84,2%) фактора HLA-G, вызывающего сильную иммуносупрессию, тогда как

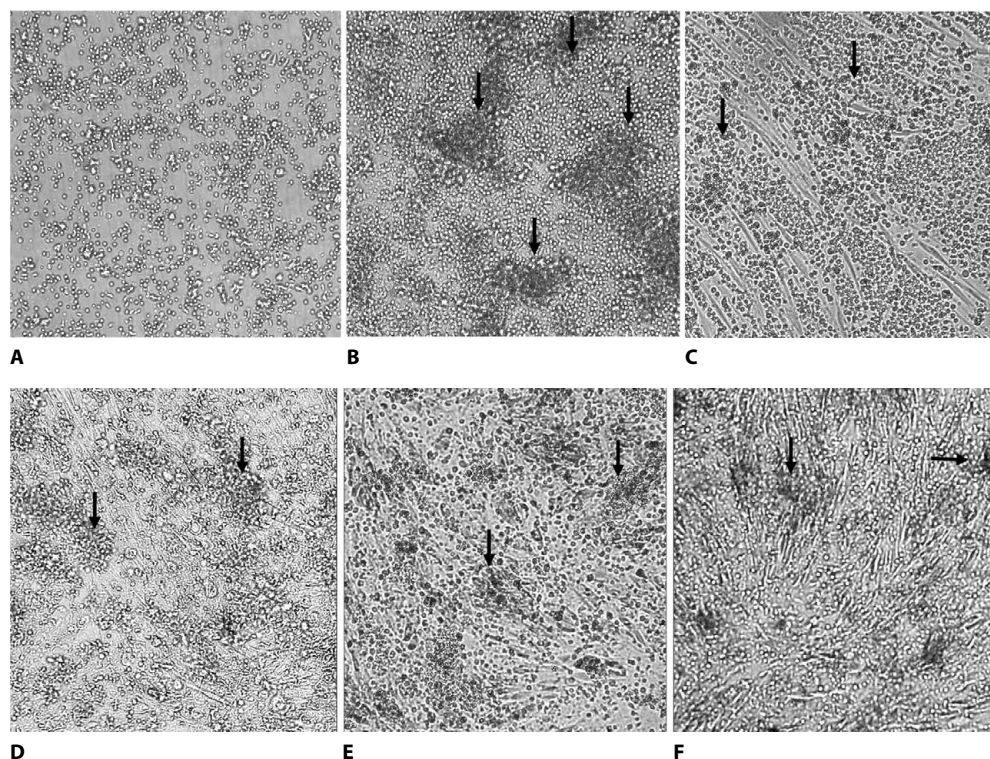


Рис. 1. Микрофотография культивируемых в разных условиях МНК (×40), фазово-контрастная микроскопия

Примечания: А – культура МНК без добавления митогена (отрицательный контроль), В – культура МНК с добавлением митогена ФГА (положительный контроль), С – сокультура МНК и КМ-МСК с добавлением ФГА, D – сокультура МНК и Ам-МСК с добавлением ФГА, E – сокультура МНК и Х-МСК с добавлением ФГА, F – сокультура МНК и Дц-МСК с добавлением ФГА (стрелкой указаны пролиферирующие клоны клеток).

Fig. 1. Micrograph of MNC cultured under different conditions (×40), phase contrast microscopy

Notes: A – culture of MNC without the addition of mitogen (negative control), B – culture of MNC with the addition of mitogen PHA (positive control), C – soculture of MNC and CM-MSC with the addition of PHA, D – soculture of MNC and Am-MSC with the addition of PHA, E – soculture of MNC and CH-MSC with the addition of PHA, F – soculture of MNC and Dec-MSC with the addition of PHA (the arrow indicates proliferating cell clones).

КМ-МСК – 58,7%, а Ам-МСК – 64,6% [22]. Кроме того, было показано, что культура Х-МСК содержит уникальную субпопуляцию CD106+ МСК, которые обладают гораздо более выраженными супрессивными свойствами [23].

Нами исследовано влияние П-МСК на митогенстимулированные Т-хелперы и ЦТЛ. Было установлено достоверное снижение пролиферации активированных Т-хелперов (CD3+CD4+) в 3 раза при сокультивировании с Ам-МСК, в 3,5 раза – с Х-МСК и в 2 раза – с Дц-МСК ($p < 0,05$) (рис. 3). П-МСК ингибировали пролиферацию Т-лимфоцитов как ранней активации (CD3+CD38+) ($p = 0,038$), так и поздней активации (CD3+HLA-DR+) ($p = 0,001$).

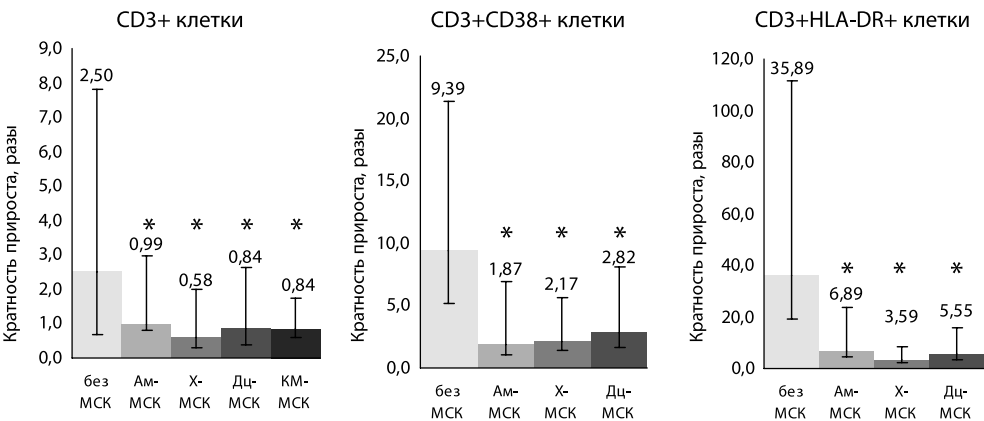


Рис. 2. Динамика прироста CD3+ клеток, стимулированных митогеном (ФГА), при сокультивировании с различными типами МСК

Примечание: * $p < 0,05$.

Fig. 2. The dynamics of the growth of CD3+ cells stimulated by mitogen (PHA) during co-cultivation with different types of MSCs

Note: * $p < 0.05$.

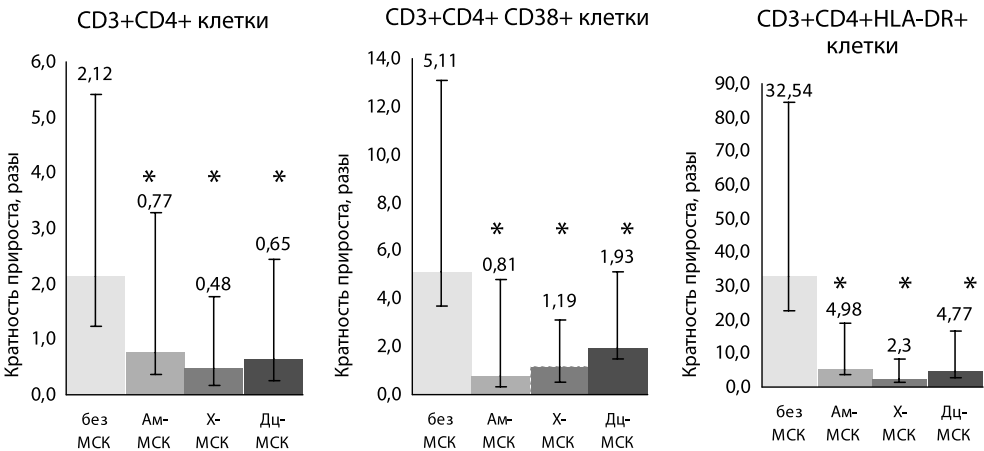


Рис. 3. Динамика прироста CD3+CD4+ клеток, стимулированных митогеном (ФГА), при сокультивировании с различными типами П-МСК

Примечание: * $p < 0,05$.

Fig. 3. The dynamics of the growth of CD3+ CD4+ cells stimulated by mitogen (PHA) during co-cultivation with different types of MSCs

Note: * $p < 0.05$.

Особый интерес представляло взаимодействие П-МСК с ЦТЛ, которые вносят наибольший вклад в развитие иммунных реакций. Исследование показало, что П-МСК оказали супрессирующее действие и на активированные ЦТЛ (рис. 4). Ам-МСК ингибировали пролиферацию CD3+CD8+ клеток в 3,3 раза, Х-МСК – в 8 раз, а Дц-МСК – в 4,7 раза

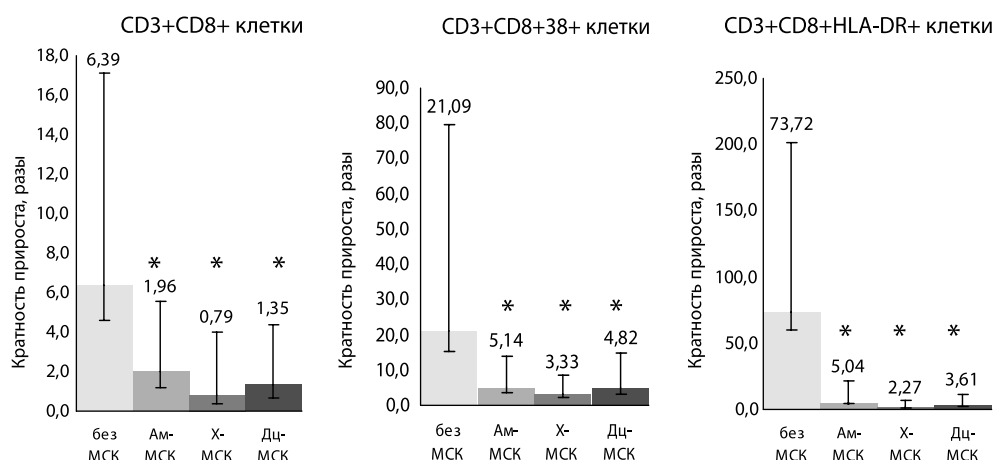


Рис. 4. Динамика прироста CD3+CD8+ клеток, стимулированных митогеном (ФГА), при сокультивировании с различными типами П-МСК

Примечание: * $p < 0,05$.

Fig. 4. The dynamics of the growth of CD3⁺ CD8⁺ cells stimulated by mitogen (PHA) during co-cultivation with different types of MSCs

Note: * $p < 0.05$.

($p < 0,05$). Редукция клеток особенно сильно была выражена в отношении ЦТЛ поздней активации (CD3+CD8+HLA-DR+) и составляла от 14,6 до 32,5 раза в разных пробах ($p = 0,023$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МСК, полученные из плодной и материнской частей плаценты, обладают высоким иммуносупрессивным эффектом, который по степени воздействия на пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов сопоставим с «золотым стандартом» – МСК костного мозга. Наличие таких преимуществ, как доступность и неинвазивный метод получения исходного материала, а также высокая пролиферативная активность МСК плаценты, делает эти клетки перспективными для использования в иммуносупрессивной терапии.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста – Лях Е.Г.; концепция и дизайн исследования, редактирование текста – Исайкина Я.И.; сбор и анализ материала – Шитикова М.Г., Новикова М.А., Савич Ю.В., Жерносеченко А.А.

Authors' contribution: concept and design of scientific research, writing text – Liakh E.; concept and design of scientific research, editorial correction – Isaikina Ya.; collection and analysis of evidence – Shytikova M., Novikova M., Savich Yu., Zhernasechanka A.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Le Blanc K, Tammik L, Sundberg B. (2003) Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility complex. *Scand J Immunol*, vol. 57, no 1, pp. 11–20.
2. Bartholomew A., Sturgeon C., Siatkas M. (2002) Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol*, vol. 30, pp. 42–48.
3. Tse W.T., Pendleton J.D., Beyer W.M. (2003) Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation. *Transplantation*, vol. 75, pp. 389–397.
4. Abumaree M., Al Jumah M., Pace R.A. (2012) Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells. *Stem Cell Rev Rep*, vol. 8, no 2, pp. 375–392.
5. Augello A., Tasso R., Negrini S.M. (2005) Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway. *Eur J Immunol*, vol. 35, pp. 1482–1490.
6. Klyushnenkova E., Mosca J.D., Zernitkina V. (2005) T cell responses to allogeneic human mesenchymal stem cells: immunogenicity, tolerance, and suppression. *J Biomed Sci*, vol. 12, pp. 47–57.
7. Sarmadi V.H., Tong C.K., Vidyadaran S. (2010) Mesenchymal stem cells inhibit proliferation of lymphoid origin haematopoietic tumour cells by inducing cell cycle arrest. *Med J Malaysia*, vol. 65, no 3, pp. 209–214.
8. Meisel R., Zibert A., Laryea M. (2004) Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation. *Blood*, vol. 103, no 12, pp. 4619–4621.
9. Spaggiari G.M., Abdelrazik H., Becchetti F. (2009) MSCs inhibit monocytederived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: central role of MSC-derived prostaglandin E2. *Blood*, vol. 113, pp. 6576–6583.
10. Selmani Z., Naji A., Zidi I. (2008) Human leukocyte antigen-G5 secretion by human mesenchymal stem cells is required to suppress T lymphocyte and natural killer function and to induce CD4+CD25highFOXP3+ regulatory T cells. *Stem Cells*, vol. 26, pp. 212–222.
11. Ghannam S., Bouffi C., Djouad F. (2010) Immunosuppression by mesenchymal stem cells: mechanisms and clinical applications. *Stem Cell Res Ther*, vol. 1, p. 2.
12. Prevosto C., Zancolli M., Canevali P. (2007) Generation of CD4+ or CD8+ regulatory T cells upon mesenchymal stem cell-lymphocyte interaction. *Haematologica*, vol. 92, pp. 881–888.
13. Ren G., Zhang L., Zhao X. (2008) Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell*, vol. 2, pp. 141–150.
14. Le Blanc K., Ringden O. (2007) Immunomodulation by mesenchymal stem cells and clinical experience. *J Intern Med*, vol. 262, pp. 509–525.
15. Duijvestein M., Vos A.C., Roelofs H. (2010) Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment for refractory luminal Crohn's disease: results of a Phase I study. *Gut*, vol. 59, pp. 1662–1669.
16. Pelekanos R.A., Sardesai V.S., Futrega K. (2016) Isolation and Expansion of Mesenchymal Stem/Stromal Cells Derived from Human Placenta Tissue. *J Vis Exp*, doi: 10.3791/54204.
17. Araújo A.B., Furlan J.M., Salton G.D. (2018) Isolation of human mesenchymal stem cells from amnion, chorion, placental decidua and umbilical cord: comparison of four enzymatic protocols. *Biotechnol Lett*, vol. 6, pp. 989–998.
18. Araújo A.B., Salton G.D., Furlan J.M. (2017) Comparison of human mesenchymal stromal cells from four neonatal tissues: Amniotic membrane, chorionic membrane, placental decidua and umbilical cord. *Cytotherapy*, vol. 19, no 5, pp. 577–585.
19. Karlsson H., Erkers T., Nava S. (2012) Stromal cells from term fetal membrane are highly suppressive in allogeneic settings in vitro. *Clin Exp Immunol*, vol. 167, no 3, pp. 543–555.
20. Kim S.H., Jung J., Cho K.J. (2018) Immunomodulatory Effects of Placenta-derived Mesenchymal Stem Cells on T Cells by Regulation of FoxP3 Expression. *Int J Stem Cells*, vol. 11, no 2, pp. 196–204.
21. Jones B.J., Brooke G., Atkinson K. (2007) Immunosuppression by placental indoleamine 2,3-dioxygenase: a role for mesenchymal stem cells. *Placenta*, vol. 11–12, pp. 1174–1181.
22. Lee J.M., Jung J., Lee H.J. (2012) Comparison of immunomodulatory effects of placenta mesenchymal stem cells with bone marrow and adipose mesenchymal stem cells. *Int Immunopharmacol*, vol. 13, no 2, pp. 219–24.
23. Yang Z.X., Han Z.B., Ji Y.R. (2013) CD106 identifies a subpopulation of mesenchymal stem cells with unique immunomodulatory properties. *PLoS One*, vol. 8, e59354. doi: 10.1371/journal.pone.0059354.
24. Kim S.H., Jung J., Cho K.J. (2018) Immunomodulatory Effects of Placenta-derived Mesenchymal Stem Cells on T Cells by Regulation of FoxP3 Expression. *Int J Stem Cells*, vol. 11, no 2, pp. 196–204.
25. Erkers T., Nava S., Yosef J. (2013) Decidual stromal cells promote regulatory T cells and suppress alloreactivity in a cell contact-dependent manner. *Stem Cells Dev*, vol. 22, no 19, pp. 2596–605.
26. Ringden O., Baygan A., Remberger M. (2018) Placenta-Derived Decidua Stromal Cells for Treatment of Severe Acute Graft-Versus-Host Disease. *Stem Cells Transl Med*, vol. 4, pp. 325–331.
27. Aronsson-Kurttila W., Baygan A., Moretti G. (2018) Placenta-Derived Decidua Stromal Cells for Hemorrhagic Cystitis after Stem Cell Transplantation. *Acta Haematol*, vol. 139, no 2, pp. 106–114.
28. Croxatto D., Vacca P., Canegallo F. (2014) Stromal cells from human decidua exert a strong inhibitory effect on NK cell function and dendritic cell differentiation. *PLoS One*, vol. 9. doi: 10.1371/journal.pone.0089006.
29. Zhermasechanka H., Isaikina Y., Filipovich T., Liakh E. (2021) The osteogenic and chondrogenic differentiation potential of mesenchymal stem cells obtained from the bone marrow and placenta. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, vol. 18, no 1, pp. 36–45.
30. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I. (2006) Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, vol. 8, no 4, pp. 315–317.

Подана/Submitted: 11.10.2021

Принята/Accepted: 01.12.2021

Контакты/Contacts: liakh_elena@mail.ru