ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, 2021, том 91, № 4, с. 344–350

ИЗ РАБОЧЕЙ ТЕТРАДИ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

СЕКРЕТОМ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

© 2021 г.
А. Ю. Ефименко[a, b,*], Н. И. Калинина[a, **], К. А. Рубина[a, *], Е. В. Семина[a, c,****], В. Ю. Сысоева[a, *****], Ж. А. Акопян[a, b,******], В. А. Ткачук[a, b,*******]**

[a] *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия*
[b] *Институт регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия*
[c] *Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава РФ, Москва, Россия*
**E-mail: AEfimenko@mc.msu.ru*
***E-mail: n_i_kalinina@mail.ru*
****E-mail: rkseniya@mail.ru*
*****E-mail: e-semina@yandex.ru*
******E-mail: veroniks@mail.ru*
*******E-mail: zhanna.fbm@gmail.com*
********E-mail: tkachuk@fbm.msu.ru*

Поступила в редакцию 25.12.2020 г.
После доработки 28.12.2020 г.
Принята к публикации 30.01.2021 г.

Коронавирусные инфекции, как правило, протекают в лёгкой форме у здоровых взрослых и не требуют специальных подходов к лечению. Однако высокопатогенные штаммы, в частности, недавно выделенный SARS-CoV2, вызывающий инфекцию COVID-19, примерно в 15% случаев приводят к тяжёлым осложнениям, включая острый респираторный дистресс-синдром, который является причиной высокой смертности пациентов. Кроме того, частым осложнением COVID-19 становится развитие фиброза лёгких. В чём причина необычно высокой патогенности нового коронавируса? Какие новые методы лечения можно предложить, чтобы ускорить выздоровление и последующее восстановление организма? В течение 2020 г. опубликовано более 34 тыс. научных статей о структуре, распространении, патогенезе и возможных подходах к лечению инфекции, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2. Однако окончательных ответов на эти вопросы так и не получено, при этом количество заболевших людей ежедневно увеличивается. Одним из комплексных подходов к лечению последствий развития инфекции может быть использование мультипотентных мезенхимных стромальных клеток человека и продуктов их секреции (секретом). Действуя сразу на нескольких этапах развития инфекции, компоненты секретома могут подавлять взаимодействие вируса с эндотелиальными клетками, регулировать воспаление, а также стимулировать регенерацию тканей лёгких, препятствуя развитию фиброза. В статье суммированы результаты фундаментальных и клинических исследований на эту тему, в том числе собственные экспериментальные данные, указывающие на то, что для лечения пациентов с COVID-19 с успехом могут быть применены подходы клеточной терапии.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, фиброз лёгких, мультипотентные мезенхимные стромальные клетки, секретом, микро-РНК, воспаление.

DOI: 10.31857/S0869587321040058

ЕФИМЕНКО Анастасия Юрьевна – кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией репарации и регенерации тканей Института регенеративной медицины МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, доцент кафедры биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова. КАЛИНИНА Наталья Игоревна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник кафедры биохимии и молекулярной медицины факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова. РУБИНА Ксения Андреевна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией механизмов морфогенеза и репарации тканей факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова. СЕМИНА Екатерина Владимировна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эндокринологии НИИ экспериментальной кардиологии ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава РФ, старший научный сотрудник НИЛ генных и клеточных технологий факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова. СЫСОЕВА Вероника Юрьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории постгеномных технологий в медицине факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова. АКОПЯН Жанна Алексеевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Института регенеративной медицины МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, заместитель декана факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова. ТКАЧУК Всеволод Арсеньевич – доктор биологических наук, академик, декан факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, директор Института регенеративной медицины МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова.

Коронавирусы представляют собой сферические вирусные частицы, к морфологическим особенностям которых относятся напоминающие солнечную корону выросты, покрывающие оболочку. Выросты состоят из высокогликозилированного белка, получившего названия S-гликопротеид, или спайк (от англ. *spike* – шип). Именно S-гликопротеид определяет прикрепление вируса и его проникновение в клетку-мишень. Согласно данным, полученным на культивируемых клетках, рецептором для спайк-белков как SARS-CoV, так и SARS-CoV-2 может служить ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) [1]. Этот белок был обнаружен на поверхности клеток сердца, почек, жировой ткани, стенок кровеносных сосудов, головного мозга, яичка и желудочно-кишечного тракта. На основании тканевого распределения ACE2 была построена карта инфицирования новым коронавирусом SARS-CoV-2, согласно которой наибольшему риску заражения подвергаются клетки лёгких, а именно альвеолоциты 2 типа, а также клетки эпителия тонкого кишечника и клетки стенки кровеносных сосудов, включая эндотелий и перициты.

Действительно, с помощью электронной микроскопии в этих клетках были выявлены частицы SARS-CoV-2. На основании полученных данных был предложен новый подход к лечению COVID-19 с помощью блокировки взаимодействия ACE2 и спайк-белка. Однако клиническая эффективность такого подхода остаётся неизученной, поскольку исследование препарата на основе растворимой формы ACE2 было отозвано до получения результатов. Более детальное исследование взаимодействия SARS-CoV-2 с клетками, несущими на своей поверхности ACE2, показало, что присутствие этого белка само по себе не определяет заражения клетки новым коронавирусом. Чтобы связаться с рецепторами и инициировать слияние вирусной частицы с мембраной клетки, спайк-белок должен быть активирован путём протеолитического расщепления по двум участкам [2]. Так, активацию спайк-белков коронавирусов на мембране клеток может опосредовать трансмембранная протеиновая сериновая протеаза 2 (TMPRSS2). Поэтому эффективность связывания и проникновения вирусов в клетки, которые одновременно несут рецептор ACE2 и протеазу TMPRSS2, намного выше по сравнению с клетками, экспрессирующими только рецептор. Эффективность расщепления спайк-белка клеточными ферментами определяется, в частности, его аминокислотной последовательностью, которая может немного различаться у разных штаммов коронавируса и содержать участки узнавания разными протеазами, включая фурин, плазмин, калликреин, катепсины B и L и другие.

SARS-CoV-2 оказался способным проникать в клетки-мишени, связываясь и с другими мембранными белками, включая CD147, известный также как базигин или белок-индуктор матриксных металлопротеаз [3]. Этот рецептор представлен практически во всех тканях и органах, где расположен преимущественно в эндотелии и эпителиальных выстилках дыхательных путей и тонкого кишечника, в “незрелых” (малодифференцированных) клетках, а также в клетках многих типов опухолей. Тканевое распределение CD147 указывает на то, что именно он может быть причиной проникновения SARS-CoV-2 во многие ткани и опосредовать полиорганную недостаточность при тяжёлых формах течения COVID-19. На основании этих данных было предложено использовать препарат, блокирующий взаимодействие CD147 со спайк-белком. Клиническое исследование эффективности препарата меплазумаб на основе блокирующих CD147 моноклональных антител показало, что его применение достоверно снижает тяжесть течения заболевания и ускоряет элиминацию вируса из организма [4].

Таким образом, путь или пути заражения клетки зависят от представленности на её мембране рецепторов, способных связывать спайк-белок, и от эффективности его протеолитической активации, которая определяется доступностью необходимых для этого протеаз. Ферменты, активирующие спайк-белок, могут стать мишенями для терапии, а анализ их содержания и активности в тканях и сыворотке крови может быть использован для прогноза течения инфекции.

Клетки сосудистой стенки как мишени нового коронавируса. Несмотря на то, что в первые месяцы пандемии развитие пневмонии рассматривали как один из начальных этапов новой коронавирусной инфекции, более детальный анализ показал, что поражение лёгких, как и других органов, – скорее, следствие повреждения кровеносных сосудов [5]. Центральным звеном патогенеза COVID-19, по-видимому, выступает инфицирование клеток сосудистой стенки SARS-CoV-2. Так, во всём мире зарегистрированы пациенты с COVID-19, погибшие от таких сердечно-сосудистых катастроф, как инсульт и инфаркт, но без каких-либо признаков поражения дыхательной системы. Эндотелий сосудистой стенки несёт рецепторы вирусов, ACE2, CD147, а также протеазы, опосредующие расщепление спайк-белка. Инфицирование эндотелиальных клеток сопровождается инфильтрацией сосудистой стенки иммунными клетками и нарушением целостности эндотелиального монослоя, что может способствовать формированию тромбов и, как следствие, развитию полиорганной недостаточности [6].

Ранее в наших работах и в работах других авторов было установлено, что стенка кровеносных сосудов служит специальным окружением для так называемых мультипотентных мезенхимных стромальных

клеток (МСК), которые участвуют в поддержании клеточного состава тканей и их восстановлении после повреждения. Так, МСК необходимы для поддержания жизнеспособности эндотелия и стабилизации кровеносных сосудов. Кроме того, они способны контролировать активность клеток врождённого и адаптивного иммунитета, включая нейтрофилы, макрофаги и различные субпопуляции Т-клеток. При анализе атласа тканей человека, составленного на основании содержания РНК в одиночных клетках, было установлено, что МСК сердца и кожи также отличаются высоким содержанием рецепторов к SARS-CoV-2, а значит, как и эндотелий, могут становиться мишенями нового коронавируса [7]. Можно предположить, что именно поражение МСК инициирует прогрессирование COVID-19 по неблагоприятному сценарию. Однако остаётся открытым вопрос, почему это происходит не у каждого пациента, инфицированного новым коронавирусом? Возможно, объяснение кроется в том, что тяжесть течения COVID-19 зависит от возраста и наличия сопутствующих заболеваний, включая диабет и ожирение. Следует отметить, что эти состояния, как и многие другие хронические заболевания, связаны с нарушениями функций МСК [8].

Таким образом, потеря или дисфункция МСК вследствие старения и развития сопутствующих заболеваний в сочетании с поражением SARS-CoV-2 может способствовать тромбозам микрососудистого русла, а также развитию чрезмерного иммунного ответа, который выражается в сверхпродукции провоспалительных цитокинов (так называемый цитокиновый шторм).

Эффективность продуктов секреции МСК для лечения пациентов с COVID-19. Сейчас тактика лечения тяжёлых случаев COVID-19 и его осложнений остаётся поддерживающей, направленной на снижение повреждения, вызванного искусственной вентиляцией лёгких, и стимулирование эндогенных процессов восстановления. Проводятся клинические исследования эффективности нескольких подходов, включая переливание инактивированной реконвалесцентной плазмы, комбинацию известных противовирусных препаратов, применение антикоагулянтов, противовоспалительных средств, растворимой формы ACE2, моноклональных антител, ингибирующих интерлейкин-6 (тоцилизумаб и др.).

С учётом наблюдений, свидетельствующих о поражении МСК вследствие инфицирования SARS-CoV-2, можно предположить, что эффективным подходом для лечения пациентов с COVID-19 окажется клеточная терапия с использованием аллогенных МСК из костного мозга, жировой или других тканей, которая в течение последних двух десятилетий рассматривается как перспективный подход для подавления избыточного иммунного ответа и стимуляции регенерации тканей. Действительно, в 25 текущих клинических испытаниях проводится тестирование МСК для лечения COVID-19, в том числе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), развивающегося при COVID-19, в различных странах (Китай, США, Иордания, Великобритания, Дания, Франция). Клинические испытания на фазах 1 и 2 показали безопасность инфузий МСК для пациентов с острым или хроническим респираторным дистресс-синдромом [9–12]. Более десятка клинических случаев продемонстрировали, что лечение с помощью МСК улучшает функционирование дыхательных путей, снижает гемодинамическую и полиорганную недостаточность, уменьшает лёгочное и системное воспаление, апоптоз, отёк лёгкого и ускоряет восстановление ткани [13, 14].

Во многих исследованиях было показано, что разные эффекты МСК обусловлены компонентами секретома – широкого спектра растворимых биологически активных молекул: цитокинов, факторов роста, ферментов и факторов, регулирующих воспаление [8, 15]. Протеомный анализ, выполненный нами ранее, показал, что в состав секретома входят белки, которые участвуют в поддержании баланса между активностью протеаз и их ингибиторов, а значит, могут препятствовать как протеолитической активации спайк-белка вируса, так и избыточной активности протеаз в поражённых вирусом тканях в целом. Подавление протеазной активности может предотвращать повреждение и разрушение ткани, обусловленное активностью клеток врождённого иммунитета. Выраженная активность ферментных систем запускает воспалительный процесс и предрасполагает к большему риску бактериальных инфекций, что в лёгких, например, служит признаком таких патологий, как фиброз и эмфизема [16]. Секретом МСК также включает факторы, участвующие в антибактериальном ответе [17]. Антипротеазные, антимикробные и противовоспалительные эффекты секретома МСК позволяют использовать его для лечения различных лёгочных заболеваний, в том числе пневмонии, развивающейся у пациентов с COVID-19 [18, 19].

Ранее мы и другие исследователи показали, что компоненты секретома МСК подавляют иммунную реакцию *in vivo* и *in vitro* [19–22]. Они способны активировать иммунные клетки, стимулировать их пролиферацию и усиливать секрецию про- и противовоспалительных цитокинов. Специфический паттерн секретируемых цитокинов стимулирует образование иммуносупрессивных Т-регуляторных клеток и М2 макрофагов [19, 21, 23, 24] и подавляет активность других Т-клеток [25]. Важнейшую роль в эффектах МСК играет секретируемый клетками противовоспалительный цитокин IL-10, в том числе при восстановлении тканей лёгких [19, 23]. Секретом

МСК также содержит факторы роста и микро-РНК, повышающие жизнеспособность эндотелиальных клеток и препятствующие развитию эндотелиальной дисфункции, которая приводит к развитию осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с COVID-19.

Способность секретома МСК подавлять избыточный иммунный ответ и повышать жизнеспособность эндотелия можно усилить с помощью культивирования клеток в условиях гипоксии, в присутствии интерферона-гамма (IFN-γ) или фактора роста, полученного из тромбоцитов (PDGF). Мы показали, что такие воздействия приводят к увеличению содержания медиаторов противовоспалительных и регенеративных эффектов МСК, включая фактор роста гепатоцитов (HGF) и фактор роста, полученный из клеток пигментного эпителия (PEDF), а также специфические микро-РНК (miR-223, miR-146b, miR-126 и miR-199a). Например, miR-223 индуцирует поляризацию макрофагов в тип M2, тогда как экспрессия miR-146b приводит к значительному снижению продукции важнейших провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IL-6, которые играют ключевую роль в развитии ОРДС [21, 26]. Гипоксия усиливает экспрессию miR-126, опосредующей протективное действие МСК в отношении целостности сосудов и дифференцировки клеток [27]. PDGF играет важную роль в восстановлении тканей лёгких [28]. Ранее мы показали, что стимуляция МСК жировой ткани человека с помощью PDGF приводила к усилению иммуносупрессивных и регенераторных свойств их секретома за счёт стимуляции образования противовоспалительных, так называемых регуляторных Т-лимфоцитов и активации роста кровеносных сосудов [21]. Культивирование МСК в присутствии провоспалительных цитокинов TNF-α или IFN-γ стимулирует продукцию клетками факторов, способных индуцировать поляризацию противовоспалительных макрофагов M2 посредством повышенного уровня иммуносупрессивных белков [29].

Следует также отметить, что секретом МСК содержит пептидазы, предложенные в качестве корецепторов для SARS-CoV-2. Согласно нашим данным, подкреплённым результатами других исследователей, МСК экспрессируют компоненты локальной ренин-ангиотензиновой системы (RAS), включая ангиотензин, ангиотензин-превращающий фермент, рецептор ренина, а также рецепторы для ангиотензиновых пептидов [30]. Кроме того, секретом МСК обогащён ангиотензиназой C – ферментом, который вместе с ACE2 участвует в генерации пептида Ang 1-7 [30]. Таким образом, секретом МСК может при введении восполнять количество Ang1-7, предотвращая сердечные события, в частности, тахикардию, вызванную оккупацией ACE2 вирусом SARS-CoV-2. Кроме того, секретом МСК содержит различные эндопептидазы, включая DPP4, которые предположительно играют роль корецепторов для ACE2.

Таким образом, МСК и продукты их секреции могут оказаться эффективным средством терапии пациентов с COVID-19 благодаря способности подавлять острое воспаление, препятствовать развитию тромбоза и цитокинового шторма – основных причин тяжёлого течения новой коронавирусной инфекции [31–34].

Секретом МСК для предотвращения и лечения фиброза лёгких. Хроническое или длительное воспаление зачастую приводит к развитию фиброза – замещению функционально активной ткани соединительнотканным матриксом. Например, пневмонии вирусной этиологии, для которых характерен выраженный иммунный ответ, часто приводят к развитию фибротических осложнений, ухудшению дыхательной функции и тяжёлой инвалидизации пациентов. Основной источник избыточного накопления матрикса – миофибробласты, поэтому увеличение числа этих клеток в ткани становится центральным событием в развитии фиброза. Таким образом, подавление избыточного воспаления, а также предотвращение появления миофибробластов в ткани могут приостанавливать развитие фиброза. Однако эффективных способов лечения фиброза лёгких на сегодняшний день нет.

Накоплены данные, указывающие на то, что секретом МСК может предотвращать фиброз лёгких и даже обращать вспять его прогрессирование. Большинство результатов указывают на ведущую роль продуктов, секретируемых МСК, в терапевтическом действии этих клеток [35]. МСК или секретируемые ими в культуральную среду биоактивные продукты подавляют развитие фиброза в различных моделях *in vivo*, таких как почечная недостаточность, фиброз печени и идиопатический лёгочный фиброз [35–39]. Однако механизмы этих эффектов изучены недостаточно. Анализ секретома МСК выявил наличие ферментов, участвующих в ремоделировании внеклеточного матрикса, включая матриксные металлопротеиназы (MMP2 и MMP9) и их ингибиторы (TIMP-1 и TIMP-2), а также связанные с фиброзом цитокины (IL-10 и простагландин-E2), факторы роста эндотелия сосудов (VEGF) и HGF, способствующие антифибротическому действию секретома МСК [17, 37, 40]. Ранее в моделях *in vitro* мы выявили специфические микро-РНК (miR-21, -29, -129), которые могут опосредовать антифиброзное действие секретома МСК [41]. Похожие данные получены и в других исследованиях [37, 42].

Не только экспериментальные, но и клинические данные свидетельствуют о том, что МСК эффективны для предотвращения фиброза тканей [36, 39, 44] благодаря иммуносупрессивным эф-

фектам, а также способности модулировать профибротическое микроокружение. Данные доклинических исследований в этой области подтверждают эффективность использования МСК на начальном этапе лечения в воспалительной фазе [39]. Наряду с этим МСК доказали свою эффективность при лечении выраженного лёгочного фиброза, в том числе по сравнению с пирфенидоном [45]. Так, рандомизированное, открытое и плацебо-контролируемое исследование I/IIA фазы, проведённое в России, продемонстрировало безопасность, хорошую переносимость и ряд положительных эффектов МСК, полученных из костного мозга, у пациентов с быстро прогрессирующим идиопатическим фиброзом лёгких [44, клиническое исследование NCT02594839]. В настоящее время проводится несколько клинических испытаний ранних фаз, в ходе которых изучаются аутологичные или аллогенные МСК, выделенные из жировой ткани, плаценты или пуповины для лечения лёгочного фиброза (www.clinicaltrials.gov). Большинство из них подтвердили безопасность этого подхода, однако его эффективность ещё предстоит доказать.

Следует отметить, что для успешного внедрения в клиническую практику подходов, основанных на применении продуктов с компонентами секретома МСК, необходимо решить ряд проблем, связанных со стандартизацией нового класса лекарственных средств и разработкой стратегий их неинвазивного введения, например, с помощью ингаляции [18, 46]. Запущенные недавно пилотные клинические испытания применения везикулярной фракции секретома МСК для лечения тяжёлой коронавирусной пневмонии (NCT04276987), а также для определения толерантности к ней при вдыхании её здоровыми добровольцами (NCT04313647) должны подтвердить потенциальную безопасность и эффективность такого подхода.

* * *

Клеточная терапия и использование продуктов на основе секретома МСК могут оказаться очень продуктивными для лечения тяжёлых больных с COVID-19 и борьбы с осложнениями при коронавирусной инфекции. Получены первые успешные результаты клеточной терапии пациентов с коронавирусной инфекцией, находящихся в критическом состоянии: инъекции донорских МСК помогли существенно уменьшить уровень воспаления у этих пациентов, привели к улучшению клинической и рентгенологической картины. В какой степени сами введённые клетки были вовлечены в восстановление повреждённых лёгких, остаётся неясным. Без сомнения, паракринные эффекты внесли весомый вклад в стимуляцию регенеративных процессов. Накопленные данные носят пока предварительный характер, но они обнадёживают и мотивируют других исследователей на поиск и разработку оптимальных протоколов клеточной терапии. В силу того что клеточная терапия сопряжена с рядом серьёзных рисков для пациента и требует тщательного исследования биобезопасности и эффективности, к перспективным подходам следует отнести также использование не самих клеток, а продуктов на основе компонентов их секретома. Согласно законам РФ, для производства биомедицинских клеточных препаратов необходимо наличие специализированной лицензированной производственной площадки. Она создана на базе МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова в составе Института регенеративной медицины. Сейчас идёт процесс получения лицензии на производство продуктов для регенеративной медицины, которые могут найти своё применение в лечении коронавирусной инфекции и её осложнений.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследования эффективности секретома МСК для предотвращения фиброза лёгких поддержаны грантом РФФИ № 20-04-60487.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Li W., Moore M.J., Vasilieva N. et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus // Nature. 2003. V. 426. № 6965. P. 450–454.
2. *Belouzard S., Chu V.C., Whittaker G.R.* Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. V. 106. № 14. P. 5871–5876.
3. *Wang K., Chen W., Zhang Z. et al.* CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells // Sig. Transduct. Target Ther. 2020. V. 5. P. 283.
4. *Bian H., Zheng Z.-H., We D. et al.* Meplazumab treats COVID-19 pneumonia: an open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial // Medrxiv. 2020. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.20040691v1 (дата обращения 01.02.2021).
5. *Xu Z., Shi L., Wang Y. et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // Lancet Resp. Med. 2020. V. 8. № 4. P. 420–422.
6. *Cao Y., Liu X., Xiong L., Cai K.* Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis // J. Med. Virol. 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228215/
7. *Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z.* Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2020. V. 526. № 1. P. 135–140.
8. *Efimenko A.Yu., Kochegura T.N., Akopyan Zh.A., Parfyonova Ye.V.* Autologous Stem Cell Therapy: How

Aging and Chronic Diseases Affect Stem and Progenitor Cells // BioResearch Open Access. 2015. V. 4. № 1. P. 26–38.

9. *Weiss D.J., Casaburi R., Flannery R. et al.* A placebo-controlled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD // Chest. 2013. V. 143. № 6. P. 1590–1598.
10. *Chang Y.S., Ahn S.Y., Yoo H.S. et al.* Mesenchymal Stem Cells for Bronchopulmonary Dysplasia: Phase 1 Dose-Escalation Clinical Trial // The Journal of Pediatrics. 2014. V. 164. № 5. P. 966–972.
11. *Zheng G., Huang L., Tong H. et al.* Treatment of acute respiratory distress syndrome with allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells: a randomized, placebo-controlled pilot study // Respiratory Research. 2014. V. 15. № 1. P. 39.
12. *Matthay M.A., Calfee C.S., Zhuo H. et al.* Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells for moderate to severe acute respiratory distress syndrome (START study): a randomised phase 2a safety trial // Lancet Respir. Med. 2019. V. 7. № 2. P. 154–162.
13. *Atluri S., Manchikanti L., Hirsch J.A.* Expanded Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-MSCs) as a Therapeutic Strategy in Managing Critically Ill COVID-19 Patients: The Case for Compassionate Use // Pain Physician. 2020. V. 23. № 2. P. E71–E83.
14. *Golchin A., Seyedjafari E., Ardeshirylajimi A.* Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future // Stem Cell Rev. and Rep. 2020. V. 16. № 3. P. 427–433.
15. *Maacha S., Sidahmed H., Jacob S. et al.* Paracrine Mechanisms of Mesenchymal Stromal Cells in Angiogenesis // Stem Cells Int. 2020. V. 2020. https://doi.org/10.1155/2020/4356359
16. *Taggart C., Mall M.A., Lalmanach G. et al.* Protean proteases: at the cutting edge of lung diseases // European Respiratory Journal. 2017. V. 49. № 2. P. 1501200.
17. *Kalinina N., Kharlampieva D., Loguinova M. et al.* Characterization of secretomes provides evidence for adipose-derived mesenchymal stromal cells subtypes // Stem Cell Res. Ther. 2015. V. 6. № 221.
18. *Bari E., Ferrarotti I., Torre M.L. et al.* Mesenchymal stem/stromal cell secretome for lung regeneration: The long way through "pharmaceuticalization" for the best formulation // Journal of Controlled Release. 2019. V. 309. P. 11–24.
19. *Lo Sicco C., Reverberi D., Balbi C. et al.* Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles as Mediators of Anti-Inflammatory Effects: Endorsement of Macrophage Polarization // Stem Cells Transl. Med. 2017. V. 6. № 3. P. 1018–1028.
20. *Heo J.S., Choi Y., Kim H.O.* Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote M2 Macrophage Phenotype through Exosomes // Stem Cells Int. 2019. V. 2019. https://doi.org/10.1155/2019/7921760
21. *Lopatina T., Grange C., Fonsato V. et al.* Extracellular vesicles from human liver stem cells inhibit tumor angiogenesis // Int. J. Cancer. 2019. V. 144. № 2. P. 322–333.
22. *Figliolini F., Ranghino A., Grange C. et al.* Extracellular Vesicles from Adipose Stem Cells Prevent Muscle Damage and Inflammation in a Mouse Model of Hind Limb Ischemia: Role of Neuregulin-1 // Arterioscler Thromb Vasc. Biol. 2020. V. 40. № 1. P. 239–254.
23. *Eirin A., Zhu X.Y., Puranik A.S. et al.* Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate kidney inflammation // Kidney Int. 2017. V. 92. № 1. P. 114–124.
24. *Zhao H., Shang Q., Pan Z. et al.* Exosomes from Adipose-Derived Stem Cells Attenuate Adipose Inflammation and Obesity Through Polarizing M2 Macrophages and Beiging in White Adipose Tissue // Diabetes. 2018. V. 67. № 2. P. 235–247.
25. *Farinazzo A., Angiari S., Turano E. et al.* Nanovesicles from adipose-derived mesenchymal stem cells inhibit T lymphocyte trafficking and ameliorate chronic experimental autoimmune encephalomyelitis // Sci. Rep. 2018. V. 8. № 1. P. 7473.
26. *Fan E., Brodie D., Slutsky A.S.* Acute Respiratory Distress Syndrome // JAMA. 2018. V. 319. № 7. P. 698.
27. *Chistiakov D.A., Orekhov A.N., Bobryshev Y.V.* The role of miR-126 in embryonic angiogenesis, adult vascular homeostasis, and vascular repair and its alterations in atherosclerotic disease // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2016. V. 97. P. 47–55.
28. *Snyder L.S., Hertz M.I., Peterson M.S. et al.* Acute lung injury. Pathogenesis of intraalveolar fibrosis // The Journal of Clinical Investigation. 1991. V. 88. № 2. P. 9663–9673.
29. *An J., Li Q., Bhang D. et al.* TNF-α and INF-γ primed canine stem cell-derived extracellular vesicles alleviate experimental murine colitis // Sci. Rep. 2020. V. 10. № 1. P. 2115.
30. *Sysoeva V.Y., Ageeva L.V., Tyurin-Kuzmin P.A. et al.* Local angiotensin II promotes adipogenic differentiation of human adipose tissue mesenchymal stem cells through type 2 angiotensin receptor // Stem Cell Research. 2017. V. 25. P. 115–122.
31. *Leng Z., Zhu R., Hou W. et al.* Transplantation of ACE2- Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia // Aging Dis. 2020. V. 11. № 2. P. 216–228.
32. *Worthington E.N., Hagood J.S.* Therapeutic Use of Extracellular Vesicles for Acute and Chronic Lung Disease // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 7. P. 2318.
33. *Gowen A., Shahjin F., Chand S. et al.* Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: Challenges in Clinical Applications // Front Cell Dev. Biol. 2020. V. 8. P. 149.
34. *Metcalfe S.M.* Mesenchymal stem cells and management of COVID-19 pneumonia // Med. Drug Discov. 2020. V. 5. P. 100019.
35. *Rathinasabapathy A., Bruce E., Espejo A. et al.* Therapeutic potential of adipose stem cell-derived conditioned medium against pulmonary hypertension and lung fibrosis // British Journal of Pharmacology. 2016. V. 173. № 19. P. 2859–2879.
36. *Usunier B., Benderitter M., Tamarat R., Chapel A.* Management of Fibrosis: The Mesenchymal Stromal Cells Breakthrough // Stem Cells International. 2014. V. 2014. № 340257. P. 1–26.
37. *Samad S., Akram K.M., Forsyth N.R., Spiteri M.A.* Mesenchymal Stem Cell Conditioned Media (MSC-CM) Suppress Wnt-3a and TGF-β1 – Induced Myofi-

broblastic Differentiation // J. Stem Cells Res., Rev. & Rep. 2014. V. 1. № 3. P. 1015.

38. *Srour N., Thébaud B.* Mesenchymal Stromal Cells in Animal Bleomycin Pulmonary Fibrosis Models: A Systematic Review // STEM CELLS Translational Medicine. 2015. V. 4. № 12. P. 1500–1510.
39. *Dinh P.C., Paudel D., Brochu H. et al.* Inhalation of lung spheroid cell secretome and exosomes promotes lung repair in pulmonary fibrosis // Nature Commun. 2020. V. 11. № 1. P. 1064.
40. *Cahill E.F., Kennell H., Carty F. et al.* Hepatocyte Growth Factor Is Required for Mesenchymal Stromal Cell Protection Against Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis // Stem Cells Transl. Med. 2016. V. 5. № 10. P. 1307–1318.
41. *Basalova N., Sagaradze G., Arbatskiy M. et al.* Secretome of Mesenchymal Stromal Cells Prevents Myofibroblasts Differentiation by Transferring Fibrosis-Associated microRNAs within Extracellular Vesicles // Cells. 2020. V. 9. P. 1272.
42. *Fang S., Xu C., Zhang Y. et al.* Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomal MicroRNAs Suppress Myofibroblast Differentiation by Inhibiting the Transforming Growth Factor-β/SMAD2 Pathway During Wound Healing // Stem Cells Transl. Med. 2016. V. 5. № 10. P. 1425–1439.
43. *El Agha E., Kramann R., Schneider R.K. et al.* Mesenchymal Stem Cells in Fibrotic Disease // Cell Stem Cell. 2017. V. 21. № 2. P. 166–177.
44. *Averyanov A., Koroleva I., Konoplyannikov M. et al.* First-in-human high-cumulative-dose stem cell therapy in idiopathic pulmonary fibrosis with rapid lung function decline // Stem Cells Transl. Med. 2020. V. 9. P. 6–16.
45. *Reddy M., Fonseca L., Gowda S. et al.* Human Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells Attenuate Early Stage of Bleomycin Induced Pulmonary Fibrosis: Comparison with Pirfenidone // Int. J. Stem Cells. 2016. V. 9. № 2. P. 192–206.
46. *Sagaradze G., Grigorieva O., Nimiritsky P. et al.* Conditioned Medium from Human Mesenchymal Stromal Cells: Towards the Clinical Translation // Int. J. Mol Sci. 2019. V. 20. № 7. P. 1656.