ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТЕВЛОВЫХ КЛЕТОК В ТЕРАПИИ ПОСТ-ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ИММУННОЙ НЕСОВМЕСТИМОСТЬЮ

© Бурунова В.В.¹, Васильев М.П.², Ярыгин Н.В.³, Ярыгин К.Н.^{1,4}

¹ НИИ биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Москва; ² НПО «Стемма», Москва;
³ Московский государственный медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова, Москва; ⁴ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова, Москва
E-mail: kyarygin@yandex.ru

Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток (МСК), обладающих выраженной иммуносупрессорной активностью в условиях *in vitro* и *in vivo*, является безопасным и в некоторых случаях эффективным методом предотвращения и/или терапии иммунологических и некоторых других осложнений, возникающих после трансплантации органов и аллогенного костного мозга. Кроме того, экспериментальные и клинические данные указывают на возможность применения МСК для коррекции разнообразных иммунных нарушений и хронических воспалительных заболеваний. В настоящее время проводятся многочисленные клинические исследования по клеточной терапии пост-трансплантационных и других иммунологических проблем с использованием этих клеток.

Ключевые слова: клеточная терапия, мезенхимальные стволовые клетки, трансплантация органов, трансплантация костного мозга, пост-трансплантационные осложнения.

PROSPECTS OF THE THERAPY OF POST-TRANSPLANTATION COMPLICATIONS CAUSED BY IMMUNE INTOLERANCE WITH MESENCHYMAL STEM CELL-BASED PRODUCTS

Burunova V.V.¹, Vasiliev M.P.², Yaryghin N.V.³, Yaryghin K.N.^{1,4}

¹ Institute of Biomedical Chemistry, Moscow; ² Stemma Ltd, Moscow;
³ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow;
⁴ V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

Transplantation of mesenchymal stem cells (MSC), apparently possessing *in vitro* and *in vivo* immunosuppressive activity, is a safe and in some cases effective method of the prevention and/or therapy of immunological and other complications associated with organ and allogeneic bone marrow transplantation. Besides, experimental and clinical evidence suggests the possibility of the use of MSC to alleviate the symptoms of diverse immune defects and chronic inflammatory diseases. Numerous clinical trials in the field of MSC-based cell therapy of post-transplantation and other immunological problems are in progress.

Keywords: cell therapy, mesenchymal stem cells, organ transplantation, bone marrow transplantation, post-transplantation complications.

При тяжелых заболеваниях жизненно важных органов, таких как почки, сердце или печень, единственной опцией, позволяющей сохранить жизнь пациента, часто является аллогенная трансплантация, которая, к сожалению, сопровождается высоким риском осложнений, обусловленных иммунной несовместимостью донора и реципиента. Все сказанное в той же степени справедливо и для трансплантации костного мозга или гемопоэтических клеток. Совершенствование способов подбора доноров и разработка новых иммуносупрессивных препаратов позволили резко снизить частоту острых проявлений иммунной несовместимости, но долговременная приживаемость трансплантата остается большой проблемой [11, 25]. Кроме того, длительное использование иммуносупрессоров связано с риском таких тяжелых осложнений, как развитие оппортунистических инфекций и

злокачественных новообразований, а также хроническая интоксикация, проявляющаяся прежде всего как поражение центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, системы кроветворения и почек [11, 25]. Поэтому существует острая необходимость в разработке новых эффективных и безопасных подходов к ведению больных после трансплантации органов.

Одним из таких подходов может стать трансплантация мезенхимальных стволовых клеток (МСК), которые по-другому называются мезенхимальными стромальными клетками. Использование МСК в этом качестве основано на том, что при определенных условиях они обладают выраженной иммуносупрессорной активностью [3] и, кроме того, пересадка МСК сопровождается облегчением симптомов целого ряда хронических дегенеративных заболеваний [48]. Данный обзор посвящен анализу имеющихся

литературных данных и оценке перспективности использования трансплантации МСК для предотвращения острых и хронических осложнений у пациентов после трансплантации органов.

Уникальные свойства мезенхимных стволовых клеток

МСК, впервые выделенные из костного мозга и охарактеризованные группой исследователей, возглавляемой А.Я. Фриденштейном [19, 2], а позже изолированные практически из всех тканей, обладают рядом уникальных свойств. Еще двадцать лет назад было показано, что трансплантация МСК как аутологических, так и аллогенных, животным с широким спектром модельных патологий приводит в смягчению симптоматики, повышению выживаемости и другим благоприятным последствиям (обзор первых публикаций на эту тему в [33]). Кроме того, МСК практически не иммуногенны и их трансплантация не индуцирует реакции иммунного конфликта [22]. МСК способны мигрировать в очаги воспаления, ишемии и механического повреждения [10]. Такое сочетание полезных свойств делает МСК ценным исходным материалом для разработки биомедицинских клеточных технологий. Первые результаты клинических исследований биомедицинских клеточных технологий показали перспективность применения МСК в клеточной терапии различных заболеваний. Более чем в половине таких технологий, находящихся в настоящее время на стадии клинических исследований, в качестве клеточного материала используются именно МСК, а не другие типы клеток. Дополнительным преимуществом МСК служит простота и невысокая стоимость их производства в больших количествах.

Несмотря на то, что изучение МСК является одним из самых бурно развивающихся направлений клеточной биологии, а также регенеративной биологии и медицины, механизмы положительных терапевтических эффектов трансплантации МСК раскрыты далеко не полностью. Установлено, что МСК могут реализовывать свой терапевтический потенциал, во-первых, путем замещения поврежденных в результате травмы или болезни клеток реципиента (заместительный эффект), во-вторых, за счет секреции цитокинов, факторов роста и других биологически активных соединений (паракринный эффект) и, в-третьих, в результате непосредственного взаимодействия трансплантационных клеток с клетками реципиента, сопровождающегося обменом биологическим материалом.

Заместительный эффект обеспечивается способностью МСК мигрировать в пораженные участки тканей [10] и их способностью к трансдифференцировке в паренхиматозные клетки. Как еще в конце прошлого столетия предполагал Prockop [39], популяция МСК костного мозга включает клетки, способные покидать костный мозг, выходить в кровоток, мигрировать из кровотока в различные ткани и участвовать наряду с резидентными стволовыми клетками в гомеостатической и репаративной регенерации паренхимы. Действительно, позже было показано, что небольшая часть МСК костномозгового происхождения, так называемые Muse-клетки, проникают из кровотока в ткань печени, дифференцируются в гепатоциты и участвуют в регенерации [28]. Совсем недавно опубликованы результаты исследования, показывающего, что участвовать в репопуляции печени могут даже ксеногенные МСК [24]. Иммунодефицитным мышам, подвергнутым частичной гепатэктомии, ввели меченые зеленым флуоресцирующим белком Muse-клетки из костного мозга человека и с использованием методов иммуногистохимии, гибридизации *in situ* и видоспецифичной полимеразной цепной реакции продемонстрировали интеграцию человеческих клеток в ткань печени мыши на ранних стадиях регенерации. Интегрированные человеческие клетки сначала экспрессировали маркеры прогениторных клеток печени, а затем дифференцировались в следующие типы печеночных клеток: гепатоциты ($\approx 74.3\%$ меченых человеческих Muse-клеток), холангиоциты ($\approx 17.7\%$), эндотелиальные клетки синусоидов ($\approx 2.0\%$) и клетки Купфера ($\approx 6.0\%$). Наряду с Muse-клетками в популяциях МСК, выделенных из костного мозга и других тканей, были найдены и другие минорные субпопуляции способных к трансдифференцировке в паренхиматозные клетки различных органов клеток, в частности так называемые мультипотентные взрослые прогениторные клетки (multipotent adult progenitor cells) [42], очень маленькие клетки, подобные эмбриональным стволовым клеткам (very small embryonic-like stem cells, VSEL cells) [27] и другие.

В последнее время большое внимание уделяется паракринным эффектам МСК, обусловленным секрецией этими клетками разнообразных цитокинов, химокинов, факторов роста, разнообразных белков, регуляторных РНК и других биологически активных веществ. Совместно эти вещества (секретом) способны оказывать эффекты, которыми не обладают отдельные компоненты, в частности выводить экспериментальных животных из печеночной комы [35], индуцировать ан-

гиогенез *in vitro* и *in vivo* [15], замедлять репликативное старение клеток [46]. Делаются попытки разработать терапевтические препараты на основе секретомов МСК. В настоящее время еще рано говорить о том, в каких случаях более эффективным оказывается трансплантация МСК, а в каких использование препаратов на основе секретомы. Но уже известно, что спектр и относительные количества секретируемых биологически активных веществ не постоянны и зависят от источников, из которых выделяются МСК, возраста донора, состояния его здоровья, условий культивирования клеток и даже характера манипуляций, связанных с подготовкой клеток к трансплантации или с приготовлением препарата секретомы из кондиционированной клетками культуральной среды [36]. МСК имеют два альтернативных фенотипа – противовоспалительный и противовоспалительный, которые по аналогии с провоспалительными (M1) и противовоспалительными (M2) макрофагами были названы МСК1 и МСК2 [47, 34]. МСК1 и МСК2 характеризуются различными секретомы. Пребывание в одном из этих состояний определяется микроокружением клеток, а переход между ними индуцируется цитокинами через толл-лайн рецепторы (TLRs). МСК1 участвуют в развитии воспалительной реакции на первых ее стадиях, а МСК2 подавляют развитую воспалительную реакцию, а также, вероятно, хроническое, в том числе аутоиммунное воспаление.

Примером непосредственного взаимодействия МСК между собой и с другими клетками может служить взаимодействие и обмен молекулами через функционально активные щелевые контакты [1].

Модуляция иммунных реакций мезенхимными стволовыми клетками

Среди всех свойств МСК наибольший интерес в настоящее время вызывает их способность влиять на иммунитет. Иммуномодулирующая активность МСК была впервые описана в работах 10-15-летней давности, критически оценена в опубликованной в 2003 году обзорной статье [29] и с этого момента активно исследуется. Влияние МСК на иммунные реакции осуществляется через разные звенья иммунной системы. МСК способны модулировать как адаптивный, так и врожденный иммунитет [30]. Иммуномодулирующая активность МСК реализуется либо за счет паракринного эффекта, либо путем прямых межклеточных контактов с клетками иммунной системы.

МСК подавляют пролиферацию В-лимфоцитов *in vitro*, не индуцируя при этом апоптоза [13, 43, 18], и снижают продукцию В-лимфоцитами иммуноглобулинов А, G и М [18]. МСК влияют на В-клетки и в условиях *in vivo*. Например, у мы-

шей они подавляли продукцию антител против чужеродного белка, вызывающего аутоиммунное поражение мозга, и смягчали симптоматику вплоть до полного исчезновения симптомов [21]. Введение МСК подавляет продукцию аллореактивных антител после трансплантации мышам аллогraftа сердца [20] или почки [17]. Было также продемонстрировано подавление продукции антител против двухцепочечной ДНК после введения мышам ксеногенных человеческих МСК [49].

В условиях *in vitro* МСК подавляют пролиферацию не только В-, но и Т-лимфоцитов, причем их действие на Т-клетки было обнаружено раньше [14]. Так как эффекты аутологических и аллогенных МСК одинаковы, компоненты главного комплекса гистосовместимости, вероятно, не принимают участия в реализации супрессорного действия МСК на Т-лимфоциты. МСК ингибируют продукцию и секрецию Т-клетками интерферона гамма и стимулируют продукцию интерлейкина 4 [4]. МСК подавляют активность цитотоксических лимфоцитов при сокультивировании [14]. По всей видимости, этот эффект обусловлен присутствием в клеточной популяции противовоспалительных МСК2. Молекулярный механизм подавления включает секрецию фактора роста гепатоцитов, трансформирующего ростового фактора бета и простагландина E2.

С практической точки зрения вызывает большой интерес и порождает большие надежды способность МСК подавлять патогенные аутоиммунные клоны Т-лимфоцитов *in vivo*. Такого рода эффекты наблюдали на моделях артрита [5], аутоиммунного диабета [45] и рассеянного склероза [7] мышей и отторжения кожного трансплантата у обезьян [9]. Полученные в этих модельных экспериментах результаты создают базу для разработки биомедицинских клеточных технологий лечения аутоиммунных заболеваний человека.

МСК модулируют врожденный иммунитет. Они влияют на активность системы комплемента и на макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки, натуральные киллеры (НК клетки), а также на предшественников макрофагов, моноциты и на дендритные клетки, которые являются связующим звеном между врожденной и адаптивной иммунными системами [3]. Иммуномодулирующими свойствами обладают как экзогенные аутологичные, аллогенные и ксеногенные МСК, выделенные из разных тканей и трансплантированные в организм тем или иным способом, так и эндогенные мезенхимные клетки костного мозга и различных других тканей. Чрезвычайная сложность молекулярных и клеточных механизмов взаимного влияния МСК и иммунной системы требует их дальнейшего

изучения с привлечением адекватных сил и средств. Но и без полного понимания указанных механизмов ясно, что иммуномодулирующие свойства МСК могут быть использованы в клинике прежде всего для лечения аутоиммунных заболеваний.

Перспективы использования мезенхимальных стволовых клеток в терапии осложнений, возникающих после аллотрансплантации органов

Данные, представленные выше, указывают на возможность применения МСК для коррекции разнообразных иммунных нарушений и хронических воспалительных заболеваний. Действительно, в настоящее время проводятся многочисленные клинические исследования по клеточной терапии иммунологических проблем с использованием этих клеток. Структура официально зарегистрированных клинических исследований, включающих трансплантацию МСК и проводящихся во всем мире в 2016 году, представлена в таблице 1. Всего в это время проводилось более 500 исследований.

Таблица 1 показывает, что 29% всех клинических исследований по клеточной терапии с применением МСК проводятся в настоящее время по направлению предупреждения пост-трансплантационных осложнений (строки 1 и 5), что свидетельствует о большом интересе к этому направлению у представителей практического здравоохранения.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является в настоящее время наиболее успешным направлением клинического использования клеточной терапии с применением стволовых клеток. Эта процедура широко и успешно применяется при лечении злокачественных и генетических заболеваний системы кроветворения. В зависимости от клинической ситуации трансплан-

тируются аутологичные или аллогенные клетки. В последнем случае могут возникать пост-трансплантационные иммунологические проблемы, обычно реакция «трансплантат против хозяина» (ТПХ), возникающие более чем у половины пациентов и приводящие, несмотря на терапию иммуносупрессорами, к инвалидизации и даже летальному исходу [16].

На мышинных моделях ТПХ, в том числе гуманизированных, было показано, что инфузия мышинных или человеческих МСК костномозгового происхождения является эффективным средством благодаря подавлению воспалительной реакции с участием донорских лейкоцитов [32, 44]. В этом отношении активны и МСК из других источников. Дополнительным преимуществом МСК по сравнению с иммуносупрессивными агентами в эксперименте является способность этих клеток подавлять как первичный опухолевый рост, так и рецидивирование опухолей [6].

Клиническое изучение эффектов трансплантации МСК вместе с гемопоэтическими стволовыми клетками и для противодействия ТПХ проводится более активно, чем прочие работы по клеточной терапии с использованием МСК благодаря счастливой случайности, когда инфузия выделенных из костного мозга гаплоидентичных МСК мальчику с тяжелой формой реакции ТПХ привела к поразительному улучшению [31]. Еще раньше в клинике было показано, что совместное введение гемопоэтических стволовых клеток и МСК безопасно [26]. Этот ранний клинический опыт, полученный во времена, когда правила получения разрешений на клинические испытания новых методов лечения были более мягкими, чем в настоящее время, оказал решающее воздействие на ускорение работ.

Таблица 1

Клинические исследования с использованием МСК, ведущиеся в мире в 2016 году (по данным сайта Национальных институтов здоровья США <https://clinicaltrials.gov/>).

№	Патология или состояние	Доля исследований по этому направлению от общего числа исследований в 2016 году
1	Трансплантация костного мозга или гемопоэтических стволовых клеток и реакция трансплантат против хозяина	20%
2	Остеоартрит/Ревматоидный артрит	19%
3	Воспалительные заболевания дыхательной системы	13%
4	Рассеянный склероз	10%
5	Трансплантация солидных органов	9%
6	Воспалительные заболевания кишечника	8%
7	Диабет 1 типа	5%
8	Аутоиммунные заболевания (кроме данных в таблице отдельной строкой)	5%
9	Прочие заболевания и состояния	11%
10	Всего	100%

Большая часть проводящихся в настоящее время клинических исследований – это исследования фазы 2 или фазы 1/2, но есть и исследования фазы 3. Опубликованы данные лишь некоторых из исследований, начавшихся ранее, и показавшие, что метод безопасен и обладает определенной эффективностью [8, 37, 23]. Недавно вышедший первый мета-анализ данных клинических исследований [41] также показывает безопасность метода, а в отношении эффективности содержит противоречивые данные. Мета-анализ обнаружил разницу в эффективности в зависимости от целого ряда параметров, таких как возраст пациента (педиатрические и взрослые пациенты) и тип трансплантированных гемопоэтических клеток (из костного мозга, периферической крови или пуповинной крови). Обнаружилась существенная разница между в целом положительными результатами исследований, проведенных в Европе, и неопределенными результатами, полученными в Северной Америке, что может быть связано с разными вариантами способов приготовления клеток для трансплантации и с применением или неприменением заморозки клеток.

Использование МСК для предотвращения иммунологических осложнений после трансплантации солидных органов рассмотрим на примере пересадки почки, так как это наиболее часто выполняемая операция трансплантации органа. Из более чем 500 клинических исследований, зарегистрированных на сайте <https://clinicaltrials.gov/> по состоянию на конец 2016 года, только 9 посвящены этому вопросу. Результаты законченных испытаний таковы. В одном из исследований введение аутологичных МСК на фоне поддерживающей терапии иммуносупрессорами снижало вероятность отторжения и интерстициального фиброза на протяжении 24 недель [40] или даже года [38] после инфузии клеток. В других исследованиях было показано, что введение аутологичных или донорских МСК из костного мозга или жировой ткани позволяет снизить дозу такролимуса, подавляют воспалительные процессы в пересаженной почке, увеличивают приживаемость трансплантированной почки и снижают вероятность развития инфекций (см. обзор в [12]). В одном из исследований было показано, что введение МСК совместно с гемопоэтическими стволовыми клетками повышало эффективность клеточной терапии, в другом была продемонстрирована высокая эффективность введения МСК в подвздошную кость. Все исследования показали безопасность метода.

Таким образом, подавляющее большинство предклинических и значительная часть клинических исследований показывают, что введение МСК является безопасным и эффективным методом предотвращения и/или терапии иммунологических и некоторых других пост-трансплантационных осложнений. Тем не менее остается много нерешенных вопросов. В частности еще предстоит определить оптимальный источник МСК, временное окно, в течение которого клеточная терапия эффективна, оптимальную дозировку, кратность и частоту введения клеток. Дополнительная работа требуется для уточнения долговременных последствий клеточной терапии с использованием аутологичных и донорских МСК, выделенных из различных источников.

Работа поддержана Российским научным фондом (РНФ), грант № 14-25-00179.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габашвили А.Н., Баклаушев В.П., Гриненко Н.Ф., Левинский А.Б., Мельников П.А., Черепанов С.А., Чехонин В.П. Функционально активные щелевые контакты между коннексин 43-положительными мезенхимными стволовыми и глиомными клетками // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2015. – № 1. – С. 173-179.
2. Фриденштейн А.Я., Чайлахян Р.К., Лацинник Н.В. Стромальные клетки, ответственные за перенос микроокружения в кроветворной и лимфоидной ткани // Проблемы гематологии и переливания крови. – 1973. – № 10. – С. 14-23.
3. Ярыгин К.Н., Лунатов А.Ю., Сухих Г.Т. Модуляция иммунных реакций мезенхимными стромальными клетками // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2016. – № 2. – С. 79-84.
4. Aggarwal S., Pittenger M.F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses // Blood. – 2005. – Vol. 105, N 4. – P. 1815-1822.
5. Augello A., Tasso R., Negrini S.M., Cancedda R., Pennesi G. Cell therapy using allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells prevents tissue damage in collagen-induced arthritis // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56, N 4. – P. 1175-1186.
6. Auletta J.J., Eid S.K., Wuttisarnwattana P., Silva I., Metheny L., Keller M.D., Guardia-Wolff R., Liu C., Wang F., Bowen T., Lee Z., Solchaga L.A., Ganguly S., Tyler M., Wilson D.L., Cooke K.R. Human mesenchymal stromal cells attenuate graft-versus-host disease and maintain graft-versus-leukemia activity following experimental allogeneic bone marrow transplantation // Stem Cells. – 2015. – Vol. 33, N 2. – P. 601-614.
7. Bai L., Lennon D.P., Caplan A.I., De Chant A., Hecker J., Kranso J., Zaremba A., Miller R.H. Hepatocyte growth factor mediates mesenchymal stem cell-induced recovery in multiple sclerosis models // Nat. Neurosci. – 2012. – Vol. 15, N 6. – P. 862-870.

8. Baron F., Lechanteur C., Willems E., Bruck F., Baudoux E., Seidel L., Vanbellinghen J.F., Haffraoui K., Lejeune M., Gothot A., Fillet G., Beguin Y. Cotransplantation of mesenchymal stem cells might prevent death from graft-versus-host disease (GVHD) without abrogating graft-versus-tumor effects after HLA-mismatched allogeneic transplantation following nonmyeloablative conditioning // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2010. – Vol. 16, N 6. – P. 838-847.
9. Bartholomew A., Sturgeon C., Siatskas M., Ferrer K., McIntosh K., Patil S., Hardy W., Devine S., Ucker D., Deans R., Moseley A., Hoffman R. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo // *Exp. Hematol.* – 2002. – Vol. 30, N 1. – P. 42-48.
10. Chapel A., Bertho J.M., Bensidhoum M., Fouillard L., Young R.G., Frick J., Demarquay C., Cuvelier F., Mathieu E., Trompier F., Dudoignon N., Germain C., Mazurier C., Aigueperse J., Borneman J., Gorin N.C., Gourmelon P., Thierry D. Mesenchymal stem cells home to injured tissues when co-infused with hematopoietic cells to treat a radiation-induced multi-organ failure syndrome // *J. Gene Med.* – 2003. – Vol. 5, N 12. – P. 1028-1038.
11. Chapman J.R. Progress in Transplantation: Will it be achieved in big steps or by marginal gains? // *Am. J. Kidney Dis.* – 2016. – N 10. – P. 1053.
12. Chen C., Hou J. Mesenchymal stem cell based therapy in kidney transplantation // *Stem Cell Res. Ther.* – 2016. – Vol. 7, N 16. – P. 836.
13. Corcione A., Benvenuto F., Ferretti E., Giunti D., Cappiello V., Cazzanti F., Rizzo M., Gualandi F., Mancardi G.L., Pistoia V., Uccelli A. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions // *Blood.* – 2006. – Vol. 107, N 1. – P. 367-372.
14. Di Nicola M., Carlo-Stella C., Magni M., Milanese M., Longoni P.D., Matteucci P., Grisanti S., Gianni A.M. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli // *Blood.* – 2002. – Vol. 99, N 10. – C. 3838-3843.
15. Estrada R., Li N., Sarojini H., An J., Lee M.J., Wang E. Secretome from mesenchymal stem cells induces angiogenesis via Cyr61 // *J. Cell Physiol.* – 2009. – Vol. 219. – N 3. – P. 563-571.
16. Flowers M.E., Martin P.J. How we treat chronic graft-versus-host disease // *Blood.* – 2015. – Vol. 125, №. 4. – P. 606-615.
17. Franquesa M., Herrero E., Torras J., Ripoll E., Flaquer M., Gomà M., Lloberas N., Anegón I., Cruzado J.M., Grinyó J.M., Herrero-Fresneda I. Mesenchymal stem cell therapy prevents interstitial fibrosis and tubular atrophy in a rat kidney allograft model // *Stem Cells Dev.* – 2012. – Vol. 21, N 17. – P. 3125-3135.
18. Franquesa M., Hoogduijn M.J., Bestard O., Grinyó J.M. Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells on B cells // *Front Immunol.* – 2012. – N 3. – C. 212.
19. Friedenstien A.J., Petrakova K.V., Kuralesova A.I., Frolova O.F. Heterotopic transplants of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hemopoietic tissues // *Transplantation.* – 1968. – N 6. – P. 230-247.
20. Ge W., Jiang J., Baroja M.L., Arp J., Zassoko R., Liu W., Bartholomew A., Garcia B., Wang H. Infusion of mesenchymal stem cells and rapamycin synergize to attenuate alloimmune responses and promote cardiac allograft tolerance // *Am. J. Transplant.* – 2009. – Vol. 9, N 8. – P. 1760-1772.
21. Gerdoni E., Gallo B., Casazza S., Musio S., Bonanni I., Pedemonte E., Mantegazza R., Frasson F., Mancardi G., Pedotti R., Uccelli A. Mesenchymal stem cells effectively modulate pathogenic immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis // *Ann. Neurol.* – 2007. – Vol. 61, N 3. – P. 219-927.
22. Griffin M.D., Ritter T., Mahon B.P. Immunological aspects of allogeneic mesenchymal stem cell therapies // *Hum. Gene Ther.* – 2010. – Vol. 21, N 12. – P. 1641-1655.
23. Introna M., Lucchini G., Dander E., Galimberti S., Rovelli A., Balduzzi A., Longoni D., Pavan F., Masciocchi F., Algarotti A., Micò C., Grassi A., Deola S., Cavattoni I., Gaipa G., Belotti D., Perseghin P., Parma M., Pogliani E., Golay J., Pedrini O., Capelli C., Cortelazzo S., D'Amico G., Biondi A., Rambaldi A., Biagi E. Treatment of graft versus host disease with mesenchymal stromal cells: a phase I study on 40 adult and pediatric patients // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2014. – Vol. 20, N 3. – P. 375-381.
24. Katagiri H., Kushida Y., Nojima M., Kuroda Y., Wakao S., Ishida K., Endo F., Kume K., Takahara T., Nitta H., Tsuda H., Dezawa M., Nishizuka S.S. A distinct subpopulation of bone marrow mesenchymal stem cells, Muse cells, directly commit to the replacement of liver components // *Am. J. Transpl.* – 2016. – Vol. 16, N 2. – P. 468-483.
25. Khan A., Nasr P., El-Charabaty E., El-Sayegh S. An insight into the immunologic events and risk assessment in renal transplantation // *J. Clin. Med. Res.* – 2016. – Vol. 8, N 5. – P. 367-372.
26. Koc O.N., Gerson S.L., Cooper B.W., Dyhouse S.M., Haynesworth S.E., Caplan A.I., Lazarus H.M. Rapid hematopoietic recovery after coinfusion of autologous blood stem cells and culture-expanded marrow mesenchymal stem cells in advanced breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18, N 2. – P. 307-316.
27. Kucia M., Reza R., Campbell F.R., Zuba-Surma E., Majka M., Ratajczak J., Ratajczak M.Z. A population of very small embryonic-like (VSEL) CXCR4(+)SSEA-1(+)Oct-4+ stem cells identified in adult bone marrow // *Leukemia.* – 2006. – Vol. 20, N 5. – P. 857-869.
28. Kuroda Y., Kitada M., Wakao S., Nishikawa K., Tanimura Y., Makinoshima H., Goda M., Akashi H., Inutsuka A., Niwa A., Shigemoto T., Nabeshima Y., Nakahata T., Nabeshima Y., Fujiyoshi Y., Dezawa M. Unique multipotent cells in adult human mesenchymal cell populations // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2010. – Vol. 107, N 19. – P. 8639-8643.
29. Le Blanc K. Immunomodulatory effects of fetal and adult mesenchymal stem cells // *Cytotherapy.* – 2003. – Vol. 5, N 6. – P. 485-489.

30. *Le Blanc K., Davies L.C.* Mesenchymal stromal cells and the innate immune response // *Immunol. Lett.* – 2015. – Vol. 168, N 2. – C. 140-146.
31. *Le Blanc K., Rasmusson I., Sundberg B., Götherström C., Hassan M., Uzunel M., Ringdén O.* Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363, N 9419. – P. 1439-1441.
32. *Li H., Guo Z., Jiang X.* Mesenchymal stem cells alter migratory property of T and dendritic cells to delay the development of murine lethal acute graft-versus-host disease // *Stem Cells.* – 2008. – Vol. 26, N 10. – P. 2531-2541.
33. *Minguell J.J., Conqet P., Erices A.* Biology and clinical utilization of mesenchymal progenitor cells // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2000. – T 33, N 8. – P. 881-887.
34. *Mounayar M., Kefaloyianni E., Smith B., Solhjoui Z., Maarouf O.H., Azzi J., Chabtini L., Fiorina P., Kraus M., Briddell R., Fodor W., Herrlich A., Abdi R.* PI3ka and STAT1 interplay regulates human mesenchymal stem cell immune polarization // *Stem Cells.* – 2015. – Vol. 33, N 6. – C. 1892-1901.
35. *Parekkadan B., van Poll D., Suganuma K., Carter E.A., Berthiaume F., Tilles A.W., Yarmush M.L.* Mesenchymal stem cell-derived molecules reverse fulminant hepatic failure // *PLoS One.* – 2007. – Vol. 2, N 9. – P. 941.
36. *Parsha K., Mir O., Satani N., Yang B., Guerrero W., Mei Z., Cai C., Chen P.R., Gee A., Hanley P.J., Aronowski J., Savitz S.* Mesenchymal stromal cell secretomes are modulated by suspension time, delivery vehicle, passage through catheter, and exposure to adjuvants // *Cytotherapy.* – 2016. – N 14. – P. 1465.
37. *Perez-Simon J.A., Lopez-Villar O., Andreu E.J., Rifón J., Muntion S., Diez Campelo M., Sánchez-Guijo F.M., Martínez C., Valcarcel D., Cañizo C.D.* Mesenchymal stem cells expanded in vitro with human serum for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease: results of a phase I/II clinical trial // *Haematologica.* – 2011. – Vol. 96, N 7. – P. 1072-1076.
38. *Perico N., Casiraghi F., Inrona M., Gotti E., Todeschini M., Cavinato R.A., Capelli C., Rambaldi A., Cassis P., Rizzo P., Cortinovis M., Marasà M., Golay J., Noris M., Remuzzi G.* Autologous mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: a pilot study of safety and clinical feasibility // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 6, N 2. – P. 412-422.
39. *Prockop D.J.* Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues // *Science.* – 1997. – Vol. 276, N 5309. – P. 71-74.
40. *Reinders M.E., de Fijter J.W., Roelofs H., Roelofs H., Bajema I.M., de Vries D.K., Schaapherder A.F., Claas F.H., van Miert P.P., Roelen D.L., van Kooten C., Fibbe W.E., Rabelink T.J.* Autologous bone marrow derived mesenchymal stromal cells for the treatment of allograft rejection after renal transplantation: results of a phase I study // *Stem Cells Transl. Med.* – 2013. – Vol. 2, N 1. – P. 107-111.
41. *Rizk M., Monaghan M., Shorr R., Kekre N., Bredeson C.N., Allan D.S.* Heterogeneity in studies of mesenchymal stromal cells to treat or prevent GVHD: a scoping review of the evidence // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2016. – Vol. 22, N 8. – P. 1416-1423.
42. *Schwartz R.E., Reyes M., Koodie L., Jiang Y., Blackstad M., Lund T., Lenvik T., Johnson S., Hu W.S., Verfaillie C.M.* Multipotent adult progenitor cells from bone marrow differentiate into functional hepatocyte-like cells // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 109, N 10. – P. 1291-1302.
43. *Tabera S., Pérez-Simón J.A., Díez-Campelo M., Sánchez-Abarca L.I., Blanco B., López A., Benito A., Ocio E., Sánchez-Guijo F.M., Cañizo C., San Miguel J.F.* The effect of mesenchymal stem cells on the viability, proliferation and differentiation of B-lymphocytes // *Haematologica.* – 2008. – Vol. 93, N 9. – P. 1301-1309.
44. *Tobin L.M., Healy M.E., English K., Mahon B.P.* Human mesenchymal stem cells suppress donor CD4(+) T cell proliferation and reduce pathology in a humanized mouse model of acute graft-versus-host disease // *Clin. Exp. Immunol.* – 2013. – Vol. 172, N 2. – P. 333-348.
45. *Urbán V.S., Kiss J., Kovács J., Gócsa E., Vas V., Monostori E., Uher F.* Mesenchymal stem cells cooperate with bone marrow cells in therapy of diabetes // *Stem Cells.* – 2008. – Vol. 26, N 1. – P. 244-253.
46. *Wang B., Lee W.Y., Huang B., Zhang J.F., Wu T., Jiang X., Wang C.C., Li G.* Secretome of human fetal mesenchymal stem cell ameliorates replicative senescence // *Stem Cells Dev.* – 2016. – Vol. 25, N 22. – P. 1755-1766.
47. *Waterman R.S., Tomchuck S.L., Henkle S.L., Betancourt A.M.* A new mesenchymal stem cell (MSC) paradigm: polarization into a proinflammatory MSC1 or an immunosuppressive MSC2 phenotype // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, N 4. – P. 10088.
48. *Yarygin K.N., Lupatov A.Y., Kholodenko I.V.* Cell-based therapies of liver diseases: age-related challenges // *Clin. Interv. Aging/* – 2015. – N 10. – P. 1909-1924.
49. *Zhou K., Zhang H., Jin O., Feng X., Yao G., Hou Y., Sun L.* Transplantation of human bone marrow mesenchymal stem cell ameliorates the autoimmune pathogenesis in MRL/lpr mice // *Cell. Mol. Immunol.* – 2008. – Vol. 5, N 6. – P. 417-424.