

КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ – ЕСТЬ ЛИ ПЕРСПЕКТИВЫ?

А.В. Аверьянов¹, А.Г. Коноплянников²

¹ФГУЗ Клиническая больница № 83 ФМБА России, Москва

²ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздрава России, Обнинск

В статье анализируется состояние проблемы лечения патологии легких с применением клеточных технологий. Приведены результаты исследовательских, преимущественно экспериментальных работ в данной области, дающих надежды на положительные исходы клинических исследований у человека. Рассматриваются возможные механизмы влияния стволовых клеток на регенеративные процессы в легких.

Ключевые слова: стволовые клетки, эмфизема легких, фиброз легких, легочная гипертензия, рак легких.

CELLULAR TECHNOLOGIES IN TREATMENT OF LUNG DISEASES – ARE WHETHER PROSPECTS?

Averyanov A.V., Konoplyannikov A.G.

In the article the problem of treatment of lung pathology by cellular technologies is analyzed. Results of experiments, giving hopes for positive outcomes of clinical trials are summarized. Possible mechanisms of influence stem cells on regenerative processes in lungs are considered.

Keywords: stem cells, lung emphysema, lung fibrosis, pulmonary hypertension.

В последние годы одной из наиболее активно развивающихся областей науки является регенеративная медицина, реальные и ожидаемые достижения которой связывают с трансплантацией стволовых клеток или с клеточной терапией. После того, как стало понятно, что как резидентные и мигрирующие из костного мозга стволовые клетки взрослого организма, так и трансплантированные стволовые клетки способны дифференцироваться в клетки практически любой ткани и таким образом обеспечивать регенеративные процессы, начались исследования по доказательству их эффективности при различной патологии, сопровождающейся деградацией структуры пораженных органов. На сегодняшний день полученные результаты экспериментальных и клинических работ дают все основания полагать, что клеточная терапия, основанная на трансплантации стволовых клеток, может быть весьма успешной при целом ряде заболеваний, практически не дающих надежд пациентам не только на выздоровление, но даже стабилизацию при традиционном под-

ходе к лечению. Болезнь Паркинсона, травмы спинного мозга, тяжелая сердечная недостаточность вследствие инфарктов миокарда, миокардитов, кардиомиопатий; осложненные формы сахарного диабета, опухоли системы кровотока уже сейчас лечат с помощью клеточных технологий во многих развитых странах с впечатляющими, хотя и краткосрочными (по наблюдению) результатами [1-3].

Данный обзор посвящен пока еще малоизученной области применения стволовых клеток – болезням легких.

Стволовые клетки (СК) – особая категория недифференцированных клеток, которые способны к асимметричному делению, воспроизводя как себе подобные клетки, так и клетки, которые в процессе дифференцировки превращаются в специализированные клетки различных тканей и органов. Существует три основных вида СК:

- эмбриональные или тотипотентные (ЭСК);
- полипотентные клетки в системах клеточ-

ного обновления взрослого организма, среди которых уникальное место занимают мезенхимальные стволовые клетки (МСК);

- клетки-предшественники систем клеточного обновления организма или унипотентные (УСК).

Первые, как следует из названия, существуют на ранней стадии эмбриона, их для человека обычно получают из внутренней массы бластоцисты на 4-5-й день после оплодотворения яйцеклетки. Аналогами ЭСК, которые можно получить из соматических клеток взрослого организма включением в них нескольких специальных генов, являются так называемые индуцированные полипотентные клетки (iPC) [4]. Преимуществом ЭСК и iPC является их возможность превращаться в любую клетку любого органа, однако получение из них различных клеточных линий – это достаточно сложный и дорогой процесс и, кроме того, в экспериментах они достаточно часто дают начало росту тератом. В связи с этим в настоящее время этот тип стволовых клеток в основном применяется для научных исследований, а не для использования в клеточной терапии.

МСК относятся к полипотентным стволовым клеткам, и в настоящее время они рассматриваются как наиболее перспективный тип клеток для проведения клеточной терапии при различных заболеваниях и травмах [4-6]. МСК в основном сосредоточены в костном мозге, своеобразном «депо» и для гемопоэтических СК, а также в небольшом количестве содержатся в жировой ткани, пуповинной крови, плацентарной ткани, в пульпе зубов и в других тканях. Костно-мозговые МСК участвуют в поддержании гемопоэза, создавая необходимое «микроокружение» для стволовых кроветворных клеток, частично циркулируют в кровотоке и могут мигрировать в область, требующую регенерации, с выделением большого количества паракринных агентов, которые активируют регенеративные процессы, включая стимуляцию клеточной пролиферации и гетерогенной дифференцировки. Способность МСК или других типов СК взрослого организма дифференцироваться в поврежденном органе или ткани в направлении, несвойственном для них в нормальных условиях, называют явлением пластичности. Считается, что МСК характеризуются наибольшей способностью к пластичности, и это делает их одним из основных «игроков» в регенеративных процессах [6].

Клетки-предшественники, или унипотентные СК, находятся на более высоком уровне дифференцировки и способны преобразоваться только в клетки соответствующего органа, что ограничивает их использование для целей клеточной терапии.

Количество различных типов СК в организме человека невелико и уменьшается с возрастом. Например, от общего клеточного состава костного мозга МСК составляют менее 0,1%.

На сегодняшний день подавляющее большинство исследований по возможной роли СК в лечении патологии легких находятся в экспериментальной фазе. Наибольший интерес представляют те заболевания, в отношении которых отсутствуют эффективные способы консервативного и хирургического лечения. К ним относятся артериальная легочная гипертензия, идиопатический легочный фиброз, респираторный дистресс-синдром, эмфизема легких, тяжелые респираторные инфекции, резистентные формы туберкулеза легких, рак легкого.

Эмфизема легких

Несмотря на то, что эмфизема легких – одна из наиболее часто встречающихся патологий органов дыхания, вызываемая деградацией эпителиальных, эластических и эндотелиальных структур легочной ткани, на момент настоящего анализа в данной области опубликованы результаты всего двух экспериментальных исследований со СК.

В 2008 г. G. Zhen et al. показали, что системное (внутривенное) введение МСК крысам с индуцированной папаином эмфиземой приводит к миграции этого типа СК в легкие с последующей дифференцировкой в альвеолоциты II типа, ингибирует процессы апоптоза и предотвращает развитие эмфиземы [7]. Те же авторы, спустя два года, продемонстрировали эффект МСК на восстановление тканевого уровня эндотелиального фактора роста (ЭФР) в легких крыс в аналогичной модели эмфиземы [8].

Второе экспериментальное исследование по изучению роли МСК в лечении эмфиземы проведено в США и опубликовано в августе 2010 г. На двух моделях эмфиземы у мышей – вызванной хронической экспозицией табачного дыма и блокадой рецепторов ЭФР, было показано, что МСК, выращенные из жировой ткани, подавляют активность воспаления в дыхательных путях, достоверно уменьшают число погибших клеток и расширенных альвеолярных

пространств. Кроме того, у животных с эмфиземой, индуцированной табачным дымом, введение МСК защищало от потери массы тела и угнетения гемопоэтической активности костного мозга. Восстановление эндотелия в группе, получившей инъекции МСК, достоверно отличалось в сравнении с контролем [9].

Существуют и иные, хотя и более косвенные доказательства участия других более дифференцированных типов СК в защите ткани легких от повреждения при эмфиземе. У больных ХОБЛ как в обострении, так и при стабильном течении наблюдается снижение числа циркулирующих клеток-предшественников эндотелиоцитов, являющихся ничем иным, как МСК, находящимися в процессе дифференцировки [10, 11]. Интересно, что снижение уровня циркулирующих МСК у больных с тяжелой ХОБЛ находится в достоверной прямой корреляционной зависимости от показателя индекса массы тела. [12]. Поскольку одним из депо МСК является жировая ткань, можно предположить, что ее дефицит создает условия для развития эмфиземы легких.

В 2004 г. японские ученые К. Ishizawa et al. представили отчет по введению гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и ретиноевой кислоты (обладающей регенеративным эффектом в отношении эпителия дыхательных путей) мышам с индуцированной эластазой эмфиземой. Оказалось, что ГМ-КСФ приводит к увеличению числа СК в паренхиме легких и усиливает регенерацию в ацинусе. Комбинация двух методов оказывала суммирующий эффект по защите и восстановлению поврежденной ткани легких [13].

Таким образом, имеющиеся экспериментальные данные позволяют предполагать вероятность положительного результата при лечении МСК, а возможно, и другими типами СК больных эмфиземой легких.

Фиброзы легких

Противоположным эмфиземе процессом, развивающимся вследствие воспаления, является фиброзирование легочной ткани. Целый ряд интерстициальных заболеваний легких приводит к необратимо нарастающему легочному фиброзу, зачастую не контролируемому приемом гормональных и цитостатических препаратов. Теоретическим основанием для применения СК при лечении фиброза легких

является их способность трансформироваться в альвеолоциты II типа взамен подвергшихся апоптозу, предупреждая миграцию фибробластов в зону поврежденных клеток [14, 15].

Несколько экспериментальных исследований подтверждают перспективы клеточной терапии фиброза легких. Y. Moodley et al. вводили человеческие амниотические СК мышам с индуцированным блеомицином повреждением легких, приводящим к развитию фиброза. В данной группе наблюдалась меньшая степень альвеолярного воспаления, снижение экспрессии протеина-1 (хемоаттрактанта моноцитов), фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов 1,6 и трансформирующего фактора роста- β (индуктора фиброза). Количество синтезированного коллагена оказалось значительно меньше, чем в контрольной группе. Показано, что амниотические СК мигрировали в ткань легких и превращались в клетки альвеолярного эпителия, продуцирующие сурфактант [16].

Похожий эксперимент проводили с человеческими МСК, полученными из пуповинной крови. Мыши 5 групп получали в различных комбинациях интраназально блеомицин, внутривенно МСК, фибробласты или физиологический раствор в качестве плацебо. Оценку ткани легких проводили на 7-, 14- и 28-й день после введения блеомицина. Оказалось, что МСК мигрировали в зоны воспаления и фиброза, где определялись до 14 дня, в то время как в участках здоровой ткани они отсутствовали. Уже на 7-й день в группах клеточной терапии установлена меньшая степень экссудации и раннего фиброза (см. рис.). У животных, получивших инъекцию МСК, отмечались достоверно более низкие уровни тканевой экспрессии трансформирующего фактора роста- β , фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ , провоспалительных цитокинов, тканевых ингибиторов металлопротеиназ. В то же время экспрессия матриксной металлопротеиназы-2, обладающей ангиогенными и антифиброгенными свойствами, увеличивалась. Депозиция коллагена при введении МСК значительно уменьшалась, в то время как введение фибробластов никакого эффекта не оказывало [17].

Единственным на сегодняшний день исследованием, показавшем эффективность клеточных технологий в сдерживании прогрессирования фиброза легких у человека, является работа отечественных ученых Л.В. Курсовой, А.Г. Конопляникова, В.В. Пасова и др., которые

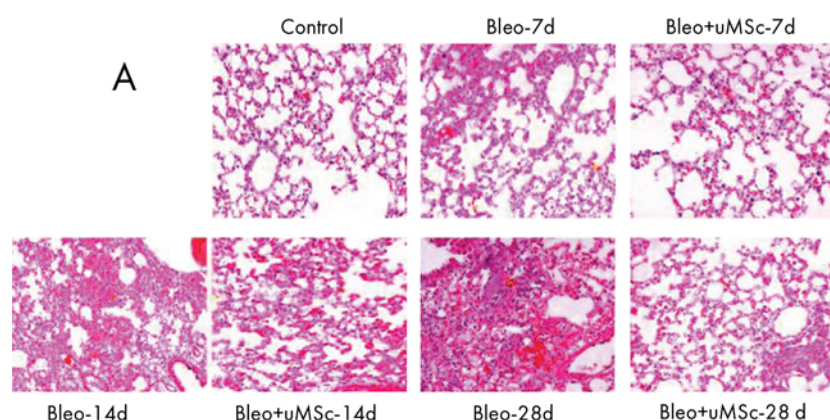


Рис.
Ткань легких мышей
с блеомицин-индуцированным фиброзом
на 7, 14, 28 день лечения МСК
(по [17])

сначала в эксперименте, а затем у пациентов с лучевым повреждением легких (как осложнением лучевой терапии онкологических заболеваний) продемонстрировали стабилизацию клинических, лабораторных, функциональных и перфузионных показателей. При этом в течение года у больных не отмечено ни одного случая прогрессирования онкопроцесса [18].

Легочная гипертензия

Различные формы хронической легочной гипертензии вследствие обструкции, облитерации или вазоконстрикции дистального русла легочной артерии приводят к необратимым изменениям периферических сосудов малого круга кровообращения с фиброзом или фиброэластозом интимы, деградацией эндотелия, нарушением кровотока, развитием легочного сердца. Эффективность лекарственной терапии тяжелой легочной гипертензии в целом невысока и затратна, поэтому поиск альтернативных путей лечения является весьма актуальным. Стратегия неоваскуляризации и регенерации эндотелия в данном случае представляется одной из наиболее перспективных. Способность МСК продуцировать ЭФР и трансформироваться в эндотелиоциты положила начало экспериментам по изучению их возможной роли в регуляции ангиогенеза в легких. Установлено, что хроническая гипоксия, приводящая к повышению давления в системе легочной артерии, вызывает мобилизацию МСК из костного мозга [19].

МСК обнаружены в ткани, иссеченной в результате эндартерэктомии у больных с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией [20].

В двух исследованиях доказано снижение уровня АД в легочной артерии, уменьшение

гипертрофии правого желудочка, задержка гипертрофии сосудистой стенки у крыс с легочной гипертензией, вызванной монокроталином, при введении как человеческих, так и аллогенных МСК [21, 22]. Кроме того, в работе Z.X. He et al. в группе клеточной терапии выживаемость животных в конце эксперимента составила 90%, в то время как в группе плацебо лишь 50%, а насыщенность микрососудами ткани легких при введении МСК превышала аналогичный показатель в группе плацебо почти в 4 раза.

Дополнительный эффект МСК может придать введение в них вектора NO-синтазы. S. Kanki-Horimoto et al. показали, что экспрессирующие NO-синтазу МСК в большей степени, чем обычные МСК положительно влияют на выживаемость и вес правого желудочка [23].

Острый респираторный дистресс-синдром и острое повреждение легких

Острое повреждение легких (ОПЛ) и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) относятся к наиболее жизнеугрожающим состояниям, летальность при которых превышает 40%. Причиной их развития чаще всего бывают тяжелые респираторные инфекции, травмы, воспалительные заболевания различных органов с системными проявлениями. Патогенез ОРДС и ОПЛ сложен и многообразен, однако в нем всегда присутствует ряд ключевых звеньев, потенциально привлекательных для клеточной терапии: эндотелиальная и эпителиальная деструкция, гиперэкспрессия гигантского пула провоспалительных цитокинов и хемокинов, окислительный стресс.

В исследовании M. Mao et al. внутривенное введение стволовых клеток-предшественников эндотелиоцитов крысам с моделированным

липополисахаридным ОПЛ приводило к уменьшению степени интерстициального отека, количества гиалиновых мембран, геморрагий, что в конечном итоге вылилось в высокий уровень выживаемости – 81% (против 44% в группе плацебо) [24]. В модели ОПЛ у кроликов, вызванного внутривенным введением олеиновой кислоты, после инъекции аутологичных клеток-предшественников наблюдалась меньшая степень лейкоцитарной инфильтрации паренхимы легких и эндотелиальной дисфункции легочной артерии, чем в контрольной группе [25].

Оригинальный эксперимент с человеческими легкими, жизнеспособность которых поддерживалась *ex vivo* путем перфузии физиологического раствора, поставлен исследователями из Калифорнийского университета. Было проведено эндобронхиальное введение эндотоксина *E. coli* в дистальные отделы нижних дыхательных путей, вызвавшее некардиогенный отек легких. Спустя час в перфузат добавляли аллогенные МСК и кондиционную среду из под культур МСК, что привело к уменьшению количества экстравазкулярной жидкости, восстановлению альвеоларно-капиллярной мембраны и механизмов очищения альвеол от внутриальвеоларной жидкости [26]. Профилактическое введение МСК также оказывало позитивный эффект на течение экспериментального ОРДС и ОПЛ [27].

Резистентные формы (MDR и X-DR) туберкулеза легких

Высокий уровень смертности от туберкулеза легких во многом обусловлен распространенностью его резистентных форм. Не исключено, что одним из возможных консервативных путей лечения таких пациентов может стать терапия СК как за счет восстановления иммунного потенциала, так и регенерации поврежденной ткани легких.

В нашей стране были проведены оригинальные пилотные исследования, показавшие перспективность использования системных трансплантаций аутологичных и аллогенных МСК при лекарственной терапии резистентных форм (MDR и X-DR) туберкулеза легких [28, 29]. В проведенном совместно ЦНИИ туберкулеза (Москва) и ФГБУ МРНЦ (Обнинск) исследовании под наблюдением находились 27 больных туберкулезом легких, из которых 15 пациентов относились к категории MDR (mul-

tidrug resistance), а 12 больных – к категории X-DR (X-drug resistance). У больных был распространенный кавернозный процесс в легочной ткани, у большинства из них (17 пациентов) до включения в схему терапии системной трансплантации 150-200 млн размноженных в клеточной культуре МСК из аутологичного костного мозга был хронический туберкулез (продолжительность заболевания от 13 мес. до 5 лет), а у остальных 10 пациентов диагноз заболевания был поставлен за 6-12 мес. до включения в схему лечения клеточной терапии. У всех больных предыдущее достаточно длительное специфическое противотуберкулезное лечение было безуспешным или недостаточно эффективным (среди них был 1 пациент с одним оперативно удаленным легким). После системной трансплантации аутологичных МСК больным продолжали проводить ранее начатую медикаментозную терапию. 16 пациентов наблюдались после трансплантации МСК в течение 1,5-2 лет и более, а остальные 11 – не менее 6 мес. После введения МСК во всех 27 случаях наблюдался положительный клинический эффект; больные отмечали улучшение общего состояния, уменьшение одышки, значительное уменьшение или исчезновение слабости и недомогания, 24 пациента прибавили в весе. У 20 пациентов через 3-4 мес. после трансплантации аутологичных МСК отмечено стойкое прекращение бактериовыделения, а у 11 больных в дальнейшем наступило заживление длительно существующих каверн легочной ткани. Таким образом, включение в курс противотуберкулезной терапии трансплантации размноженных в культуре аутологичных МСК может явиться перспективным способом повышения эффективности проводимой терапии у пациентов с резистентными формами туберкулеза легких. Механизмы лечебного эффекта МСК в этом случае, несомненно, связаны со значительной стимуляцией регенеративных процессов в поврежденных тканях легких

Рак легкого

Опухоли легких – та область, где результаты применения различных типов СК наиболее противоречивы. С одной стороны, ряд исследований свидетельствует о возможной роли СК в подавлении роста опухоли. Например, D.K. Maurya et al. моделировали рак легких у мышей путем внутривенного введения клеток карциномы Льюиса, образующей множественные ме-

тастазы в ткани легких. Спустя 5 дней интратрахеально (или на 5- и 7-й день внутривенно) вводили МСК из пуповинной крови крыс. Результаты оценивали через 3 нед. У мышей, получивших СК, достоверно уменьшалось количество и суммарный вес метастазов. Гистологическое исследование подтвердило присутствие СК, встроенных в структуру опухоли, без доказательств их дифференцировки и побочных эффектов [30]. Недавно опубликованы результаты исследований, подтверждающие миграцию МСК, меченных наночастицами оксида железа, в ткань метастазов в легкие в эксперименте у мышей с использованием в качестве детекторного метода магнитно-резонансной томографии [31]. Способность МСК мигрировать в опухолевую ткань (патотропизм и хоуминг) делает их потенциально привлекательными носителями факторов, подавляющих опухолевый рост. Внедрение в оболочку МСК апоптоз-индуцирующего лиганда фактора некроза опухоли- α с последующим их введением в кровоток мышей с метастатическим поражением легких привело к исчезновению метастазов у 38% мышей при отсутствии какого-либо эффекта в контрольной группе [32, 33]

Однако существуют гипотезы о роли СК в канцерогенезе, основанные на их обнаружении в раковых тканях, так называемых, раковых стволовых клеток (РСК). РСК обычно высоко резистентны к воздействию различных противоопухолевых агентов (химиопрепараты и ионизирующая радиация) и, как правило, являются причиной рецидивов после проведения противоопухолевой терапии [5]. Мутация в СК может быть тем толчком, который превращает их в клетки-предшественники опухоли [34, 35]. Другой возможной причиной канцерогенной роли СК считается их индуцирующее влияние на ангиогенез в зоне опухоли за счет прямой или опосредованной экспрессии ЭФР, доказанной в эксперименте [36].

Механизмы эффектов клеточной терапии при патологии легких **Регенерация**

Одним из главных механизмов действия МСК считается их способность трансформироваться в клетки органов и тканей, где существует необходимость восстановления утраченных структур вследствие различных патологических процессов. Несколько исследований, выполненных более 5 лет назад, доказали мигра-

цию в легкие и превращение введенных в кровоток МСК в альвеолярный эпителий и эндотелий [37-39].

Более поздние работы такую возможность подтвердили, однако установили, что трансформация в эпителиальные клетки происходит у небольшого числа СК (не более 1% от введенного пула) [40, 41].

В связи с этим некоторые эксперты высказывают точку зрения о том, что механизм трансформирования в клетки ткани легких не является ведущим в эффективности экспериментальной клеточной терапии при патологии органов дыхания [42].

Паракринная активность

Важнейшим свойством СК и особенно МСК следует признать их способность самостоятельно или опосредованно индуцировать продукцию ряда активных медиаторов разнообразных процессов – воспаления, фиброза, регенерации – цитокинов, факторов роста и их ингибиторов, ферментов и др., получившая название паракринной активности. Среди них наибольшее значение имеют такие биологически активные молекулы, как уже упоминавшийся эндотелиальный фактор роста (ЭФР), ангиопоэтин-1, каталаза, супероксиддисмутаза (уменьшающие выраженность окислительного стресса), трансформирующий фактор роста- β (регулирующий фиброгенез и ангиогенез), фактор роста кератиноцитов и другие. Интересно, что в зависимости от ситуации СК могут влиять на продукцию как противовоспалительных, так и провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6, 10); индуцировать лимфоциты к синтезу IgG, тормозить их апоптоз [43, 44].

Многие исследователи считают, что именно паракринная активность является главным фактором, определяющим позитивные эффекты клеточной терапии при болезнях легких [45].

Терапия СК в настоящее время является одним из наиболее перспективных научных направлений в мире. Количество исследований по данной проблеме нарастает лавинообразно, причем наблюдается активный переход от экспериментальной фазы к клиническим исследованиям у человека. В международной базе Национального института здоровья США Clinical Trials на начало декабря 2010 г. зарегистрировано 254 клинических исследования в области заболеваний органов дыхания, в той или иной

Таблица

Зарегистрированные клинические исследования в области болезней органов дыхания с оценкой или использованием СК (по [46])

Патология	Количество исследований
Опухоли легких	168
Интерстициальные заболевания легких	14
Обструктивные заболевания легких	31
Респираторные инфекции	15
Легочная гипертензия	5
ОРДС	4
Прочие	17

степени связанных со СК, как в диагностических, так и лечебных целях (табл.) [46].

Большинство работ по терапии СК находится во II фазе. Как видно, больше половины из них относятся к проблеме опухолей легких.

Возможно, что по результатам данных исследований спустя некоторое время мы сможем говорить об успешном лечении той легочной патологии, которая на сегодняшний день представляется бесперспективной.

Литература

- Joyce N., Annett G., Wirthlin L. et al. Mesenchymal stem cells for the treatment of neurodegenerative disease // *Regen. Med.* 2010. Vol. 5 (6). P. 933-946.
- Wen Y., Chen B., Ildstad S.T. Stem cell-based strategies for the treatment of type 1 diabetes mellitus // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2011. Vol. 11 (1). P. 41-53.
- Hodgkinson C.P., Gomez J.A., Mirotsoy M., Dzau V.J. Genetic engineering of mesenchymal stem cells and its application in human disease therapy // *Hum. Gene Ther.* 2010. Vol. 21 (11). P. 1513-1526.
- Sullivan S., Cowan C., Eggan K. (Eds.) *Human embryonic stem cells.* A John Wiley & Sons, Ltd., Chennai, 2007. 404 pp.
- Lakshmiopathy U. et al. (Eds.) *Emerging technology platforms for stem cells.* A John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, 2009, 506 pp.
- Battler A., Leor J. (Eds.) *Stem cells and gene-based therapy.* Frontiers in regenerative medicine. Springer, 2006. 422 pp.
- Zhen G., Liu H., Gu N., Zhang H. Mesenchymal stem cells transplantation protects against rat pulmonary emphysema // *Front Biosci.* 2008. Vol. 13. P. 3415-3422.
- Zhen G., Xue Z., Zhao J. et al. Mesenchymal stem cell transplantation increases expression of vascular endothelial growth factor in papain-induced emphysematous lungs and inhibits apoptosis of lung cells // *Cytherapy.* 2010. Vol. 12 (5). P. 605-614.
- Schweitzer K., Johnstone B.H., Garrison J. et al. Adipose stem cell treatment in mice attenuates lung and systemic injury induced by cigarette smoking // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol. 183 (2). P. 215-225.
- Sala E., Villena C., Balaguer C. et al. Abnormal levels of circulating endothelial progenitor cells during exacerbations of COPD // *Lung.* 2010. Vol. 188 (4). P. 331-338.
- Palange P., Testa U., Huertas A. et al. Circulating haemopoietic and endothelial progenitor cells are decreased in COPD // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27 (3). P. 529-541.
- Huertas A., Testa U., Riccioni R. Bone marrow-derived progenitors are greatly reduced in patients with severe COPD and low-BMI // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2010. Vol. 170 (1). P. 23-31.
- Ishizawa K., Kubo H., Yamada M. et al. Bone marrow-derived cells contribute to lung regeneration after elastase-induced pulmonary emphysema // *FEBS Lett.* 2004. Vol. 556 (1-3). P. 249-252.
- Kotton D.N., Ma B.Y., Cardoso W.V. et al. Bone marrow-derived cells as progenitors of lung alveolar epithelium // *Development.* 2001. Vol. 128 (24). P. 5181-5188.
- Spees J.L., Pociask D.A., Sullivan D.E. et al. Engraftment of bone marrow progenitor cells in a rat model of asbestos-induced pulmonary fibrosis // *Am. J.*

- Respir. Crit. Care Med. 2007. Vol. 176 (4). P. 385-394.
16. Moodley Y., Ilancheran S., Samuel C. Human amnion epithelial cell transplantation abrogates lung fibrosis and augments repair // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol. 182 (5). P. 643-651.
17. Moodley Y., Atienza D., Manuelpillai U. et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce fibrosis of bleomycin-induced lung injury // *Am. J. Pathol.* 2009. Vol. 175 (1). P. 303-313.
18. Курсова Л.В., Конопляников А.Г., Пасов В.В. и др. Возможности применения аутологических мезенхимальных стволовых клеток в лечении лучевых повреждений легких // *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2009. Т. 66 № 2. С. 108-112.
19. Rochefort G.Y., Delorme B., Lopez A. Multipotential mesenchymal stem cells are mobilized into peripheral blood by hypoxia // *Stem Cells.* 2006. Vol. 24 (10). P. 2202-2208.
20. Firth A.L., Yao W., Ogawa A. Multipotent mesenchymal progenitor cells are present in endarterectomized tissues from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2010. Vol. 298 (5). P. C1217-C1225.
21. Umar S., de Visser Y.P., Steendijk P. Allogenic stem cell therapy improves right ventricular function by improving lung pathology in rats with pulmonary hypertension // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009. Vol. 297 (5). P. H1606-H1616.
22. He Z.X., Wang H.W., Shang F. et al. Administering bone marrow mesenchymal stem cells to treat the experimental pulmonary arterial hypertension in rats // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2009. Vol. 89 (30). P. 2110-2115.
23. Kanki-Horimoto S., Horimoto H., Mieno S. et al. Implantation of mesenchymal stem cells overexpressing endothelial nitric oxide synthase improves right ventricular impairments caused by pulmonary hypertension // *Circulation.* 2006. Vol. 114 (1 Suppl). P. I181-I185.
24. Mao M., Wang S.N., Lv X.J. et al. Intravenous delivery of bone marrow-derived endothelial progenitor cells improves survival and attenuates lipopolysaccharide-induced lung injury in rats // *Shock.* 2010. Vol. 34 (2). P. 196-204.
25. Lam C.F., Liu Y.C., Hsu J.K. Autologous transplantation of endothelial progenitor cells attenuates acute lung injury in rabbits // *Anesthesiology.* 2008. Vol. 108 (3). P. 392-401.
26. Lee J.W., Fang X., Gupta N. Allogeneic human mesenchymal stem cells for treatment of E. coli endotoxin-induced acute lung injury in the ex vivo perfused human lung // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106 (38). P. 16357-16362.
27. Xu J., Woods C.R., Mora A.L. et al. Prevention of endotoxin-induced systemic response by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in mice // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2007. Vol. 293. P. L131-L141.
28. Ерохин В.В., Цыб А.Ф., Чуканов В.И. и др. Клеточные технологии в терапии хронического мультирезистентного туберкулеза легких // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* 2006. № 8. С. 3-5.
29. Васильева И.А., Конопляников А.Г., Ерохин В.В. и др. Лечебный эффект системной трансплантации культивируемых аутогенных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга у больных с резистентными формами туберкулеза легких // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2007. Т. 4 (1). С. 77-80.
30. Maurya D.K., Doi C., Kawabata A. et al. Therapy with un-engineered naive rat umbilical cord matrix stem cells markedly inhibits growth of murine lung adenocarcinoma // *BMC Cancer.* 2010. Vol. 10. P. 590.
31. Loebinger M.R., Kyrtatos P.G., Turmaine M. Magnetic resonance imaging of mesenchymal stem cells homing to pulmonary metastases using biocompatible magnetic nanoparticles // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69 (23). P. 8862-8867.
32. Loebinger M.R., Eddaoudi A., Davies D., Janes S.M. Mesenchymal stem cell delivery of TRAIL can eliminate metastatic cancer // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69 (10). P. 4134-4142.
33. Grisendi G., Bussolari R., Cafarelli L. Adipose-derived mesenchymal stem cells as stable source of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand delivery for cancer therapy // *Cancer Res.* 2010. Vol. 70 (9). P. 3718-3729.
34. Eramo A., Lotti F., Sette G. et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population // *Cell Death Differ.* 2008. Vol. 15. P. 504-514.
35. Mimeault M., Hauke R., Metha P.P., Batra S.K. Recent advances in cancer stem/progenitor cell research: therapeutic implications to overcome resistance to the most aggressive cancers // *J. Cell Mol. Med.* 2007. Vol. 11. P. 981-1011.
36. Jeon E.S., Lee I.H., Heo S.C. Mesenchymal stem cells stimulate angiogenesis in a murine xenograft model of A549 human adenocarcinoma through an LPA1 receptor-dependent mechanism // *Biochim. Biophys. Acta.* 2010. Vol. 1801 (11). P. 1205-1213.
37. Krause D.S., Theise N.D., Collector M.I. et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell // *Cell.* 2001. Vol. 105. P. 369-377.
38. Kotton D.N., Ma B.Y., Cardoso W.V. et al. Bone marrow-derived cells as progenitors of lung alveolar

epithelium // Development. 2001. Vol. 128. P. 5181-5188.

39. Wang G., Bunnell B.A., Painter R.G. et al. Adult stem cells from bone marrow stroma differentiate into airway epithelial cells: potential therapy for cystic fibrosis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. P. 186-191.

40. Kotton D.N., Fabian A.J., Mulligan R.C. Failure of bone marrow to reconstitute lung epithelium // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2005. Vol. 33. P. 328-334.

41. Loi R., Beckett T., Goncz K.K. et al. Limited restoration of cystic fibrosis lung epithelium in vivo with adult bone marrow-derived cells // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. Vol. 173. P. 171-179.

42. Lee J.W., Gupta N., Serikov V. Potential applica-

tion of mesenchymal stem cells in acute lung injury // Expert. Opin. Biol. Ther. 2009. Vol. 9 (10). P. 1259-1270.

43. Rasmusson I., Le Blanc K., Sundberg B., Ringden O. Mesenchymal stem cells stimulate antibody secretion in human B cells // Scand. J. Immunol. 2007. Vol. 65. P. 336-343.

44. Raffaghello L., Bianchi G., Bertolotto M. et al. Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis: a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche // Stem Cells. 2008. Vol. 26 (1). P. 151-162.

45. Roomans G.M. Tissue engineering and the use of stem/progenitor cells for airway epithelium // Eur. Cell Mater. 2010. Vol. 19. P. 284-299.

46. www.ClinicalTrials.gov

Контактная информация:

Аверьянов Александр Вячеславович – зам. главного врача по научной работе
КБ №83 ФМБА России, д.м.н.
Тел.: (495)395-05-11, e-mail: averyanovav@mail.ru

Коноплянников Анатолий Георгиевич – руководитель отделения
клеточной и экспериментальной лучевой терапии
Медицинского радиологического научного центра РАМН, проф., д.м.н.
Тел.: 8-4843-99-32-90, e-mail: konopl@obninsk.ru