

## БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ (Обзор литературы и собственные данные за 5 лет наблюдения)

Князев О.В.<sup>1</sup>, Конопляников А.Г.<sup>2</sup>, Парфенов А.И.<sup>1</sup>, Ручкина И.Н.<sup>1</sup>,  
Чурикова А.А.<sup>1</sup>, Албулова Е.А.<sup>1</sup>, Быкова С.В.<sup>1</sup>, Болдырева О.Н.<sup>1</sup>,  
Фадеева Н.А.<sup>1</sup>, Лищинская А.А.<sup>1</sup>, Бондаренко Е.Ю.<sup>1</sup>, Каграманова А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр  
Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>2</sup>Медицинский радиологический научный центр МЗ и СР РФ, г.Обнинск

Имеется большое количество литературных данных, которые свидетельствуют об эффективности клеточной терапии с использованием мезенхимальных стромальных клеток (МСК), как на доклинических моделях, так и в некоторых клинических исследованиях на небольших группах больных.

В настоящее время применение МСК в широкой клинической практике ограничено соображениями безопасности. Потенциальные риски связывают с их пролиферативной способностью, риском развития инфекционных осложнений, а также – с возможной иммуногенностью самих клеток.

Зарубежными исследователями был проведен анализ на основе обзора литературы, по результатам которого оценивалась клиническая безопасность применения МСК. В статье представлены также результаты нашего наблюдения за пациентами с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), которые получали МСК в отделении патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. Результаты нашего исследования, а также результаты приведенного обзора, должны предоставить ученым и организаторам здравоохранения уверенность в том, что по имеющимся научным данным, инновационный метод клеточной терапии является безопасным для клинического применения.

*Ключевые слова:* безопасность клеточной терапии, мезенхимальные стромальные клетки, болезнь Крона, язвенный колит.

## THE SAFETY OF MESENCHYMAL STROMAL CELLS THERAPY

Knyazev O.V., Konoplyannikov A.G., Parfenov A.I., Ruchkina I.N., Churikova A.A., Albulova E.A., Bykova S.V., Boldyreva O.N., Fadeeva N.A., Lishinskaya A.A., Bondarenko E.Yu., Kagramanova A.V.

There is a large amount of literature data that shows the effectiveness of cell therapy using mesenchymal stromal cells (MSCs), as on preclinical models and in some clinical studies in small groups of patients.

Currently the use of MSC in clinical practice is limited by security considerations. Potential risks associated with their proliferative capacity, the risk of infectious complications, as well as the possible immunogenicity of the cells themselves.

Foreign researchers analyzed on the basis of a literature review, the results of which evaluated the clinical safety of MSCs. The article presents the results of our monitoring of patients with inflammatory bowel disease (IBD), which received MSCs in the Department of pathology bowel. The results of our study, and the results, given in the review, should provide scientists and policy-makers the confidence that according to available scientific data an innovative method of cell therapy is safe for clinical use.

*Key words:* safety of cell therapy, mesenchymal stromal cells, Crohn's disease, ulcerative colitis.

## Введение

Мезенхимальные стромальные клетки (мезенхимальные стволовые клетки; МСК) являются группой гетерогенных клеток, которые можно культивировать из многих тканей (костный мозг, подкожно-жировая клетчатка, пульпа зуба). Впервые описанные в 1960-е годы XX века [1], они лишь в недавнее время привлекли внимание исследователей для клинического применения ввиду их потенциальных терапевтических эффектов.

Хотя их часто описывают как «стволовые клетки взрослого организма», МСК имеют ограниченную способность к дифференцировке. Однако имеются данные, демонстрирующие, что МСК оказывают действие через иммуномодулирующие и паракринные механизмы. МСК мигрируют в очаг воспаления и секретуют биоактивные вещества, таким образом оказывая терапевтический эффект при воспалительных заболеваниях различного генеза [2].

Имеются литературные данные, которые свидетельствуют об эффективности терапии с использованием МСК на множестве доклинических моделей, включая острые повреждения легких [3, 4], септический шок [5], острый инфаркт миокарда [6]. В некоторых клинических исследованиях, на небольших группах больных, изучали эффективность и безопасность МСК при таких заболеваниях как хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, злокачественные заболевания крови, болезнь Крона [7] и болезнь «трансплантат против хозяина».

В настоящее время применение МСК в широкой клинической практике ограничено соображениями безопасности. Потенциальные риски связывают с их пролиферативной способностью, риском развития инфекционных осложнений вследствие их иммуносупрессивного действия, эмболиями, зоонозами, связанными с использованиями сывороток при культивировании клеток (cell culture reagents), а также – с возможной иммуногенностью самих клеток [8].

Зарубежными исследователями был проведен анализ литературы по результатам рандомизированных и нерандомизированных контролируемых и неконтролируемых клинических исследований, в которых оценивалась безопасность применения МСК [9].

В анализе были сгруппированы неблагоприятные последствия в соответствии с последовательностью возникновения – острая инфузи-

онная реакция, лихорадка, осложнения со стороны органов и систем (нервная, дыхательная, сердечно-сосудистая, мочевыделительная системы, желудочно-кишечный тракт и система крови), инфекции различной степени тяжести и отдаленные последствия (злокачественные новообразования, смертельный исход).

Было проанализировано 2347 оригинальных статей, 36 клинических исследований, удовлетворяющих критериям включения, 7 неопубликованных исследований по обзору на сайте [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) и 19 результатов исследований в виде тезисов.

Исследования, включенные в анализ, проводились в 14 различных странах Азии, Ближнего Востока, Европы, и Северной Америки. Состав пациентов был следующий: 369 пациентов, включенных в восемь рандомизированных контролируемых исследований [10-17], 466 пациентов – из 10 нерандомизированных контролируемых исследований [18-27] и 252 пациента – из 18 неконтролируемых клинических исследований [28-45]. Шесть из 36 исследований были мультицентровыми. [12, 13, 20, 23, 32, 33]. В одно неконтролируемое исследование были включены и взрослые, и дети [39], все остальные исследования имели в своем составе только взрослых участников. Период наблюдения варьировал от 0,5 до 60 месяцев.

Состав пациентов по нозологиям был следующий: восемь рандомизированных контролируемых исследований включали пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями – острый инфаркт миокарда [11, 12], хроническая сердечная недостаточность [10, 16], с неврологической патологией – ишемический инсульт [13], повреждениями спинного мозга [17], трансплантацией костного мозга при злокачественных заболеваниях крови [15]. В 10 нерандомизированных контролируемых исследованиях участвовали пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе [25], после трансплантации почек [27], с онкогематологической патологией [18, 19, 23], болезнью «трансплантат против хозяина» [20, 26], или здоровые добровольцы [24].

В шестнадцати исследованиях использовались аутологичные МСК [10, 11, 13, 14, 16, 17, 22, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 37, 43, 45], в восьми использовались аллогенные МСК [12, 18, 20, 34, 35, 39-41]. В девяти из 36 исследований использовались криоконсервированные МСК [12, 18, 20, 21, 23, 29, 31, 32, 44], в одном использовались как свежие, так и криоконсервированные МСК [33],

в остальных исследованиях применялись только свежие МСК.

**Неблагоприятные последствия: анализ клинических исследований.**

Мета-анализ шести рандомизированных контролируемых исследований не выявил различия в частоте возникновения острых инфузионных реакций между группой, принимавшей МСК, и контрольной группой (отношение шансов (ОШ) – 2.12, (95% ДИ 0.55-8.77) [10, 12-16]. Из шести нерандомизированных контролируемых исследований лишь в одном сообщалось об инфузионной реакции: из 124 участников, получивших МСК во время исследования, в одном случае развился флебит во время инфузии [21]. В одиннадцати неконтролируемых клинических исследованиях сообщалось об острой инфузионной реакции, которая произошла у 12/159 (8%) участников [28-31, 33, 35-37, 43-45].

Мета-анализ четырех рандомизированных контролируемых исследований выявил значительное увеличение случаев лихорадки в экспериментальной группе (МСК) по сравнению с контрольной группой (ОШ 16.82, 95% ДИ 5.33-53.10) [13, 14, 16, 17]. Во всех четырех исследованиях использовались аутологичные МСК. Ни в одном из рандомизированных контролируемых исследований не сообщалось о лихорадке. В четырех неконтролируемых клинических исследованиях сообщалось о лихорадке у 24/62 (39%) участников. [29, 31, 32, 35]. В трех из этих исследований использовались аутологичные клетки [29, 31, 32], в одном использовались аллогенные клетки [35].

Мета-анализ пяти рандомизированных контролируемых исследований, в которых сообщалось о нарушениях сердечного ритма, не выявил значимых различий с контрольной группой (ОШ 0.33, 95% ДИ 0.10-1.04,) [10-13, 16]. Ни в одном из нерандомизированных контролируемых исследованиях не сообщалось об аритмиях [43].

В трех рандомизированных контролируемых исследованиях сообщалось о неблагоприятных сердечно-сосудистых последствиях без конкретизации формы; но мета-анализ этих последствий не выявил различий между экспериментальной (МСК) и контрольной группами (ОШ 1.05, 95% ДИ 0.39-2.81) [12, 13, 16]. Ни в одном из нерандомизированных контролируемых исследований не сообщалось о неблагоприятных последствиях со стороны сердечно-

сосудистой системы. В трех неконтролируемых исследованиях сообщалось о неблагоприятных последствиях со стороны сердечно-сосудистой системы у 2/30 (7%) участников. [39, 41, 43].

Мета-анализ неблагоприятных последствий со стороны желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной систем не выявил различий между группой больных, получавших МСК и контрольной группами (ОШ 1.15, 95% ДИ 0.38-3.50). В одном нерандомизированном контролируемом исследовании сообщалось о повышении уровня билирубина у одного участника 1/9 (11%), получавшего МСК [26].

В одном нерандомизированном контролируемом исследовании сообщалось, что у 1/8 (13%) участников, получавших МСК, развился облитерирующий бронхолит [26]. При анализе двух неконтролируемых клинических исследований сообщалось о легочной дисфункции у 1/38 (3%) участника после лечения с использованием МСК [32, 39]. В одном рандомизированном контролируемом исследовании было описано значительное улучшение дыхательной функции на фоне лечения с использованием МСК [12].

В одном рандомизированном контролируемом исследовании сообщалось о неврологических нарушениях, сопровождавшихся судорогами у 3/16 (19%) пациентов, получавших лечение МСК, и у 5/36 (14%) пациентов из контрольной группы [13]. О неврологических нарушениях не сообщалось ни в одном нерандомизированном контролируемом исследовании. В трех неконтролируемых исследованиях сообщалось о неврологических последствиях у 13/53 (25%) участников [31, 32, 45].

Ни в одном из исследований не сообщалось о неблагоприятных гематологических последствиях.

Мета-анализ трех рандомизированных контролируемых исследований, в которых отмечалось возникновение инфекций, показал отсутствие различий между экспериментальной (МСК) и контрольной группами (ОШ 1.08, 95% ДИ 0.48-2.38) [12,13,15]. В одном нерандомизированном контролируемом исследовании сообщалось о случаях инфекции у 2/8 (25%) участников, получавших МСК; о наличии инфекций в контрольной группе не сообщалось [26]. В другом нерандомизированном контролируемом исследовании сообщалось о летальном исходе от инфекции у 3/100 (3%) участников, получавших МСК, и у 7/100 (7%)

участников контрольной группы [27]. В восьми неконтролируемых клинических испытаниях сообщалось о случаях инфекции у 5/91 (5%) участников [30-32, 35, 40, 42-44].

В семи из восьми рандомизированных контролируемых исследованиях сообщалось о летальных исходах. Суммарный анализ не выявил каких-либо различий в летальных исходах между МСК и контрольной группой (ОШ: 0.60, 95% ДИ 0.28-1.25) [10-13,15-17]. В пяти нерандомизированных контролируемых исследованиях общее число летальных исходов в группе МСК по сравнению с контрольной группой составило 13/145 (9%) и 46/186 (25%), соответственно. В одиннадцати неконтролируемых исследованиях сообщалось о летальных исходах: 50/160 (31%) [28,30, 33, 36, 38, 40-45].

Мета-анализ четырех рандомизированных контролируемых исследований, в которых сообщалось о случаях образования злокачественных опухолей, не выявил значимых различий между экспериментальной (МСК) и контрольной группой (ОШ 2.65, 95% ДИ 0.77-9.11) [12-15]. В двух нерандомизированных контролируемых исследованиях сообщалось об образовании злокачественных опухолей, которая составила 7/29 (24%) и 10/62 (16%) в группе МСК и контрольной группе, соответственно [18-19]. В восьми неконтролируемых клинических исследованиях сообщалось об 11/118 (9%) случаях возникновения злокачественных новообразований [30, 31, 33, 36, 37, 39, 42, 44]. Обобщенные данные обзора и их результаты представлены в таблице.

Таблица

**Суммарный анализ неблагоприятных последствий, возникших после введения МСК  
и в группах контроля**

№ п/п	Неблагоприятное последствие по всем анализируемым клиническим исследованиям	Частота встречаемости в группе, МСК	Частота встречаемости в группе, группа контроля	ОШ	95% ДИ	p
1.	Острая инфузионная реакция [10, 12, 13, 14, 15, 16]	3/105	0/123	2.188	0.546-8.787	0.95
2.	Лихорадка [13, 14, 16, 17]	14/50	0/79	18.82	5.33-53.10	0.000042
3.	Нарушение сердечного ритма [10, 11, 12, 13, 16]	3/188	7/125	0.327	0.103-1.04	0.51
4.	Сердечная недостаточность [12, 13, 16]	17/62	11/67	1.05	0.39-2.81	0.89
5.	Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта и почек [12, 13]	10/50	7/55	1.15	0.377-3.495	0.86
6.	Инфекционные осложнения [12, 13, 15]	18/60	19/70	1.08	0.48-2.38	0.11
7.	Малигнизация [12, 13, 14, 15]	7/71	5/88	2.65	0.771-9.113	0.45
8.	Летальные случаи [10, 11, 12, 13, 15, 16, 17]	13/139	32/153	0.601	0.288-1.254	0.49

*Ниже мы приводим собственные данные по безопасности применения аллогенных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга у больных воспалительными заболеваниями кишечника за 5 лет наблюдения.*

**Цель работы:** сравнить профиль безопасности терапии у больных язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК), получавших комплексную противовоспалительную терапию с применением МСК и стандартную терапию препаратами 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикостероидами (ГКС) и иммуносупрессорами (ИС).

**Материалы и методы.** В период с 2008 по 2014 г.г. системная трансплантация аллогенных МСК костного мозга осуществлена 74 больным ЯК и 64 больным БК.

В первую анализируемую группу включены 56 пациентов ЯК. Из них 29 (51,78%) мужчин и 27 (48,22%) женщин. Время наблюдения составило в среднем  $62 \pm 4$  месяца. Средний возраст пациентов –  $35,4 \pm 1,42$  лет. Во вторую, контрольную группу включили 84 больных ЯК, которые получали стандартную противовоспалительную терапию препаратами 5-АСК и ГКС. Из них 46 (54,8%) мужчин и 38 (45,2%) женщин. Средний возраст –  $34,98 \pm 1,23$  лет.

Третью группу составили 47 пациентов с БК. Среднее время наблюдения –  $64 \pm 4$  месяца. Из них 19 (40,4%) мужчин и 28 (59,26%) женщин. Средний возраст –  $30,4 \pm 1,2$  лет. В четвертую, контрольную группу включили 124 больных БК, которые получали стандартную противовоспалительную терапию препаратами 5-АСК, ГКС и ИС. Из них 56 (45,2%) мужчин и 68 (54,8%) женщин. Средний возраст –  $36,8 \pm 1,5$  лет.

В анализируемые группы мы не включали больных, которые получали терапию анти ФНО- $\alpha$  препаратами.

Методика получения и размножения МСК в необходимом для системной трансплантации количестве (150-200 млн клеток) опубликована [46]. Метод разрешен Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития МЗиСР РФ (лицензия ФС-2006/206). Культуру МСК вводили капельно в/в, в дозе 1,5-2 млн на 1 кг массы тела. Для осуществления системной трансплантации 130-160 млн аллогенных МСК, размноженных в культуре, суспендировали в 200 мл стерильного физиологического раствора, содержащего гепарин в концентрации 50 Ед/мл. Культура МСК вводилась пациенту в течение

40-60 минут путем постановки капельницы.

Протокол «Ограниченные клинические испытания метода системной трансплантации аллогенных мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека у больных язвенным колитом и болезнью Крона» был утвержден Ученым Советом ЦНИИ гастроэнтерологии 13 февраля 2008 года, предварительно согласованный с локально-этическим комитетом (ЛЭК) института. Перед введением культуры МСК все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Безопасность проводимой терапии оценивали по наличию осложнений, возникших за время наблюдения, таких как острая инфузионная реакция, лихорадка; осложнения со стороны органов и систем (нервная, дыхательная, сердечно-сосудистая (аритмии и др.) мочевыделительная системы, желудочно-кишечный тракт и система крови), инфекционные осложнения, обострение хронических воспалительных заболеваний, серьезные инфекционные осложнения (пневмония, сепсис, абсцессы), злокачественная трансформация, летальный исход.

**Результаты и обсуждение.** В первой группе больных ЯК у 3/56 пациентов (5,4%) отмечалась острая инфузионная реакция в виде крапивницы, непосредственно в момент или сразу после введения МСК, во второй группе на прием сульфасалазина отмечали аллергическую реакцию в виде папулезной сыпи у 1/84 (1,2%) больного. Наличие аллергической реакции в виде крапивницы у больных первой группы не носило статистически значимого характера по сравнению с пациентами второй группы ( $\chi^2=0,35$ ;  $p=0,87$ ). Подъем температуры до  $37,2-37,4$  °С в течение 12 часов после введения МСК или лихорадка до  $38,0$  °С отмечались у 16/56 (28,6%) больных первой группы, во второй группе больных в 1/84 (1,2%) случае был отмечен подъем температуры до  $37,7$  °С, связанный с внутривенным введением преднизолона. Лихорадка и подъем температуры после введения МСК явились статистически значимыми побочными эффектами по сравнению с группой контроля – относительный риск (ОР) составил 24,0 (95% ДИ 3,27 - 175,89);  $\chi^2=21,12$ ;  $p=0,0000043$ . В первой группе больных ЯК развитие нетяжелых инфекционных осложнений или обострение хронических воспалительных заболеваний было зафиксировано у 7/56 (12,5%) больных, во второй – у 14/84 (16,7%) пациентов. При сравнении двух

групп не было выявлено различий в риске развития инфекционных осложнений и обострения хронических воспалительных заболеваний на фоне проведения стандартной противовоспалительной терапии ЯК и с введением МСК (ОР-0,75; 95% ДИ 1.5-23.58;  $\chi^2$ -0,16;  $p=0.66$ ). Тяжелые инфекционные осложнения (пневмония, плеврит, активация латентного туберкулеза) в первой группе выявлены у 1/56 больного (1,8%), во второй – у 5/84 (5,9%). При сравнении двух групп также не было выявлено различий в риске данного типа осложнений (ОР-0,3; 95%ДИ 0.04-2.5;  $\chi^2$ -0,59;  $p=0.44$ ). Развитие колоректального рака было зарегистрировано только у 1/56 (1,8%) больной из первой группы. Время между введением МСК и диагностированным раком толстой кишки составило 10 дней.

Во второй группе больных за 5 лет наблюдения злокачественная трансформация отмечена у 4/84 (4,8%) (ОР-0,5, 95%ДИ 0.05-4.96;  $\chi^2$ -0,01;  $p=0.97$ ). За 5 лет наблюдения в первой и во второй группах больных было зарегистрировано по одному летальному случаю, что составило 1,8% и 1,2% соответственно (ОР-1,5; 95%ДИ 0.1-23.49;  $\chi^2$ -0,19;  $p=0.66$ ).

В третьей группе больных БК развитие острой инфузионной реакции в виде крапивницы легкой степени (1 балл по В.А. Ревякиной, 2007) и отека Квинке средней степени тяжести встречалась у 2/47 пациентов (4,25%), имеющих в анамнезе поллиноз, непосредственно после введения МСК, в четвертой группе осложнений данного типа на проводимую противовоспалительную терапию не отмечалось, однако, аллергические проявления не носили статистически значимого характера между группами ( $\chi^2$ -2,3,  $p=0.07$ ).

Подъем температуры в среднем до  $37,4 \pm 0,3^\circ\text{C}$  в течение 12 часов после введения МСК или лихорадка в среднем до  $38,0 \pm 0,4^\circ\text{C}$  отмечались у 22 больных третьей группы (46,8%). В четвертой группе больных не было отмечено подъема температуры, связанного с внутривенными манипуляциями (введение препаратов) или приемом препаратов *per os* 0/124 (0%) ( $p < 0,001$ ). Лихорадка и подъем температуры после введения МСК явились статистически значимыми побочными эффектами по сравнению с группой контроля – ОР - 58,5 (95% ДИ 8.1 - 422.0),  $\chi^2$ -58,5,  $p < 0.001$ .

Нетяжелые инфекционные осложнения или обострение хронических воспалительных заболеваний на фоне проводимой терапии было за-

регистрировано у 12 больных из 47 в третьей группе, что составило 25,5%, в четвертой – у 48 (38,7%) пациентов из 124, что не явилось статистически достоверным различием: ОР – 0,67 (95% ДИ 0.39 - 1.15),  $\chi^2$ -1,86,  $p=0.17$ .

При сравнении третьей и четвертой групп не было выявлено различий в риске развития тяжелых инфекционных осложнений (пневмония, плеврит, активация латентного туберкулеза) на фоне проведения стандартной противовоспалительной терапии БК и терапии с введением МСК. В третьей группе больных у одного пациента развилась пневмония 1/47 (2,1%), в четвертой группе выявлено два случая пневмонии и один случай активации латентного туберкулеза: 3/124 (2,4%) (ОР-0,88, 95%ДИ 0.09-1.85;  $\chi^2$ -0,21;  $p=0.7$ ).

Развитие колоректального рака не было зарегистрировано ни у одного пациента из третьей группы больных БК. За 5 лет наблюдения в третьей группе больных не было зарегистрировано летальных случаев, во второй – один летальный случай (0,8%), не связанный с основным заболеванием ( $\chi^2$ -0,26;  $p=0.61$ ). В четвертой группе больных за весь период наблюдения злокачественная трансформация отмечена у 2 пациентов (1,6%) из 124 ( $\chi^2$ -0,01;  $p=0.93$ ).

У пациентов, страдающих ЯК и БК, получавших МСК, ни в одном случае не отмечено осложнений со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, мочевыделительной систем, а также системы крови.

**Заключение.** В нашем исследовании представлен сравнительный анализ неблагоприятных последствий, связанных с использованием МСК и проведением стандартной противовоспалительной терапии у больных ЯК и БК.

Проанализировав неблагоприятные последствия у 103 больных ВЗК, которым вводили МСК и сравнив их с 208 пациентами с ЯК и БК, сопоставимых по демографическим параметрам, длительностью заболевания, протяженностью поражения кишечника, характеру течения, форме заболевания-либо существенных различий в отношении безопасности МСК, за исключением транзиторной лихорадки.

Проведенный анализ не выявил различий в развитии острых посттрансфузионных реакций, инфекционных осложнений, обострении хронических воспалительных заболеваний, серьезных инфекционных осложнений, злокачественной трансформации и смертельных

случаев у больных ЯК и БК, которые получали МСК, в сравнении с контрольной группой больных, получавших стандартную противовоспалительную терапию.

Нами была установлена значимая взаимосвязь между введением МСК и развитием лихорадки. Однако лихорадка носила транзиторный характер и не сопровождалась долгосрочными последствиями. Механизмы возникновения лихорадки при введении МСК не совсем ясны, но они могут быть связаны с острыми воспалительными реакциями, наблюдаемыми при переливании свежесамороженной плазмы и эритроцитарной массы [47].

Хотя имеется теоретический риск злокачественной трансформации при трансплантации МСК, наш собственный опыт и приведенный в обзоре анализ литературы не выявил взаимосвязи между введением МСК и образованием опухолей. Опасения в отношении онкогенности МСК возникли во время доклинических испытаний, которые продемонстрировали риск образования опухолей *in vivo* [48]. Однако последние данные доказывают низкую вероятность злокачественного перерождения и образования опухолей из МСК [8]. Малигнизация возникала только в исследованиях с участниками, у которых имелись злокачественные опухоли в текущий момент или в анамнезе; злокачественные опухоли *de novo* обнаружены не были.

Несмотря на то, что иммуномодуляторные эффекты МСК могут быть благоприятными при воспалительных заболеваниях, эти же эффекты могут сделать пациента восприимчивым к инфекциям [49]. Говоря о любом иммуносупрессивном агенте, всегда возникает вопрос – увеличивает ли терапия риск развития инфекции? Данный обзор не продемонстрировал

доказательств повышения восприимчивости к инфекциям при введении культуры МСК.

По данным представленного обзора инфекции часто возникали у пациентов с уже имевшейся иммуносупрессией (например, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток), тем не менее, частота инфекций была аналогичной с контрольной группой пациентов [47].

Накопленные на сегодняшний день данные показывают, что, несмотря на выраженный иммуносупрессивный эффект при аутоиммунной агрессии, МСК не препятствуют активности иммунокомпетентных клеток, направленной против инфекционных агентов [50-56].

Отсутствие посттрансфузионных реакций может быть обусловлено низкой иммуногенностью МСК, связанной с отсутствием антигена гистосовместимости II класса и низким уровнем экспрессии антигена гистосовместимости I класса на их поверхности [57]. Однако причиной описанных выше посттрансфузионных реакций могут быть фетальная бычья сыворотка, на которой происходит культивация культуры МСК, а также использование диметилсульфоксида в качестве криоконсерванта, который обладает токсическими побочными эффектами и может вызывать реакции гиперчувствительности [58, 59]. Таким образом, в будущих исследованиях необходимо более тщательно мониторировать побочные эффекты, связанные с диметилсульфоксидом.

Результаты нашего исследования и результаты приведенного обзора должны предоставить ученым и организаторам здравоохранения уверенность в том, что, по имеющимся в настоящее время научным данным, инновационный метод клеточной терапии является безопасным для клинического применения.

## Литература

1. Friedenstein A.J., Piatetzky S., Petrakova K.V. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *J Embryol Exp Morphol* 1966; 16: 381-90.

2. Francois S., Bensidhoum M., Mouiseddine M., Mazurier C., et al. Local irradiation not only induces homing of human mesenchymal stem cells at exposed sites but promotes their widespread engraftment to multiple organs: a study of their quantitative distribution after irradiation damage. *Stem Cells*, 2006; 24(4):1020-29.

3. Matthay MA, Goolaerts A, Howard JP, Lee JW. Mesenchymal stem cells for acute lung injury: preclinical evidence. *Crit Care Med* 2010, 38: S569-73.

4. Mei SH, McCarter SD, Deng Y, Parker CH, Liles WC, et al. Prevention of LPS-induced acute lung injury in mice by mesenchymal stem cells overexpressing angiopoietin 1. *PLoS Med* 2007, 4: e269.

5. Mei SH, Haitzma JJ, Dos Santos CC, Deng Y, et al. Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182: 1047-57.

6. Boyle AJ, McNiece IK, Hare JM. Mesenchymal stem cell therapy for cardiac repair. *Methods Mol Biol* 2010; 660: 65-84.
7. Князев О.В., Парфенов А.И., Щербаков П.Л., Хомерики С.Г., Ручкина И.Н., Конопляников А.Г. Эффективность и безопасность мезенхимальных стромальных клеток костного мозга у больных с рефрактерными формами болезни Крона. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2013. Том VIII, №1, стр. 76-84.
8. Prockop DJ, Brenner M, Fibbe WE, Horwitz E, Le Blanc K, et al. Defining the risks of mesenchymal stromal cell therapy. *Cytotherapy* 2010; 12: 576-8.
9. M.M. Lalu, L. McIntyre, C. Pugliese, D.Fergusson, B.W. Winston, et al. Safety of cell therapy with mesenchymal stromal cells (safe cell): a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *PLoS One*. 2012; 7(10): e47559.
10. Chen S, Liu Z, Tian N, Zhang J, Ye F, et al. Intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells for ischemic cardiomyopathy due to isolated chronic occluded left anterior descending artery. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 552-56.
11. Chen SL, Fang WW, Qian J, Ye F, Liu YH, et al. Improvement of cardiac function after transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in patients with acute myocardial infarction. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117: 1443-48.
12. Hare JM, Traverse JH, Henry TD, Dib N, Strumpf RK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2277-86.
13. Lee JS, Hong JM, Moon GJ, Lee PH, Ahn YH, et al. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke. *Stem Cells* 2010; 28: 1099-1106.
14. Lee PH, Kim JW, Bang OY, et al. Autologous mesenchymal stem cell therapy delays the progression of neurological deficits in patients with multiple system atrophy. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 83: 723-30.
15. Ning H, Yang F, Jiang M, Hu L, Feng K, et al. The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy patients: outcome of a pilot clinical study. *Leukemia* 2008; 22: 593-9.
16. Wang JA, Xie XJ, He H, Sun Y, Jiang J, et al. A prospective, randomized, controlled trial of autologous mesenchymal stem cells transplantation for dilated cardiomyopathy. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2006; 34: 107-110.
17. Xie ZW, Cui GX, Li YZ, Li BW, Zhu SW, et al. Curative effect of autologous mesenchymal stem cell transplantation on spinal cord injury. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research* 2007; 11: 1277-1279.
18. Baron F, Lechanteur C, Willems E, Bruck F, Baudoux E, et al. 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; 16: 838-847.
19. Gonzalo-Daganzo R, Regidor C, Martin-Donaire T, Rico MA, Bautista G, et al. Results of a pilot study on the use of third-party donor mesenchymal stromal cells in cord blood transplantation in adults. *Cytotherapy* 2009; 11: 278-288.
20. Kebriaei P, Isola L, Bahceci E, Holland K, Rowley S, et al. Adult human mesenchymal stem cells added to corticosteroid therapy for the treatment of acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 804-811.
21. Koc ON, Day J, Nieder M, Gerson SL, Lazarus HM, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell infusion for treatment of metachromatic leukodystrophy (MLD) and Hurler syndrome (MPS-IH). *Bone Marrow Transplant* 2008; 30: 215-222.
22. Lazarus HM, Haynesworth SE, Gerson SL, Rosenthal NS, Caplan AI Ex vivo expansion and subsequent infusion of human bone marrow-derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells): implications for therapeutic use. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 557-564.
23. Lazarus HM, Koc ON, Devine SM, Curtin P, Maziarz RT, et al. Cotransplantation of HLA-identical sibling culture-expanded mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in hematologic malignancy patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 389-98.
24. Liu L, Sun Z, Chen B, Han Q, Liao L, et al. Ex vivo expansion and in vivo infusion of bone marrow-derived Flk-1+CD31-CD34- mesenchymal stem cells: feasibility and safety from monkey to human. *Stem Cells Dev* 2006; 15: 349-57.
25. Mohyeddin-Bonab M, Mohamad-Hassani MR, Alimoghaddam K, Sanatkar M, Gasemi M, et al. Autologous in vitro expanded mesenchymal stem cell therapy for human old myocardial infarction. *Arch Iran Med* 2007; 10: 467-73.
26. Ringden O, Uzunel M, Rasmusson I, Remberger M, Sundberg B, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplantation* 2006; 81: 1390-97.
27. Vanikar AV, Trivedi HL, Feroze A, Kanodia KV,

Dave SD, et al. Effect of co-transplantation of mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells as compared to hematopoietic stem cell transplantation alone in renal transplantation to achieve donor hyporesponsiveness. *Int Urol Nephrol* 2011; 43: 225-32.

28. Arima N, Nakamura F, Fukunaga A, Hirata H, Machida H, et al. Single intra-arterial injection of mesenchymal stromal cells for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a pilot study. *Cytotherapy* 2010; 12: 265-68.

29. Duijvestein M, Vos AC, Roelofs H, Wildenberg ME, Wendrich BB, et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment for refractory luminal Crohn's disease: results of a phase I study. *Gut* 2010; 59: 1662-69.

30. Fang B, Song Y, Liao L, Zhang Y, Zhao RC. Favorable response to human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Transplant Proc* 2007; 39: 3358-62.

31. Honmou O, Houkin K, Matsunaga T, Niitsu Y, Ishiai S, et al. Intravenous administration of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in stroke. *Brain* 2011; 134: 1790-1807.

32. Karussis D, Karageorgiou C, Vaknin-Dembinsky A, Gowda-Kurkalli B, Gomori JM, et al. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2010; 67: 1187-94.

33. Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, Locatelli F, Roelofs H, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet* 2008; 371: 1579-86.

34. Liang J, Zhang H, Hua B, Wang H, Lu L, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in refractory systemic lupus erythematosus: a pilot clinical study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1423-29.

35. Liang J, Zhang H, Wang D, Feng X, Wang H, Hua B, Liu B, Sun L: Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in seven patients with refractory inflammatory bowel disease. *Gut* 2012; 61:468-69.

36. Meuleman N, Tondreau T, Ahmad I, Kwan J, Crockaert F, et al. Infusion of mesenchymal stromal cells can aid hematopoietic recovery following allogeneic hematopoietic stem cell myeloablative transplant: a pilot study. *Stem Cells Dev* 2009; 18: 1247-52.

37. Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Mohyeddin-Bonab M, Bagheri M, Bashtar M, et al. Phase 1 trial of autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in patients with decompensated liver cirrhosis. *Arch Iran Med* 2007; 10: 459-66.

38. Ringden O, Uzunel M, Sundberg B, Lonnie L, Nava S, et al. Tissue repair using allogeneic mesenchy-

mal stem cells for hemorrhagic cystitis, pneumomediastinum and perforated colon. *Leukemia* 2007; 21: 2271-76.

39. Sun L, Akiyama K, Zhang H, Yamaza T, Hou Y, et al. Mesenchymal stem cell transplantation reverses multiorgan dysfunction in systemic lupus erythematosus mice and humans. *Stem Cells* 2009; 27: 1421-32.

40. Sun L, Wang D, Liang J, Zhang H, Feng X, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2467-75.

41. Wang D, Zhang H, Cao M, Tang Y, Liang J, et al. Efficacy of allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in patients with drug-resistant polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1285-88.

42. Weng JY, Du X, Geng SX, Peng YW, Wang Z, et al. Mesenchymal stem cell as salvage treatment for refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2010, 45: 1732-40.

43. Yang Z, Zhang F, Ma W, Chen B, Zhou F, et al. A novel approach to transplanting bone marrow stem cells to repair human myocardial infarction: delivery via a noninfarct-related artery. *Cardiovasc Ther* 2010; 28: 380-85.

44. Zhang X, Li JY, Cao K, Lu H, Hong M, et al. Cotransplantation of HLA-identical mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in Chinese patients with hematologic diseases. *Int J Lab Hematol* 2010; 32: 256-64.

45. Zhang ZX, Guan LX, Zhang K, Zhang Q, Dai LJ. A combined procedure to deliver autologous mesenchymal stromal cells to patients with traumatic brain injury. *Cytotherapy* 2008; 10: 134-39.

46. Цыб А.Ф., Конопляников А.Г., Колесникова А.И., Павлов В.В. Получение и использование в медицине клеточных культур из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека. *Вестник Российской Академии медицинских наук* 2004; 59(9): 71-76.

47. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg* 2009; 108: 759-69.

48. Djouad F, Plence P, Bony C, Tropel P, Apparailly F, et al. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. *Blood* 2003; 102: 3837-44.

49. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 726-736.

50. Karlsson H., Samarasinghe S., Ball L.M., et al. Mesenchymal stem cells exert differential effects on alloantigen and virus-specific T-cell responses. *Blood*, 2008; 112, 532-41.

51. Kang, H.S., Habib, M., Chan, J., Abavana, C., Potian, J.A., Ponzio, N.M., Rameshwar, P. A paradoxical role for IFN-gamma in the immune properties of mesenchymal stem cells during viral challenge. *Exp. Hematol.*, 2005; 33, 796-803.
52. Rasmusson, I.; Le Blanc, K.; Sundberg, B.; Ringden, O. Mesenchymal stem cells stimulate antibody secretion in human B cells. *Scand J Immunol.* 2007; 65, 336-43.
53. Gazzinelli, R.T., Ropert, C., Campos, M.A. Role of the Toll-interleukin-1 receptor signaling pathway in host resistance and pathogenesis during infection with protozoan parasites. *Immunol Rev.* 2004; 201: 9-25.
54. Liotta, F., et al. Toll-like receptors 3 and 4 are expressed by human bone marrow-derived mesenchymal stem cells and can inhibit their T-cell modulatory activity by impairing Notch signaling. *Stem Cells*, 2008; 26: 279-89.
55. Krasnodembskaya A, Song Y, Fang X, Gupta N, Serikov V, Lee JW, Matthay MA. Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37. *Stem Cells*. 2010 Dec; 28(12):2229-38.
56. Mei SH., et al. Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Oct 15;182(8):1047-57. Epub 2010 Jun 17.
57. Majumdar M.K., Keane-Moore M., Buyaner D. et al. Characterization and functionality of cells surface molecules on human mesenchymal stem cell. *J Biomed Sci.* 2003; 10(2):228-41.
58. Syme R, Bewick M, Stewart D, Porter K, Chadderton T, et al. The role of depletion of dimethyl sulfoxide before autografting: on hematologic recovery, side effects, and toxicity. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004, 10: 135-141.
59. Windrum P, Morris TC, Drake MB, Niederwieser D, Ruutu T. Variation in dimethyl sulfoxide use in stem cell transplantation: a survey of EBMT centres. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36: 601-3.

**Информация об авторах:**

Конопляников Анатолий Георгиевич – профессор, заведующий отделением клеточной и экспериментальной лучевой терапии Медицинского радиологического научного центра МЗ и СР РФ  
Адрес: 249036, г. Обнинск, Калужской области, ул. Королева, 4  
Тел.: (48439) 93290. E-mail: konopl@obninsk.ru

**Отделение воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ**

Москва, Шоссе Энтузиастов, 86. Тел.: (495) 304-30-72

Князев Олег Владимирович – заведующий отделением воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, д.м.н.  
Тел.: (495) 304-30-81. E-mail: oleg7@bk.ru

Чурикова Алевтина Алексеевна – к.м.н., ст.н.с. E-mail: fkz20081@rambler.ru  
Ручкина Ирина Николаевна – д.м.н., вед.н.с. E-mail: ruchkinai@mail.ru  
Лищинская Альбина Александровна – к.м.н., н.с. E-mail: lalbina@mail.ru  
Болдырева Оксана Николаевна – к.м.н., мл.н.с. E-mail: galaopagos@inbox.ru  
Фадеева Нина Александровна – мл.н.с. E-mail: chuevan@mail.ru  
Бондаренко Елена Юрьевна – к.м.н., н.с. E-mail: gekyba@yandex.ru  
Каграманова Анна Валерьевна – к.м.н., н.с. E-mail: kagramanova@me.com

Парфенов Асфольд Иванович – профессор, заведующий отделом патологии кишечника ГБУЗ МКНЦ ДЗМ  
Тел.: (495) 304-30-14. E-mail: asfold@mail.ru