

DOI:10.23873/2074-0506-2019-11-1-21-36

Применение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга при трансплантации почки

Н.В. Боровкова¹, М.Ш. Хубутия¹, О.Н. Ржевская¹, А.В. Пинчук¹, Д.А. Васильченков²

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3;

² ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ,
127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Контактная информация: Ольга Николаевна Ржевская, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник
отделения трансплантации почки и поджелудочной железы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского,
e-mail: dr_rzhevskayaolga@mail.ru

Дата поступления статьи: 18.12.2018

Принята в печать: 15.01.2019

Трансплантация почки является наиболее эффективным методом лечения терминальной стадии хронической почечной недостаточности, рост заболеваемости которой неизменно наблюдается в последние годы. Несмотря на достижения иммуносупрессивной терапии пациентов с пересаженными органами, сроки функционирования трансплантатов не удается увеличить на протяжении нескольких десятилетий. В качестве средства, способного изменить данную ситуацию, рассматриваются мультипотентные мезенхимальные (стромальные) клетки костного мозга (ММСК КМ). Данная популяция клеток после своего открытия в середине XX века продемонстрировала высокий потенциал для терапевтического использования при трансплантации солидных органов как в экспериментальных, так и в ряде клинических исследований. В настоящее время известно, что они, обладая низким уровнем собственной иммуногенности, способны модифицировать иммунный ответ организма реципиента, и, тем самым, оказывать благоприятное влияние на течение послеоперационного периода. Данные эффекты ММСК реализуют, оказывая влияние как на систему врожденного, так и адаптивного иммунитета. Вместе с тем открытыми остаются вопросы оптимальных доз и времени введения ММСК реципиентам. В данной публикации представлен анализ экспериментального и клинического опыта использования ММСК при трансплантации почки.

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки костного мозга, пересадка почки, толерантность, иммуносупрессия, реципиент, отторжение, иммунный ответ, воспаление, регенерация, иммуногенность

Боровкова Н.В., Хубутия М.Ш., Ржевская О.Н. и др. Применение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга при трансплантации почки. Трансплантология. 2019;11(1):21–36. DOI:10.23873/2074-0506-2019-11-1-21-36

Multipotent mesenchymal stem cells in renal transplantation

N.V. Borovkova¹, M.Sh. Khubutiya¹, O.N. Rzhevskaya¹, A.V. Pinchuk¹, D.A. Vasil'chenkov²

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia;

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
1 Bldg. 20 Delegatskaya St., Moscow 127473 Russia

Correspondence to: Olga N. Rzhevskaya, Dr. Med. Sci., Leading Researcher of the Kidney
and Pancreas Transplantation Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
e-mail: dr_rzhevskayaolga@mail.ru

Received: December 18, 2018

Accepted for publication: January 15, 2019

Kidney transplantation is the most effective treatment for the end-stage chronic renal disease that has been observed to increase in the incidence consistently in recent years. Despite the achievements in immunosuppressive therapy in patients after renal transplantation, the graft survival length has remained unchangeable during the recent few decades. Bone marrow multipotent mesenchymal (stromal) stem cells (BM MMSCs) are known as a potential tool to influence this situation. Since their discovery in the middle of the XX century, their wide therapeutic potential in the transplantation of solid organs was demonstrated both in experimental and clinical trials. They have the ability to modify recipient's immune response and improve postoperative course, however, having a low level of their own immunogenicity. MMSCs realize their properties through interactions both with the innate and adoptive immune system. Meanwhile, actual questions such as an optimal dosage and injection timing are still need answers. Actual experience of both experimental and clinical use of MMSCs in kidney transplantation has been analyzed in the present publication.

Keywords: bone marrow multipotent mesenchymal stem cells, renal transplantation, tolerance, immunosuppression, recipient, rejection, immune response, inflammation, regeneration, immunogenicity

Borovkova N.V., Khubutiya M.Sh., Rzhevskaya O.N., et al. Multipotent mesenchymal stem cells in renal transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2019;11(1):21–36. (In Russian). DOI:10.23873/2074-0506-2019-11-1-21-36

ГКС – глюкокортикостероиды
ИСТ – иммуносупрессивная терапия
ММСК КМ – мультипотентная мезенхимальная стромальная
клетка костного мозга
РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»

СКФ – скорость клубочковой фильтрации
FOXP3 – белок, экспрессия которого характерна для
Т-регуляторных клеток
МНС – major histocompatibility complex
NK – натуральные киллеры

Численность больных, страдающих хронической болезнью почек, неуклонно растет в течение последних десятилетий, а ключевыми факторами ухудшения эпидемиологической ситуации стали, наряду с традиционными заболеваниями почек, увеличивающаяся распространенность сахарного диабета, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, а также увеличение средней продолжительности жизни [1]. Общеизвестно, что трансплантация почки является наиболее эффективным методом лечения терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Ежегодно в мире выполняется порядка 80 000 пересадок почки. Тем не менее, такой объем оперативных вмешательств далеко не в полной мере удовлетворяет потребность системы здравоохранения в данной процедуре, так как только 25% пациентов, находящихся в листах ожидания, из-за

существующего во всем мире дефицита донорских органов становятся реципиентами почечных трансплантатов [2].

Несмотря на все достижения иммуносупрессивной терапии (ИСТ), значительно увеличить сроки функционирования трансплантированных органов и сроки жизни реципиентов не удается на протяжении последних двух десятилетий [3]. Полагают, что это обусловлено длительным приемом иммуносупрессивных препаратов, их токсическим действием на трансплантат и развитием жизнеугрожающих осложнений [4]. В стремлении создать условия для бескризового течения послеоперационного периода, выработки иммунологической толерантности, снижения необходимости использования иммуносупрессивных препаратов и частоты развития инфекционных осложнений, а также для улучшения качества

жизни реципиентов как в раннем, так и отдаленном послеоперационном периоде внимание исследователей было обращено на мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК), применение которых, по данным литературы, оказывает позитивное влияние на течение послеоперационного периода при трансплантации органов [5].

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки костного мозга (ММСК КМ) стали известны ученым в 60-е гг. XX столетия, когда впервые были описаны их свойства, в том числе способность размножаться *in vitro* [6]. Тем не менее, значительную часть прошедшего века в наибольшем фокусе внимания находились гемопоэтические стволовые клетки костного мозга, что привело к важным открытиям в области физиологии данной популяции клеток, а также подготовило почву для успешного использования их трансплантации с целью лечения гемобластозов, таких как рецидивирующая неходжкинская лимфома, множественная миелома и др. [7, 8].

Отличительным свойством ММСК признана их способность дифференцироваться в клетки мезодермальных тканей, таких как адипоциты, хондроциты, остециты и фибробласты [9, 10]. В 2004 г. впервые клинически был продемонстрирован иммуносупрессивный эффект ММСК, культивированных *in vitro*, у пациента с острым лимфобластным лейкозом в связи с развитием реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [11]. С этого момента именно костный мозг стали рассматривать как основной источник получения ММСК для клинического использования. В то же время имеются данные, демонстрирующие возможность извлечения данных клеток и из других источников, таких как жировая ткань, амниотическая жидкость, плацента, ткани зуба, пуповина и др., что доказывает широкую распространенность ММСК в тканях организма [5].

В процессе изучения свойств ММСК было обнаружено, что они не имеют специфических маркеров, и поэтому Международное сообщество клеточной терапии определило минимальный перечень критериев для их идентификации: ММСК должны нести на своей поверхности рецепторы к моноклональным антителам CD73, CD90 и CD105 и не экспрессировать CD34, CD14 и CD45. Еще одним критерием для идентификации ММСК является их возможность к дифференцировке в остеогенном, хондрогенном и адипо-

генном направлениях, а также их способность прикрепляться к пластику при культивировании в стандартных условиях (пластикадгезирующие свойства) [9].

В последнее десятилетие ММСК привлекли к себе внимание трансплантологов в качестве средства лечения пациентов, перенесших пересадку солидных органов, в силу двух обстоятельств: ММСК оказывают модулирующее влияние на системы врожденного и приобретенного иммунитета, а также способны индуцировать усиление процессов регенерации трансплантата путем секреции проангиогенных и антифибротических факторов [12]. На сегодняшний день в мире уже накоплен опыт применения ММСК, который демонстрирует способность этих клеток не только ингибировать процесс отторжения и увеличивать срок жизни трансплантата, но и при определенных обстоятельствах индуцировать развитие нежелательных реакций [12–14].

Цель настоящей работы – проанализировать имеющийся в мире опыт применения ММСК при трансплантации почки в эксперименте и клинике для выявления условий их благоприятного использования и минимизации неблагоприятных воздействий на трансплантат и организм реципиента.

1. Изучение целесообразности применения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при трансплантации органов на доклиническом этапе

Как описывалось выше, ММСК принимают участие во многих физиологических процессах, в том числе в модуляции иммунного ответа и восстановлении поврежденных тканей. В настоящее время выявлены и описаны многочисленные механизмы их влияния на иммунный ответ, среди которых в наибольшей степени изученным и важным для трансплантологии является иммуномодулирующий потенциал ММСК.

1.1. Иммуногенность и иммуномодулирующие свойства мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток при взаимодействии с системами врожденного и адаптивного иммунитета

Способность ММСК не становиться мишенью для иммунного ответа организма реципиента является одной из ключевых особенностей, определяющих интерес к данной популяции клеток как потенциальному агенту влияния на иммунную систему. Причины низкой иммуноген-

ности ММСК остаются не до конца изученными. Полагают, что их способность «ускользать» от иммунного ответа связана со слабой экспрессией молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС – major histocompatibility complex) I класса, что позволяет им избегать распознавания натуральными киллерами (НК-клетки), и отсутствием у ММСК антигенов МНС II класса и костимуляторных молекул CD40, CD80 и CD86, что приводит к анергии Т-клеток [15].

Говоря о влиянии ММСК на систему врожденного иммунитета, следует отметить, что оно распространяется практически на всех ее участников [17–24]. Так, на модели гемолиза эритроцитов овец в присутствии ММСК было показано, что за счет продукции ими фактора Н подавляется активация системы комплемента за счет ингибирования конвертации C3 и C5 компонентов комплемента в их активные формы [16]. Кроме того, в клиническом испытании ММСК при РТПХ было показано, что они связывают малые количества иммуноглобулинов и не обладают экспрессией регуляторных белков комплемента MCP (CD46) и DAF (CD55), а также защищены от лизиса системой комплемента через экспрессию протектора (CD59) [17]. Влияние ММСК на нейтрофилы в настоящее время остается в меньшей степени изученным. Тем не менее, известно, что ММСК при сокультивировании их с нейтрофилами и добавлении в среду бактериального липополисахарида способствуют привлечению нейтрофилов в очаг воспаления, повышенной экспрессии у них рецепторов к хемокинам, а также усилению ответа на бактериальные агенты за счет повышенной продукции провоспалительных цитокинов (IL-8 и MIF) [18].

В условиях культуры человеческих клеток было показано, что ММСК ингибируют индуцированную IL-2 пролиферацию покоящихся НК-клеток, а также частично влияют на пролиферацию активированных НК-клеток. Также выявлено, что ММСК предотвращают индукцию эффекторных функций, таких как цитотоксическая активность и продуцирование цитокинов. Этот ингибирующий эффект связан с резким снижением регуляции экспрессии на поверхности клеток, активирующих НК-рецепторы NKp30, NKp44 и NKG2D. При этом ключевыми медиаторами индуцированного ММСК ингибирования НК клеток являются индоламин 2,3-диоксигеназа и простагландин E2 [19, 20]. IL-2-активированные НК-клетки также оказывают влияние на мезенхимальные клетки и способны эффективно лизи-

ровать не только аллогенные, но и аутологичные ММСК [21].

Особое внимание в научной литературе уделяется влиянию ММСК на дендритные клетки. Так, известно, что ММСК способны ингибировать дифференцировку моноцитов в дендритные клетки, но этот эффект обратим [22]. В присутствии ММСК значительно снижается экспрессия CD83 на дендритных клетках, что указывает на возвращение последних к незрелому состоянию [19, 22]. Также известно, что ММСК блокируют способность дендритных клеток возвращаться в лимфатические узлы и представлять антигены Т-лимфоцитам [23]. Влияние ММСК распространяется также и на макрофаги. В результате взаимодействия данных клеток наблюдается смещение баланса между популяциями макрофагов M1 и M2 в сторону фенотипа M2, способствующего ограничению воспалительного иммунного ответа и стимуляции репаративных процессов [24].

Не менее существенное влияние ММСК оказывают и на компоненты системы приобретенного иммунитета. В одной из первых экспериментальных работ, выполненных группой итальянских иммунологов, было показано, что ММСК существенно подавляют пролиферацию CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов за счет межклеточных взаимодействий и неспецифических митогенных стимулов, не вызывая апоптоза эффекторных клеток. Авторы показали *in vitro*, что пролиферация Т-клеток, активированных фитогемагглютинином или IL-2, значительно ($p = 0,0005$) и дозозависимо снижается при добавлении ММСК в культуру Т-клеток [25]. Позднее в других исследованиях, изучавших свойства ММСК, данные выводы были экстраполированы и на их предшественников – мононуклеарные клетки. Блокировка пролиферативного потенциала Т-клеток, как полагают исследователи, происходит за счет блокировки клеточного цикла на фазах G0/G1 [26–28]. Способность ММСК подавлять пролиферацию и дифференцировку клеток иммунной системы (Th1, Th2 и цитотоксических Т-лимфоцитов) реализуется преимущественно благодаря продукции иммунологически активных молекул, таких как индоламин 2, 3-диоксигеназа, простагландин E2 и трансформирующий фактор роста β [29]. Более того, было показано, что ММСК способны ингибировать активность различных субпопуляций Т-хелперов лимфоцитов (не только Th1, но и Th17) [30]. Дополнительным механизмом снижения иммунного ответа при применении аллоген-

ных ММСК является индукция ими образования Т-регуляторных клеток [31].

Менее изученным остается влияние ММСК на В-клетки. Известно, что в присутствии ММСК в культуре ингибируется дифференцировка В-лимфоцитов, однако не понятно, является ли это результатом прямого или опосредованного их воздействия на В-лимфоциты [32]. Недавно полученные результаты указывают на способность ММСК стимулировать регуляторную активность В-клеток [33]. ММСК напрямую подавляют дифференцировку лимфобластов в эффекторные В-клетки. Кроме того, при сокультивировании Т-клеток с ММСК последние опосредованно способствуют увеличению популяции регуляторных В-клеток, продуцирующих ИЛ-10, которые обладают противовоспалительной активностью [34].

Репаративный потенциал ММСК был также продемонстрирован в ряде доклинических работ, выполненных исследователями из разных центров. Известно [35], что ММСК в поврежденных тканях способны участвовать в их восстановлении. Изначально существовало мнение, что основной вклад в восстановление поврежденных тканей ММСК вносят за счет собственной трансдифференцировки и замещения погибших клеток [36]. В более поздних работах было показано, что ММСК реализуют свой регенераторный потенциал за счет выработки цитокинов, антиоксидантов и факторов роста, которые в свою очередь влияют на восстановительные процессы путем ограничения воспалительного и стрессового ответа, стимуляции неоангиогенеза [37, 38]. Кроме того, отмечен антиапоптотический эффект ММСК на фибробласты, подвергшиеся воздействию неблагоприятных условий, таких как гипоксия, ультрафиолетовое облучение и др. [37]. Ключевую роль, как показал ряд экспериментальных работ, в процессе регенерации поврежденных тканей под влиянием ММСК играет фактор роста эндотелия сосудов, выработка которого контролируется ИЛ-8 и регулируется внутриклеточным сигнальным путем PI3k-Akt (сигнальный путь, характерный для большинства клеток, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) и киназа АКТ) [39, 40].

1.2. Влияние мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток на иммунологическую толерантность

К настоящему времени выполнен ряд работ на экспериментальных моделях с целью изучить эффекты ММСК при трансплантации солидных органов. В большинстве исследований внимание концентрировалось на способности данной популяции клеток увеличивать сроки функционирования трансплантата и снижать интенсивность отторжения. В ряде работ авторами предпринимались попытки выявить субстрат, за счет которого ММСК реализуют свой потенциал в организме реципиента. Эти исследования показали, что ММСК способны ослаблять реакцию отторжения пересаженного органа как путем снижения в тканях трансплантата соотношения провоспалительных Th-клеток, так и путем увеличения популяции Т-регуляторных клеток. Описанные работы были выполнены на моделях аллогенного отторжения пересаженного сердца, кожного лоскута и почки [14, 41–43]. В 2010 г. в исследовании итальянской группы ученых при моделировании пересадки почки на крысах была продемонстрирована возможность улучшения функции трансплантата почки (уровень креатинина и мочевины) и уменьшения повреждения канальцевого аппарата [44].

Определение оптимального времени введения ММСК реципиенту для модуляции иммунного ответа и выявления взаимосвязи с возникновением противо-/провоспалительных эффектов в организме реципиента являлось одним из ключевых направлений в завершившихся экспериментах. Продemonстрировано, что инфузия клеток, аутологичных реципиенту, проводимая до трансплантации, сопровождается значительным, статистически значимым увеличением срока функционирования пересаженной почки ($p < 0,05$) [45]. Клетки, введенные до трансплантации органа, преимущественно локализовались в лимфоидных органах и способствовали значительному, статистически значимому по сравнению с контрольной группой увеличению ($p < 0,05$) популяции Т-регуляторных клеток. В противоположность этому при введении ММСК после трансплантации они локализовались преимущественно в почечном трансплантате, где стимулировали миграцию нейтрофилов и накопление С3-комплемента с последующим развитием дисфункции органа. Данные факты во многом стали подтверждением того, что ММСК изменяют соотношение между регуляторными и эффекторными клетками ($CD4^+$ и $CD8^+$ лимфоцитами) в сторону первых. В дополнение к этому Ge et al. показали, что именно Т-регуляторные клетки ($CD4^+$

CD25⁺ FOXP3) являются необходимым элементом индукции иммунологической толерантности при трансплантации почки, причем увеличение популяции Т-регуляторных клеток происходит под действием индоламин 2,3-диоксигеназы, вырабатываемой ММСК [46]. Кроме того, в одной из работ Н.А. Онищенко и соавт. было продемонстрировано, что аутологичные ММСК костного мозга в концентрации $0,3-0,5 \times 10^6$ клеток на 1 кг массы тела реципиента при однократном введении способны оказать защитное десенсибилизирующее действие на ткань пересаженной почки, находящейся в состоянии децентрализации, и пролонгировать сроки нормального функционирования трансплантата без признаков выраженной деструкции. В то же время при тех же условиях высокие дозы ММСК ($3,0-5,0 \times 10^6$ клеток на 1 кг массы тела) приводят, напротив, к ускоренному, начиная с 3-го мес наблюдения, развитию клинических (протеинурия, снижение диуреза) и гистологических (очаговая клеточная инфильтрация, скопление белковых масс в просвете клубочков и канальцев) симптомов хронической трансплантационной нефропатии [47].

Приведенные выше доклинические данные о позитивных эффектах ММСК вселяют надежду на возможность экстраполяции результатов, полученных в эксперименте, на людей с трансплантированными органами после проведения контролируемых клинических испытаний. Однако включение ММСК в стандарты оказания медицинской помощи реципиентам осложняется рядом факторов, учет которых невозможен в экспериментальных работах; среди них – существенное изменение иммунного статуса реципиентов под воздействием ИСТ и различие воспалительных реакций у животных и людей [48].

2. Опыт применения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в клинической практике

Клиническое использование иммуномодулирующего и регенераторного действия ММСК в терапии различных заболеваний на сегодняшний день остается перспективным. Опубликован ряд работ об успешном применении ММСК при таких хронических воспалительных заболеваниях, как болезнь Крона, неспецифический язвенный колит [49] и сахарный диабет [50], а также РТПХ, возникшей после аллотрансплантации костного мозга [51]. Более того, регуляторные государственные органы Европы и Северной Америки уже одобрили применение препаратов

на основе ММСК КМ для лечения ряда заболеваний (РТПХ, неспецифический язвенный колит) [52, 53].

2.1. Благоприятное влияние мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток на функцию трансплантата

К настоящему времени уже завершены [54, 55] или проводятся [56] несколько исследований по применению аутологичных ММСК КМ у пациентов, перенесших аллотрансплантацию почки. Основными задачами этих исследований являются достижение толерантности к пересаженному органу в организме реципиента, улучшение выживаемости трансплантата, минимизация иммуносупрессивной терапии [55].

Пилотным клиническим исследованием по безопасности и целесообразности терапии аутологичными реципиенту ММСК при трансплантации почки стала работа, выполненная Perico et al. [54]. Двум пациентам на 7-е сут после операции были проведены внутривенные инфузии ММСК в дозе $1,7 \times 10^6$ и $2,0 \times 10^6$ клеток/кг массы тела. Дополнительно в качестве индукционной ИСТ был использован базиликсимаб (20 мг внутривенно перед и на 4-е сут после операции). У обоих пациентов в периферической крови наблюдалось увеличение популяции регуляторных Т-клеток (CD4⁺ CD25⁺⁺ FOXP3⁺ CD127⁻) до значений, наблюдавшихся перед операцией, на фоне снижения числа провоспалительных Т-клеток (CD8⁺ CD45RO⁺). Несмотря на наличие указанных выше лабораторных признаков повышения толерогенного статуса, у обоих пациентов с 7-х по 14-е сут наблюдалась транзиторная острая почечная недостаточность. Позднее авторы, возвращаясь к проведению опытов на мышах, показали, что, вероятно, привлечение ММСК в пересаженную почку и усиление повреждения с развитием ее дисфункции было вызвано тем, что клетки попадали в организм на фоне воспалительной реакции, которая в раннем послеоперационном периоде явилась следствием ишемического и реперфузионного повреждения трансплантата [45]. Таким образом, авторами было высказано предположение о целесообразности введения ММСК непосредственно перед реперфузией донорской почки. Эффективность такого подхода была подтверждена Perico et al. на втором этапе исследования [57]. Двум пациентам, получавшим в качестве индукционной ИСТ кроличий анти-тимоцитарный глобулин в низких дозах (0,5 мг/кг в течение 6 сут, начиная с предоперационных

суток), инфузия ММСК проводилась за сутки до трансплантации почки. Ни у одного из этих пациентов в послеоперационном периоде не отмечено дисфункции трансплантата. Как показал мониторинг иммунного статуса, у этих пациентов было также отмечено увеличение числа регуляторных и снижение провоспалительных Т-клеток в периферической крови.

Спустя 5 лет после завершения второго этапа исследования авторами были представлены результаты долгосрочного наблюдения (5–7 лет) пациентов в группах лечения [58]. Дополнительно были подобраны пациенты для включения в группу контроля ($n = 12$). Пациенты контрольной группы в качестве индукционной ИСТ получали базиликсимаб (20 мг внутривенно перед и на 4-е сут после операции) или кроличий антигитимотицитарный глобулин (0,5 мг/кг в течение 6 сут, начиная с предоперационных суток). В качестве базисной ИСТ у всех пациентов использовались низкие дозы циклоспорина А и микофенолата мофетила. Каждые 6 мес реципиентам проводили оценку клинического и иммунологического статуса. У всех наблюдавшихся отмечалась стабильная функция трансплантата на протяжении всего периода анализа. По отношению к группе сравнения у пациентов, получавших ММСК, отмечалась значительно меньшая, статистически значимая динамика снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ($p < 0,05$). У 3 пациентов группы ММСК из 4 отмечался значительно более низкий, статистически значимый уровень $CD8^+$ Т-клеток памяти по сравнению с базальными значениями ($p < 0,05$). Помимо отмеченных позитивных эффектов ММСК на функцию трансплантата и выработку иммунологической толерантности важным итогом данного наблюдения стала демонстрация долгосрочной сопоставимости профилей безопасности основной и контрольной групп.

Во многом схожие результаты были получены в пилотном исследовании, проводимом группой ученых в Индии в 2015 г. [59]. Было показано, что внутривенное введение аутологичных ММСК пациентам после пересадки почки оказывает положительное влияние на выработку толерантности организма к трансплантату. В данной работе ММСК ($0,2\text{--}0,3 \times 10^6$ клеток/кг первым 2 пациентам и $2,1\text{--}2,8 \times 10^6$ клеток/кг 3-му и 4-му пациентам) вводили реципиентам за сутки до и спустя 30 сут после операции. В качестве основной ИСТ терапии пациенты получали такролимус (до достижения концентрации в

крови 4–8 нг/мл), микофенолата мофетил (1 мг, 1 раз в сут) и глюкокортикостероиды (ГКС) (до 5 мг в сут). В качестве дополнительной индукционной терапии вводили кроличий антигитимотицитарный глобулин (1 мг/кг в течение 3 сут, начиная с предоперационных суток). У всех пациентов из основной группы отмечалась удовлетворительная функция трансплантата и отсутствие гистологических отклонений в биоптатах, взятых через 1 и 3 мес после операции. По сравнению с группой контроля у пациентов, дополнительно получавших терапию ММСК, был отмечен статистически значимо более высокий уровень Т-регуляторных клеток ($p = 0,04$). Другим интересным наблюдением исследователей стало то, что у пациентов основной группы также увеличивалось число $CD4$ Т-клеток, однако увеличение данной популяции клеток не сопровождалось увеличением их пролиферативного потенциала и не было пропорционально увеличению числа регуляторных клеток, то есть клинически был подтвержден эффект иммуномодуляции и развития трансплантационной толерантности.

В одном из наиболее крупных исследований, завершившихся к сегодняшнему дню, включавшем 159 пациентов, перенесших родственную трансплантацию почки, была предпринята попытка уменьшить объем получаемой ИСТ на фоне введения ММСК [60]. Были сформированы три группы пациентов. Реципиентам первой (I) группы ($n = 53$) вводили аутологичные ММСК ($1\text{--}2 \times 10^6$ клеток/кг) перед трансплантацией и на 14-е сут после операции наряду со стандартной терапией ингибиторами кальциневрина (такролимус 0,12 мг/кг). Во второй (II) группе пациенты ($n = 52$) получали ММСК в том же режиме, но в комбинации со сниженной на 20% дозой ингибитора кальциневрина. В качестве контроля были использованы результаты наблюдения пациентов ($n = 51$), получавших индукционную терапию антителами к рецептору IL-2 (20 мг через 2 ч после операции и на 4-е сут) и ингибиторы кальциневрина в стандартных дозах (такролимус 0,12 мг/кг) без дополнительного введения ММСК – КМ. Иммуносупрессия во всех группах включала также терапию ГКС и микофенолата мофетилем в качестве поддерживающей терапии. Несмотря на то, что выживаемость пациентов и трансплантатов в течение 2 лет не различалась, выявлено, что в I и II группах развитие подтвержденного биопсией отторжения трансплантата отмечалось статистически значимо ($p < 0,05$) реже по сравнению с группой контроля. Кроме того, на

фоне введения аутологичных ММСК статистически значимо ($p < 0,05$) быстрее восстанавливалась функция трансплантата. В течение первого года после операции у реципиентов основных групп отмечено существенное, статистически значимое ($p = 0,05$) снижение частоты возникновения оппортунистических инфекций по сравнению с результатами у пациентов, получавшими стандартную иммуносупрессию. Помимо применения ММСК, возможным объяснением снижения инфекционных осложнений может быть и то, что большинство пациентов в данном исследовании имели отрицательный серологический статус в отношении цитомегаловирусной инфекции. К сожалению, протоколом данного исследования не предусматривался иммунологический мониторинг, в связи с чем трудно судить о том, каким образом были реализованы описанные положительные эффекты.

Таким образом, введение аутологичных ММСК костномозгового происхождения непосредственно перед трансплантацией почки может быть рекомендовано для улучшения функции трансплантата, индукции толерантности и снижения дозы иммуносупрессоров, что может существенно улучшить результаты лечения пациентов с хронической почечной недостаточностью.

В недавнее время были опубликованы результаты исследований, в которых изучалась возможность использования аллогенных (донору и реципиенту) ММСК у пациентов после трансплантации почки [61, 62]. Группа ученых из Китая в своем рандомизированном исследовании использовала алло-ММСК полученные из пуповины (2×10^6 клеток/кг инфузионно через периферическую вену перед трансплантацией и 5×10^6 клеток через почечную артерию во время операции) в качестве дополнения к индукционной ИСТ [61]. Пациенты исследуемой (21) и контрольной (21) групп получали в качестве индукционной ИСТ антигитотимитарный глобулин (50 мг/сут) и метилпреднизолон (500 мг/сут) в течение 3 послеоперационных суток. Базисная ИСТ включала в себя микофенолата мофетил (1-1,5 г/сут), такролимус или циклоспорин (со 2-4-х сут по 0,1-0,15 мг/кг/сут и 6-8 мг/кг/сут соответственно) и метилпреднизолон, доза которого снижалась на 5 мг/сут каждую неделю начиная с 4-х сут (с 30 мг/сут до 10-15 мг/сут). Пациенты основной и контрольной групп показали сопоставимые результаты оценки основных конечных точек исследования, таких как выживаемость трансплантата ($p = 0,97$) и реципиента ($p = 0,15$), часто-

та развития отсроченной функции трансплантата ($p = 0,15$) и острого отторжения ($p = 0,63$), а также СКФ ($p = 0,88$) (сопоставления во всех случаях статистически не значимы, $p > 0,05$). Хотя исследование в силу недостаточно большой выборки и режима введения ММСК (однократная системная инфузия) не продемонстрировало клинического превосходства добавления клеточной терапии к стандартной схеме лечения, было показано, что использование аллогенных ММСК пуповины в качестве индукционной терапии допустимо и безопасно.

Позднее другой группой исследователей была предпринята попытка изучения безопасности и переносимости использования однократной инфузии аллогенных ММСК КМ в качестве дополнения к стандартной ИСТ [62]. Клетки вводили на 3-и (± 2) сут после выполнения трансплантации почки ($1,5-3 \times 10^6$ клеток/кг). Схема ИСТ у пациентов основной (10) и контрольной (10) групп включала такролимус, микофенолата мофетил и с 0-х по 4-е сут ГКС совместно с антителами к рецепторам IL-2 (дозы препаратов ИСТ не были указаны при публикации результатов).

Оценивая влияние ММСК на функционирование трансплантата, исследователи отметили, что на 7-е послеоперационные сутки СКФ была существенно, статистически значимо выше в основной группе ($p < 0,05$). Также было показано, что применение ММСК ассоциировано со значительным, статистически значимым увеличением популяции $CD4^+$ T-регуляторных клеток ($p < 0,05$) при отсутствии статистически значимых различий в численности популяций В-клеток. В группе применения ММСК частота развития оппортунистических инфекций и эпизодов острого отторжения были сопоставимы ($p > 0,05$). Подводя итог данной работы, авторы отметили, что несмотря на наличие превосходства по ряду клинических и лабораторных параметров, а также сопоставимости профиля безопасности, для дальнейшего внедрения этой технологии в клиническую практику необходимы более масштабные исследования с изучением различных режимов дозирования и введения ММСК. Подобные работы выполняются в настоящее время независимыми группами ученых.

2.2. Дозирование и способы введения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток

До настоящего времени в завершенных опубликованных работах дозы и кратность введения ММСК определялись эмпирически. Однако для

широкомасштабного внедрения данного метода терапии в клиническую практику понимание оптимальной дозы и схемы использования ММСК являются определяющими. В исследованиях по применению ММСК при трансплантации почки использовались дозы $0,5 \times 10^6 - 5 \times 10^6$ клеток на 1 кг массы тела реципиента [54–62], в то же время для лечения других патологических синдромов и заболеваний, в том числе РТПХ, допускалось применение более высоких доз (до 9×10^6 клеток на 1 кг массы тела) [63, 64]. Внутривенный путь введения клеток показал себя достаточно эффективным и безопасным для пациента, в том числе и при трансплантации почки. Дополнительно была продемонстрирована возможность введения клеток непосредственно в трансплантат или под его капсулу, что способствовало большей локализации клеток в трансплантате и предотвращало их задержку в легких [65].

2.3. Взаимодействие мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток с препаратами для иммуносупрессивной терапии

Немаловажным вопросом, возникающим при обсуждении клинического потенциала данного метода терапии, является взаимодействие ММСК с иммуносупрессивной терапией. Недостаточная изученность данного метода лечения в настоящее время не позволяет проводить исследования на пациентах, полностью исключив ИСТ. В связи с этим важно понимать, каким образом будет влиять применение данных средств на процесс отторжения трансплантата. Завершенные работы позволяют в значительной мере раскрыть потенциал данных взаимодействий. Так, Buron et al. на смешанной культуре лимфоцитов продемонстрировали усиление иммуномодулирующего эффекта ММСК в присутствии циклоспорина А, такролимуса, ингибитора mTOR и отсутствие влияния на добавление в среду дексаметазона [66]. В дополнение к этим данным другой группой ученых было показано, что преинкубация ММСК с ингибиторами кальциневрина повышает их иммунорегуляторный потенциал в отношении пролиферативной активности мононуклеаров периферической крови [67]. С другой стороны, помимо позитивного влияния терапии ММСК на различные субпопуляции Т-лимфоцитов, усиление активности Т-регуляторных клеток также оказывает свое влияние на конечные результаты терапии [68]. При изучении взаимодействий ИСТ с ММСК в ряде работ на животных также было показано увеличение срока жизни транспланта-

та при совместном использовании ММСК как с микофенолата мофетилом, так и с ингибиторами mTOR [69, 70].

2.4. Безопасность применения мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток

На начальных этапах внедрения каких-либо средств терапии одним из первых встает вопрос безопасности их применения. Вне зависимости от того, какой тип ИСТ применяется, все пациенты после аллотрансплантации почки имеют повышенный риск возникновения оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований [71, 72]. Дополнительно возникающими рисками при использовании ММСК являются такие осложнения, как токсичность вводимых клеток и их иммуногенность [73]. К настоящему времени в клинических исследованиях не было отмечено ни одного случая непосредственного токсического эффекта ММСК и возникновения злокачественных новообразований. Однако многие завершенные исследования не имели большого периода наблюдения для детальной оценки частоты отдаленных осложнений. Говоря о частоте оппортунистических инфекций, следует отметить, что в настоящее время имеются противоречивые данные о влиянии ММСК на риск их возникновения [55, 59]. Так, в исследовании Tan et al. было показано значительное снижение частоты инфекционных осложнений. Другие авторы сообщают о возможном увеличении числа таких осложнений, связанных с введением аутологичных ММСК. Длительное (5–7 лет) наблюдение за группой из 4 пациентов после трансплантации почки, у которых в качестве дополнительного метода иммуносупрессии использовались ММСК, показало отсутствие увеличения числа инфекционных осложнений или злокачественных новообразований по сравнению с контролем [58]. Опыт применения ММСК при других патологиях (таких, как РТПХ) после аллотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток костного мозга также говорит о тенденции к увеличению числа инфекционных осложнений [74, 75]. Все эти наблюдения подчеркивают необходимость тщательного мониторингирования возникающих нежелательных реакций и требуют разработки соответствующих протоколов безопасной терапии пациентов при введении ММСК.

Заключение

Приведенные данные наглядно демонстрируют пройденный за кратчайший срок эволюционный путь внедрения использования мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток у пациентов, перенесших трансплантацию почки. Достигнутые результаты позволяют говорить об их высоком терапевтическом потенциале. Путь клинических испытаний, на который встал данный вид терапии, неминуемо должен прийти к проведению крупных многоцентровых исследований с твердыми конечными точками – такими, как выживаемость трансплантата, смертность пациентов, частота эпизодов острых отторжений. Немаловажным будет являться и длительность

периода, на протяжении которого будут отслеживаться данные результаты, так как имеющиеся в настоящее время препараты иммуносупрессивной терапии уже накопили продолжительный позитивный опыт применения.

В ближайшей перспективе, с точки зрения практического внедрения, важным будет выявить влияние различных режимов дозирования и времени введения на процесс отторжения пересаженного органа, а также долгосрочно оценить влияние добавления в комплекс терапии мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток на качество жизни реципиентов. Именно эти аспекты применения данного метода клеточной терапии вызывают наибольшее число вопросов.

Литература

1. Liyanage T., Ninomiya T., Jha V., et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet*. 2015;385(9981):1975–1982. PMID:25777665 DOI:10.1016/S0140-6736(14)61601-9
2. Webster A.C., Nagler E.V., Morton R.L., Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238–1252. PMID:27887750 DOI:10.1016/S0140-6736(16)32064-5
3. Готье С.В. (ред.) Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов. М.: Триада, 2011. 472с.
4. Bamouid J., Staack O., Halleck F., et al. The need for minimization strategies: current problems of immunosuppression. *Transplant. Int.* 2015;28(8):891–900. PMID:25752992 DOI:10.1111/tri.12553
5. Casiraghi F., Perico N., Remuzzi G. Mesenchymal stromal cells for tolerance induction in organ transplantation. *Hum. Immunol.* 2018;79(5):304–313. PMID:29288697 DOI:10.1016/j.humimm.2017.12.008
6. Friedenstein A.J., Chailakhjan R.K., Lalykina K.S. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Proliferation*. 1970;3(4):393–403. PMID:5523063
7. Orkin S.H., Zon L.I. Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. *Cell*. 2008;132(4):631–644. PMID:18295580 DOI:10.1016/j.cell.2008.01.025
8. Appelbaum F.R. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(15):1472–1475. PMID:17928594 DOI:10.1056/NEJMp078166
9. Dominici M.L., Le Blanc K., Mueller I., et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315–317. PMID:16923606 DOI:10.1080/14653240600855905
10. Friedenstein A.J., Piatetzky-Shapiro I.I., Petrakova K.V. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 1966;16(3):381–390. PMID:5336210
11. Le Blanc K., Rasmusson I., Sundberg B., et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet*. 2004;363(9419):1439–1441.
12. Casiraghi F., Perico N., Remuzzi G. Mesenchymal stromal cells to promote solid organ transplantation tolerance. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2013;18(1):51–58. PMID:23254705 DOI:10.1097/MOT.0b013e32835c5016
13. Reinders M.E., De Fijter J.W., Zandvliet M.L., Rabelink T.J. Mesenchymal stromal cells to improve solid organ transplant outcome: lessons from the initial clinical trials. In: Orlando G., Remuzzi G., Williams D.F. (eds.) *Kidney Transplantation, Bioengineering, and Regeneration: Kidney Transplantation in the Regenerative Medicine Era*. Elsevier Science, 2017: 319–331.
14. Casiraghi F., Azzollini N., Cassis P., et al. Pretransplant infusion of mesenchymal stem cells prolongs the survival of a semiallogeneic heart transplant through the generation of regulatory T cells. *J. Immunol.* 2008;181(6):3933–3946. PMID:18768848 DOI:10.4049/jimmunol.181.6.3933
15. Ryan J.M., Barry F.P., Murphy J.M., Mahon B.P. Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection. *J. Inflamm.* 2005;2(1):8. PMID:16045800 DOI:10.1186/1476-9255-2-8
16. Tu Z., Li Q., Bu H., Lin F. Mesenchymal stem cells inhibit complement activation by secreting factor H. *Stem. Cells Dev.* 2010;19(11):1803–1809. PMID:20163251 DOI:10.1089/scd.2009.0418
17. Moll G., Jitschin R., Von Bahr L., et al. Mesenchymal stromal cells engage complement and complement receptor bearing innate effector cells to modulate immune responses. *PLoS One*. 2011;6(7):e21703. PMID:21747949 DOI:10.1371/journal.pone.0021703
18. Brandau S., Jakob M., Hemeda H., et al. Tissue-resident mesenchymal stem cells attract peripheral blood neutrophils and enhance their inflammatory activity in response to microbial challenge. *J. Leukoc. Biol.* 2010;88(5):1005–1015. PMID:20682625 DOI:10.1189/jlb.0410207
19. Nauta A.J., Kruijselbrink A.B., Lurvink E., et al. Mesenchymal stem cells inhibit generation and function

- of both CD34⁺-derived and monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol.* 2006;177(4):2080–2087. PMID:16887966
20. Spaggiari G.M., Capobianco A., Abdelrazik H., et al. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2, 3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood.* 2008;111(3):1327–1333. PMID:17951526 DOI:10.1182/blood-2007-02-074997
21. Spaggiari G.M., Capobianco A., Becchetti S., et al. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. *Blood.* 2006;107(4):1484–1490. PMID:16239427 DOI:10.1182/blood-2005-07-2775
22. Rocher B.D., Mencilha A.L., Gomes B.E., Abdelhay E. Mesenchymal stromal cells impair the differentiation of CD14⁺ CD16⁺ CD64⁺ classical monocytes into CD14⁺ CD16⁺ CD64⁺ activate monocytes. *Cytotherapy.* 2012;14(1):12–25. PMID:21838603 DOI:10.3109/14653249.2011.594792
23. Chiesa S., Morbelli S., Morando S., et al. Mesenchymal stem cells impair in vivo T-cell priming by dendritic cells. *Proc. Nati. Acad. Sci. USA.* 2011;108(42):17384–17389. PMID:21960443 DOI:10.1073/pnas.1103650108
24. Kim J., Hematti P. Mesenchymal stem cell-educated macrophages: A novel type of alternatively activated macrophages. *Exp. Hematol.* 2009;37(12):1445–1453. PMID:19772890 DOI:10.1016/j.exphem.2009.09.004
25. Di Nicola M., Carlo-Stella C., Magni M., et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood.* 2002;99(10):3838–3843. PMID:11986244 DOI:10.1182/blood.V99.10.3838
26. William T.T., Pendleton J.D., Beyer W.M., et al. Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation. *Transplantation.* 2003;75(3):389–397. PMID:12589164 DOI:10.1097/01.TP.0000045055.63901.A9
27. Le Blanc K., Tammik L., Sundberg B., et al. Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility complex. *Scand. J. Immunol.* 2003;57(1):11–20. PMID:12542793 DOI:10.1046/j.1365-3083.2003.01176.x
28. Glennie S., Soeiro I., Dyson P.J., et al. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells. *Blood.* 2005;105(7):2821–2827. PMID:15591115 DOI:10.1182/blood-2004-09-3696
29. Duffy M.M., Ritter T., Ceredig R., Griffin M.D. Mesenchymal stem cell effects on T-cell effector pathways. *Stem Cell Res. Ther.* 2011;2(4):34. PMID:21861858 DOI:10.1186/scrt75
30. Ghannam S., Pène J., Moquet-Torcy G., et al. Mesenchymal stem cells inhibit human Th17 cell differentiation and function and induce a T regulatory cell phenotype. *J. Immunol.* 2010;185(1):302–312. PMID:20511548 DOI:10.4049/jimmunol.0902007
31. English K., Ryan J.M., Tobin L., et al. Cell contact, prostaglandin E2 and transforming growth factor beta 1 play non-redundant roles in human mesenchymal stem cell induction of CD4⁺ CD25⁺ Highforkhead box P3⁺ regulatory T cells. *Clin. Exp. Immunol.* 2009;156(1):149–160. PMID:19210524 DOI:10.1111/j.1365-2249.2009.03874.x
32. Tabera S., Pérez-Simón J.A., Díez-Campelo M., et al. The effect of mesenchymal stem cells on the viability, proliferation and differentiation of B-lymphocytes. *Haematologica.* 2008;93(9):1301–1309. PMID:18641017 DOI:10.3324/haematol.12857
33. Peng Y., Chen X., Liu Q., et al. Mesenchymal stromal cells infusions improve refractory chronic graft versus host disease through an increase of CD5⁺ regulatory B cells producing interleukin 10. *Leukemia.* 2015;29(3):636–646. PMID:25034146 DOI:10.1038/leu.2014.225
34. Franquesa M., Mensah F.K., Huizinga R., et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells abrogate plasmablast formation and induce regulatory B cells independently of T helper cells. *Stem Cells.* 2015;33(3):880–891. PMID:25376628 DOI:10.1002/stem.1881
35. Prockop D.J. Repair of tissues by adult stem/progenitor cells (MSCs): controversies, myths, and changing paradigms. *Mol. Ther.* 2009;17(6):939–946. PMID:19337235 DOI:10.1038/mt.2009.62
36. da Silva Meirelles L., Caplan A.I., Nardi N.B. In search of the in vivo identity of mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* 2008;26(9):2287–2299. PMID:18566331 DOI:10.1634/stemcells.2007-1122
37. Block G.J., Ohkouchi S., Fung F., et al. Multipotent stromal cells are activated to reduce apoptosis in part by upregulation and secretion of stanniocalcin-1. *Stem Cells.* 2009;27(3):670–681. PMID:19267325 DOI:10.1002/stem.20080742
38. Lee R.H., Pulin A.A., Seo M.J., et al. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6. *Cell Stem Cell.* 2009;5(1):54–63. PMID:19570514 DOI:10.1016/j.stem.2009.05.003
39. Jia X., Pan J., Li X., et al. Bone marrow mesenchymal stromal cells ameliorate angiogenesis and renal damage via promoting PI3k-Akt signaling pathway activation in vivo. *Cytotherapy.* 2016;18(7):838–845. PMID:27210720 DOI:10.1016/j.jcyt.2016.03.000
40. Hou Y., Ryu C.H., Jun J.A., et al. IL-8 enhances the angiogenic potential of human bone marrow mesenchymal stem cells by increasing vascular endothelial growth factor. *Cell Biology Int.* 2014;38(9):1050–1059. PMID:24797366 DOI:10.1002/cbin.10294
41. Bartholomew A., Sturgeon C., Siatskas M., et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp. Hematol.* 2002;30(1):42–48. PMID:11823036
42. Zhou H.P., Yi D.H., Yu S.Q., et al. Administration of donor-derived mesenchymal stem cells can prolong the survival of rat cardiac allograft. *Transplant Proc.* 2006;38(9):3046–3051. PMID:17112896 DOI:10.1016/j.transproceed.2006.10.002
43. Zhang W., Qin C., Zhou Z.M. Mesenchymal stem cells modulate immune responses combined with cyclosporine in a rat renal transplantation model. *Transplant. Proc.* 2007;39(10):3404–3408. PMID:18089393 DOI:10.1016/j.transproceed.2007.06.092
44. De Martino M., Zonta S., Rampino T., et al. Mesenchymal stem cells infusion prevents acute cellular rejection in rat kidney transplantation. *Transplant. Proc.* 2010;42(4):1331–1335. PMID:20534294 DOI:10.1016/j.transproceed.2010.03.079
45. Casiraghi F., Azzollini N., Todeschini M., et al. Localization of mesenchymal stromal cells dictates their immune or proinflammatory effects in kidney transplantation. *Am. J. Transplant.* 2012;12(9):2373–2383. PMID:22642544 DOI:10.1111/j.1600-6143.2012.04115.x
46. Ge W., Jiang J., Arp J., et al. Regulatory T-cell generation and

- kidney allograft tolerance induced by mesenchymal stem cells associated with indoleamine 2, 3-dioxygenase expression. *Transplantation*. 2010;90(12):1312–1320. PMID:21042238 DOI:10.1097/TP.0b013e3181fed001
47. Онищенко Н.А., Мещерин С.С., Ильинский И.М., Севастьянов В.И. Влияние мезенхимальных стволовых клеток костного мозга на развитие посттрансплантационных изменений в почке. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016;18(1):45–52. DOI:10.15825/1995-1191-2016-1-45-52
48. Seok J., Warren H.S., Cuenca A.G., et al. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013;110(9):3507–3512. PMID:23401516 DOI:10.1073/pnas.1222878110
49. Mao F., Tu Q., Wang L., et al. Mesenchymal stem cells and their therapeutic applications in inflammatory bowel disease. *Oncotarget*. 2017;8(23):38008–38021. PMID:28402942 DOI:10.18632/oncotarget.16682
50. Lu D., Chen B., Liang Z., et al. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011;92(1):26–36. PMID:21216483 DOI:10.1016/j.diabres.2010.12.010
51. Prasad V.K., Lucas K.G., Kleiner G.I., et al. Efficacy and safety of ex vivo cultured adult human mesenchymal stem cells (Prochymal™) in pediatric patients with severe refractory acute graft-versus-host disease in a compassionate use study. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011;17(4):534–541. PMID:20457269 DOI:10.1016/j.bbmt.2010.04.014
52. Griffin M.D., Elliman S.J., Cahill E., et al. Concise review: adult mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory diseases: how well are we joining the dots? *Stem. Cells*. 2013;31(10):2033–2041. PMID:23766124 DOI:10.1002/stem.1452
53. Verstockt B., Ferrante M., Vermeire S., Van Assche G. New treatment options for inflammatory bowel diseases. *J. Gastroenterol.* 2018;53(5):585–590. PMID:29556726 DOI:10.1007/s00535-018-1449-z
54. Perico N., Casiraghi F., Introna M., et al. Autologous mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: a pilot study of safety and clinical feasibility. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;6(2):412–422. PMID:20930086 DOI:10.2215/CJN.04950610
55. Reinders M.E., de Fijter J.W., Roelofs H., et al. 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;2(2):107–111. PMID:23349326 DOI:10.5966/sctm.2012-0114
56. Reinders M.E., Bank J.R., Dreyer G.J., et al. Autologous bone marrow derived mesenchymal stromal cell therapy in combination with everolimus to preserve renal structure and function in renal transplant recipients. *J. Transl. Med.* 2014;12(1):331. PMID:25491391 DOI:10.1186/s12967-014-0331-x
57. Perico N., Casiraghi F., Gotti E., et al. Mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: pretransplant infusion protects from graft dysfunction while fostering immunoregulation. *Transplant. Int.* 2013;26(9):867–878. PMID:23738760 DOI:10.1111/tri.12132
58. Perico N., Casiraghi F., Todeschini M., et al. Long-term Clinical and Immunological Profile of Kidney Transplant Patients given Mesenchymal Stromal Cell Immunotherapy. *Front. Immunol.* 2018;9:1359. PMID:29963053 DOI:10.3389/fimmu.2018.01359
59. Mudrabettu C., Kumar V., Rakha A., et al. Safety and efficacy of autologous mesenchymal stromal cells transplantation in patients undergoing living donor kidney transplantation: a pilot study. *Nephrology*. 2015;20(1):25–33. PMID:25230334 DOI:10.1111/nep.12338
60. Tan J., Wu W., Xu X., et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(11):1169–1177. PMID:22436957 DOI:10.1001/jama.2012.316
61. Sun Q., Huang Z., Han F., et al. Allogeneic mesenchymal stem cells as induction therapy are safe and feasible in renal allografts: pilot results of a multicenter randomized controlled trial. *J. Transl. Med.* 2018;16(1):52–62. PMID:29514693 DOI:10.1186/s12967-018-1422-x
62. Erpicum P., Weekers L., Detry O., et al. Infusion of third-party mesenchymal stromal cells after kidney transplantation: a phase I-II, open-label, clinical study. *Kidney Int.* 2018. pii:S0085-2538(18)30712-9. PMID:30528263 DOI:10.1016/j.kint.2018.08.046
63. Le Blanc K., Frasson F., Ball L., et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet*. 2008;371(9624):1579–1586. PMID:18468541 DOI:10.1016/S0140-6736(08)60690-X
64. Ball L.M., Bernardo M.E., Roelofs H., et al. Multiple infusions of mesenchymal stromal cells induce sustained remission in children with steroid-refractory, grade III–IV acute graft-versus-host disease. *Br. J. Haematol.* 2013;163(4):501–509. PMID:23992039 DOI:10.1111/bjh.12545
65. Reinders M.E., van Kooten C., Rabelink T.J., deFijter J.W. Mesenchymal stromal cell therapy for solid organ transplantation. *Transplantation*. 2018;102(1):35–43. PMID:28704335 DOI:10.1097/TP.0000000000001879
66. Buron F., Perrin H., Malcus C., et al. Human mesenchymal stem cells and immunosuppressive drug interactions in allogeneic responses: an in vitro study using human cells. *Transplant. Proc.* 2009;41(8):3347–3352. PMID:19857747 DOI:10.1016/j.transproceed.2009.08.030
67. Hoogduijn M.J., Crop M.J., Korevaar S.S., et al. Susceptibility of human mesenchymal stem cells to tacrolimus, mycophenolic acid, and rapamycin. *Transplantation*. 2008;86(9):1283–1291. PMID:19005411 DOI:10.1097/TP.0b013e31818aa536
68. Hajkova M., Hermankova B., Javorkova E., et al. Mesenchymal stem cells attenuate the adverse effects of immunosuppressive drugs on distinct T cell subpopulations. *Stem Cell Rev. Rep.* 2017;13(1):104–115. PMID:27866327 DOI:10.1007/s12015-016-9703-3
69. Popp F.C., Eggenhofer E., Renner P., et al. Mesenchymal stem cells can induce long-term acceptance of solid organ allografts in synergy with low-dose mycophenolate. *Transplant. Immunol.* 2008;20(1–2):55–60. PMID:18762258 DOI:10.1016/j.trim.2008.08.004
70. Eggenhofer E., Renner P., Soeder Y., et al. Features of synergism between mesenchymal stem cells and immunosuppressive drugs in a murine heart transplantation model. *Transplant. Immunol.* 2011;25(2–3):141–147. PMID:21704160 DOI:10.1016/j.trim.2011.06.002
71. Fulginiti V.A., Scribner R., Groth C.G., et al. Infections in recipients of liver homografts. *N. Engl. J. Med.* 1968;279(12):619–626. PMID:4299208
72. Vajdic C.M., van Leeuwen M.T. Cancer incidence and risk factors after solid

organ transplantation. *Int. J. Cancer*. 2009;125(8):1747–1754. PMID:19444916 DOI:10.1002/ijc.24439

73. Casiraghi F., Remuzzi G., Abbate M., Perico N. Multipotent mesenchymal stromal cell therapy and risk of malignancies. *Stem Cell Rev. Rep.* 2013;9(1):65–79. PMID:22237468 DOI:10.1007/s12015-

011-9345-4

74. Von Bahr L., Batsis I., Moll G., et al. Analysis of tissues following mesenchymal stromal cell therapy in humans indicates limited long-term engraftment and no ectopic tissue formation. *Stem Cells. Exp Morphol.* 2012;30(7):1575–1578. PMID:22553154 DOI:10.1002/stem.1118

75. Moermans C., Lechanteur C., Baudoux E., et al. Impact of cotransplantation of mesenchymal stem cells on lung function after unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following non-myeloablative conditioning. *Transplantation.* 2014;98(3):348–353. PMID:24717223 DOI:10.1097/TP.0000000000000068

References

1. Liyanage T., Ninomiya T., Jha V., et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet.* 2015;385(9981):1975–1982. PMID:25777665 DOI:10.1016/S0140-6736(14)61601-9
2. Webster A.C., Nagler E.V., Morton R.L., Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238–1252. PMID:27887750 DOI:10.1016/S0140-6736(16)32064-5
3. Gautier S.V., ed. *Immunosuppression during solid organ transplantation*. Moscow: Triada Publ., 2011. 472 p. (In Russian).
4. Bamoulid J., Staeck O., Halleck F., et al. The need for minimization strategies: current problems of immunosuppression. *Transplant Int.* 2015;28(8):891–900. PMID:25752992 DOI:10.1111/tri.12553
5. Casiraghi F., Perico N., Remuzzi G. Mesenchymal stromal cells for tolerance induction in organ transplantation. *Hum Immunol.* 2018;79(5):304–313. PMID:29288697 DOI:10.1016/j.humimm.2017.12.008
6. Friedenstein A.J., Chailakhjan R.K., Lalykina K.S. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. *Cell Proliferation.* 1970;3(4):393–403. PMID:5523063
7. Orkin S.H., Zon L.I. Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. *Cell.* 2008;132(4):631–644. PMID:18295580 DOI:10.1016/j.cell.2008.01.025
8. Appelbaum F.R. Hematopoietic-cell transplantation at 50. *N Engl J Med.* 2007;357(15):1472–1475. PMID:17928594 DOI:10.1056/NEJMp078166
9. Dominici M.L., Le Blanc K., Mueller I., et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytothe-*

- rapy.* 2006;8(4):315–317 PMID:16923606 DOI:10.1080/14653240600855905
10. Friedenstein A.J., Piatetzky-Shapiro I.L., Petrakova K.V. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. *J Embryol Exp Morphol.* 1966;16(3):381–390. PMID:5336210
11. Le Blanc K., Rasmusson I., Sundberg B., et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet.* 2004;363(9419):1439–1441.
12. Casiraghi F., Perico N., Remuzzi G. Mesenchymal stromal cells to promote solid organ transplantation tolerance. *Curr Opin Organ Transplant.* 2013;18(1):51–58. PMID:23254705 DOI:10.1097/MOT.0b013e32835c5016
13. Reinders M.E., De Fijter J.W., Zandvliet M.L., Rabelink T.J. Mesenchymal stromal cells to improve solid organ transplant outcome: lessons from the initial clinical trials. In: Orlando G., Remuzzi G., Williams D.F., eds. *Kidney Transplantation, Bioengineering, and Regeneration: Kidney Transplantation in the Regenerative Medicine Era*. Elsevier Science, 2017. 319–331.
14. Casiraghi F., Azzollini N., Cassis P., et al. Pretransplant infusion of mesenchymal stem cells prolongs the survival of a semiallogeneic heart transplant through the generation of regulatory T cells. *J Immunol.* 2008;181(6):3933–3946. PMID:18768848 DOI:10.4049/jimmunol.181.6.3933
15. Ryan J.M., Barry F.P., Murphy J.M., Mahon B.P. Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection. *J Inflamm.* 2005;2(1):8. PMID:16045800 DOI:10.1186/1476-9255-2-8
16. Tu Z., Li Q., Bu H., Lin F. Mesenchymal stem cells inhibit complement activation by secreting factor H. *Stem Cells Dev.* 2010;19(11):1803–1809. PMID:20163251 DOI:10.1089/scd.2009.0418

17. Moll G., Jitschin R., Von Bahr L., et al. Mesenchymal stromal cells engage complement and complement receptor bearing innate effector cells to modulate immune responses. *PLoS One.* 2011;6(7):e21703. PMID:21747949 DOI:10.1371/journal.pone.0021703
18. Brandau S., Jakob M., Hemeda H., et al. Tissue-resident mesenchymal stem cells attract peripheral blood neutrophils and enhance their inflammatory activity in response to microbial challenge. *J Leukoc Biol.* 2010;88(5):1005–1015. PMID:20682625 DOI:10.1189/jlb.0410207
19. Nauta A.J., Kruisselbrink A.B., Lurvink E., et al. Mesenchymal stem cells inhibit generation and function of both CD34⁺-derived and monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol.* 2006;177(4):2080–2087. PMID:16887966
20. Spaggiari G.M., Capobianco A., Abdelrazik H., et al. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2, 3-dioxygenase and prostaglandin E2. *Blood.* 2008;111(3):1327–1333. PMID:17951526 DOI:10.1182/blood-2007-02-074997
21. Spaggiari G.M., Capobianco A., Becchetti S., et al. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. *Blood.* 2006;107(4):1484–1490. PMID:16239427 DOI:10.1182/blood-2005-07-2775
22. Rocher B.D., Mencalha A.L., Gomes B.E., Abdelhay E. Mesenchymal stromal cells impair the differentiation of CD14⁺⁺ CD16⁻ CD64⁺ classical monocytes into CD14⁺⁺ CD16⁺ CD64⁺⁺ activate monocytes. *Cytotherapy.* 2012;14(1):12–25. PMID:21838603 DOI:10.3109/14653249.2011.594792
23. Chiesa S., Morbelli S., Morando S., et

- al. Mesenchymal stem cells impair in vivo T-cell priming by dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(42):17384–17389. PMID:21960443 DOI:10.1073/pnas.1103650108
24. Kim J., Hematti P. Mesenchymal stem cell-educated macrophages: A novel type of alternatively activated macrophages. *Exp Hematol*. 2009;37(12):1445–1453. PMID:19772890 DOI:10.1016/j.exphem.2009.09.004
25. Di Nicola M., Carlo-Stella C., Magni M., et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood*. 2002;99(10):3838–3843. PMID:11986244 DOI:10.1182/blood.V99.10.3838
26. William T.T., Pendleton J.D., Beyer W.M., et al. Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation. *Transplantation*. 2003;75(3):389–397. PMID:12589164 DOI:10.1097/01.TP.0000045055.63901.A9
27. Le Blanc K., Tammik L., Sundberg B., et al. Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility complex. *Scand J Immunol*. 2003;57(1):11–20. PMID:12542793 DOI:10.1046/j.1365-3083.2003.01176.x
28. Glennie S., Soeiro I., Dyson P.J., et al. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells. *Blood*. 2005;105(7):2821–2827. PMID:15591115 DOI:10.1182/blood-2004-09-3696
29. Duffy M.M., Ritter T., Ceredig R., Griffin M.D. Mesenchymal stem cell effects on T-cell effector pathways. *Stem Cell Res Ther*. 2011;2(4):34. PMID:21861858 DOI:10.1186/scrt75
30. Ghannam S., Pène J., Moquet-Torcy G., et al. Mesenchymal stem cells inhibit human Th17 cell differentiation and function and induce a T regulatory cell phenotype. *J Immunol*. 2010;185(1):302–312. PMID:20511548 DOI:10.4049/jimmunol.0902007
31. English K., Ryan J.M., Tobin L., et al. Cell contact, prostaglandin E2 and transforming growth factor beta 1 play non-redundant roles in human mesenchymal stem cell induction of CD4⁺ CD25^{High} forkhead box P3⁺ regulatory T cells. *Clin Exp Immunol*. 2009;156(1):149–160. PMID:19210524 DOI:10.1111/j.1365-2249.2009.03874.x
32. Tabera S., Pérez-Simón J.A., Díez-Campelo M., et al. The effect of mesenchymal stem cells on the viability, proliferation and differentiation of B-lymphocytes. *Haematologica*. 2008;93(9):1301–1309. PMID:18641017 DOI:10.3324/haematol.12857
33. Peng Y., Chen X., Liu Q., et al. Mesenchymal stromal cells infusions improve refractory chronic graft versus host disease through an increase of CD5 regulatory B cells producing interleukin 10. *Leukemia*. 2015;29(3):636–646. PMID:25034146 DOI:10.1038/leu.2014.225
34. Franquesa M., Mensah F.K., Huizinga R., et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells abrogate plasmablast formation and induce regulatory B cells independently of T helper cells. *Stem Cells*. 2015;33(3):880–891. PMID:25376628 DOI:10.1002/stem.1881
35. Prockop D.J. Repair of tissues by adult stem/progenitor cells (MSCs): controversies, myths, and changing paradigms. *Mol Ther*. 2009;17(6):939–946. PMID:19337235 DOI:10.1038/mt.2009.62
36. da Silva Meirelles L., Caplan A.I., Nardi N.B. In search of the in vivo identity of mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2008;26(9):2287–2299. PMID:18566331 DOI:10.1634/stemcells.2007-1122
37. Block G.J., Ohkouchi S., Fung F., et al. Multipotent stromal cells are activated to reduce apoptosis in part by upregulation and secretion of stanniocalcin-1. *Stem Cells*. 2009;27(3):670–681. PMID:19267325 DOI:10.1002/stem.20080742
38. Lee R.H., Pulin A.A., Seo M.J., et al. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6. *Cell Stem Cell*. 2009;5(1):54–63. PMID:19570514 DOI:10.1016/j.stem.2009.05.003
39. Jia X., Pan J., Li X., et al. Bone marrow mesenchymal stromal cells ameliorate angiogenesis and renal damage via promoting PI3k-Akt signaling pathway activation in vivo. *Cytotherapy*. 2016;18(7):838–845. PMID:27210720 DOI:10.1016/j.jcyt.2016.03.300
40. Hou Y., Ryu C.H., Jun J.A., et al. IL-8 enhances the angiogenic potential of human bone marrow mesenchymal stem cells by increasing vascular endothelial growth factor. *Cell Biology Int*. 2014;38(9):1050–1059. PMID:24797366 DOI:10.1002/cbin.10294
41. Bartholomew A., Sturgeon C., Siatskas M., et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol*. 2002;30(1):42–48. PMID:11823036
42. Zhou H.P., Yi D.H., Yu S.Q., et al. Administration of donor-derived mesenchymal stem cells can prolong the survival of rat cardiac allograft. *Transplant Proc*. 2006;38(9):3046–3051. PMID:17112896 DOI:10.1016/j.transproceed.2006.10.002
43. Zhang W., Qin C., Zhou Z.M. Mesenchymal stem cells modulate immune responses combined with cyclosporine in a rat renal transplantation model. *Transplant Proc*. 2007;39(10):3404–3408. PMID:18089393 DOI:10.1016/j.transproceed.2007.06.092
44. De Martino M., Zonta S., Rampino T., et al. Mesenchymal stem cells infusion prevents acute cellular rejection in rat kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42(4):1331–1335. PMID:20534294 DOI:10.1016/j.transproceed.2010.03.079
45. Casiraghi F., Azzollini N., Todeschini M., et al. Localization of mesenchymal stromal cells dictates their immune or proinflammatory effects in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12(9):2373–2383. PMID:22642544 DOI:10.1111/j.1600-6143.2012.04115.x
46. Ge W., Jiang J., Arp J., et al. Regulatory T-cell generation and kidney allograft tolerance induced by mesenchymal stem cells associated with indoleamine 2, 3-dioxygenase expression. *Transplantation*. 2010;90(12):1312–1320. PMID:21042238 DOI:10.1097/TP.0b013e3181fed001
47. Onishchenko N.A., Meshcherin S.S., Il'inskiy I.M., Sevast'yanov V.I. Influence of bone marrow MSCs on the development of posttransplant changes in kidneys. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2016;18(1):45–52. (In Russian). DOI:10.15825/1995-1191-2016-1-45-52
48. Seok J., Warren H.S., Cuenca A.G., et al. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(9):3507–3512. PMID:23401516 DOI:10.1073/pnas.1222878110
49. Mao F., Tu Q., Wang L., et al. Mesenchymal stem cells and their therapeutic applications in inflammatory bowel disease. *Oncotarget*. 2017;8(23):38008–38021. PMID:28402942 DOI:10.18632/oncotarget.16682
50. Lu D., Chen B., Liang Z., et al. Comparison of bone marrow mesenchymal

stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;92(1):26–36. PMID:21216483 DOI:10.1016/j.diabres.2010.12.010

51. Prasad V.K., Lucas K.G., Kleiner G.I., et al. Efficacy and safety of ex vivo cultured adult human mesenchymal stem cells (Prochymal™) in pediatric patients with severe refractory acute graft-versus-host disease in a compassionate use study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(4):534–541. PMID:20457269 DOI:10.1016/j.bbmt.2010.04.014

52. Griffin M.D., Elliman S.J., Cahill E., et al. Concise review: adult mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory diseases: how well are we joining the dots? *Stem Cells.* 2013;31(10):2033–2041. PMID:23766124 DOI:10.1002/stem.1452

53. Verstockt B., Ferrante M., Vermeire S., Van Assche G. New treatment options for inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol.* 2018;53(5):585–590. PMID:29556726 DOI:10.1007/s00535-018-1449-z

54. Perico N., Casiraghi F., Inrona M., et al. Autologous mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: a pilot study of safety and clinical feasibility. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(2):412–422. PMID:20930086 DOI:10.2215/CJN.04950610

55. Reinders M.E., de Fijter J.W., Roelofs H., et al. 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;2(2):107–111. PMID:23349326 DOI:10.5966/sctm.2012-0114

56. Reinders M.E., Bank J.R., Dreyer G.J., et al. Autologous bone marrow derived mesenchymal stromal cell therapy in combination with everolimus to preserve renal structure and function in renal transplant recipients. *J Transl Med.* 2014;12(1):331. PMID:25491391 DOI:10.1186/s12967-014-0331-x

57. Perico N., Casiraghi F., Gotti E., et al. Mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: pretransplant infusion protects from graft dysfunction while fostering immunoregulation. *Transplant Int.* 2013;26(9):867–878. PMID:23738760 DOI:10.1111/tri.12132

58. Perico N., Casiraghi F., Todeschini M., et al. Long-term Clinical and Immunological Profile of Kidney Transplant Patients given Mesenchymal Stromal Cell Immunotherapy. *Front Immunol.* 2018;9:1359. PMID:29963053 DOI:10.3389/fimmu.2018.01359

59. Mudrabettu C., Kumar V., Rakha A., et al. Safety and efficacy of autologous mesenchymal stromal cells transplantation in patients undergoing living donor kidney transplantation: a pilot study. *Nephrology.* 2015;20(1):25–33. PMID:25230334 DOI:10.1111/nep.12338

60. Tan J., Wu W., Xu X., et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307(11):1169–1177. PMID:22436957 DOI:10.1001/jama.2012.316

61. Sun Q., Huang Z., Han F., et al. Allogeneic mesenchymal stem cells as induction therapy are safe and feasible in renal allografts: pilot results of a multicenter randomized controlled trial. *J Transl Med.* 2018;16(1):52–62. PMID:29514693 DOI:10.1186/s12967-018-1422-x

62. Erpicum P., Weekers L., Detry O., et al. Infusion of third-party mesenchymal stromal cells after kidney transplantation: a phase I-II, open-label, clinical study. *Kidney Int.* 2018. pii:S0085-2538(18)30712-9. PMID:30528263 DOI:10.1016/j.kint.2018.08.046

63. Le Blanc K., Frasson F., Ball L., et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet.* 2008;371(9624):1579–1586. PMID:18468541 DOI:10.1016/S0140-6736(08)60690-X

64. Ball L.M., Bernardo M.E., Roelofs H., et al. Multiple infusions of mesenchymal stromal cells induce sustained remission in children with steroid-refractory, grade III–IV acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2013;163(4):501–509. PMID:23992039 DOI:10.1111/bjh.12545

65. Reinders M.E., van Kooten C., Rabelink T.J., de Fijter J.W. Mesenchymal stromal cell therapy for solid organ transplantation. *Transplantation.* 2018;102(1):35–43. PMID:28704335 DOI:10.1097/TP.0000000000001879

66. Buron F., Perrin H., Malcus C., et al. Human mesenchymal stem cells and immunosuppressive drug interactions in allogeneic responses: an in vitro study using human cells. *Transplant Proc.* 2009;41(8):3347–3352. PMID:19857747 DOI:10.1016/j.transproc

67. Hoogduijn M.J., Crop M.J., Korevaar S.S., et al. Susceptibility of human mesenchymal stem cells to tacrolimus, mycophenolic acid, and rapamycin. *Transplantation.* 2008;86(9):1283–1291. PMID:19005411 DOI:10.1097/TP.0b013e31818aa536

68. Hajkova M., Hermankova B., Javorkova E., et al. Mesenchymal stem cells attenuate the adverse effects of immunosuppressive drugs on distinct T cell subpopulations. *Stem Cell Rev Rep.* 2017;13(1):104–115. PMID:27866327 DOI:10.1007/s12015-016-9703-3

69. Popp F.C., Eggenhofer E., Renner P., et al. Mesenchymal stem cells can induce long-term acceptance of solid organ allografts in synergy with low-dose mycophenolate. *Transplant Immunol.* 2008;20(1-2):55–60. PMID:18762258 DOI:10.1016/j.trim.2008.08.004

70. Eggenhofer E., Renner P., Soeder Y., et al. Features of synergism between mesenchymal stem cells and immunosuppressive drugs in a murine heart transplantation model. *Transplant Immunol.* 2011;25(2-3):141–147. PMID:21704160 DOI:10.1016/j.trim.2011.06.002

71. Fulginiti V.A., Scribner R., Groth C.G., et al. Infections in recipients of liver homografts. *N Engl J Med.* 1968;279(12):619–626. PMID:4299208

72. Vajdic C.M., van Leeuwen M.T. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. *Int J Cancer.* 2009;125(8):1747–1754. PMID:19444916 DOI:10.1002/ijc.24439

73. Casiraghi F., Remuzzi G., Abbate M., Perico N. Multipotent mesenchymal stromal cell therapy and risk of malignancies. *Stem Cell Rev Rep.* 2013;9(1):65–79. PMID:22237468 DOI:10.1007/s12015-011-9345-4

74. Von Bahr L., Batsis I., Moll G., et al. Analysis of tissues following mesenchymal stromal cell therapy in humans indicates limited long-term engraftment and no ectopic tissue formation. *Stem Cells.* 2012;30(7):1575–1578. PMID:22553154 DOI:10.1002/stem.1118

75. Moermans C., Lechanteur C., Baudoux E., et al. Impact of cotransplantation of mesenchymal stem cells on lung function after unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following non-myceloablative conditioning. *Transplantation.* 2014;98(3):348–353. PMID:24717223 DOI:10.1097/TP.000000000000068ead.2009.08.030

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.
CONFLICT OF INTERESTS.****Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Authors declare no conflict of interest.****ФИНАНСИРОВАНИЕ.
FINANCING.****Исследование проводилось без спонсорской поддержки.
The study was performed without external funding.****Информация об авторах**

Наталья Валерьевна Боровкова	д-р мед. наук, заведующая научным отделением биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID:0000-0002-8897-7523
Могели Шалвович Хубутия	акад. РАН, проф., д-р мед. наук, президент ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID:0000-0002-0746-1884
Ольга Николаевна Ржевская	д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID:0000-0001-6849-1457
Алексей Валерьевич Пинчук	канд. мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», ORCID:0000-0001-9019-9567
Дмитрий Андреевич Васильченков	аспирант кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, ORCID: 0000-0002-2809-3929

Information about authors

Natal'ya V. Borovkova	Dr. Med. Sci., Head of the Scientific Department of Biotechnologies and Transfusiology at N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID:0000-0002-8897-7523
Mogeli Sh. Khubutiya	Acad. of RAS, Prof., Dr. Med. Sci., President of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID:0000-0002-0746-1884
Ol'ga N. Rzhetskaya	Dr. Med. Sci., Leading Researcher of the Kidney and Pancreas Transplantation Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID:0000-0001-6849-1457
Aleksey V. Pinchuk	Cand. Med. Sci., Head of the Scientific Kidney and Pancreas Transplantation Scientific Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ORCID:0000-0001-9019-9567
Dmitriy A. Vasil'chenkov	Postgraduate in the Department of Transplantation and Artificial Organs, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, ORCID:0000-0002-2809-3929