

Фадеев Ф. А., Савина П. С., Улитко М. В., Сергеев А. Г.

ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ СВОЙСТВА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК. ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ГБУЗСО Институт медицинских клеточных технологий,
ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ,
Екатеринбург, Россия

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) были впервые описаны в 1970 Friedstein с соавторами, которые показали, что в костном мозге, помимо гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), содержится относительно немногочисленная популяция клеток, обладающих адгезивностью, неспособных к фагоцитозу и при культивировании *in vitro* образующих колонии клеток фибробластоподобной морфологии [30].

Клетки, являющиеся предшественниками МСК *in vivo*, окончательно не идентифицированы, но предполагается, что ими является одна из субпопуляций перифитов, поддерживающих гомеостаз кровеносных сосудов и стимулирующих регенеративные процессы в результате местного воздействия на воспалительные реакции [7, 16]. Трудности с определением предшественника МСК *in vivo* объясняются отсутствием у них специфических маркерных рецепторов, а также относительной малочисленностью этих клеток в организме.

МСК содержатся в костном мозге с частотой 1/10 тыс. — 1/100 тыс. ядродержащих клеток, т.е. их количество примерно в 10 раз меньше, чем ГСК [16]. С возрастом их доля падает с примерно 1/10 тыс. у новорожденных до 1/1 млн у 80-летних [5].

Источником для выделения МСК могут являться костный мозг, жировая ткань, синовиальная ткань, легочная ткань, пуповинная и периферическая кровь. Более того, МСК обнаруживаются практически в любой ткани (мозг, печень, селезенка, мышечная ткань, почки, тимус), что свидетельствует об их повсеместном распространении по организму [13, 16]. МСК также могут быть выделены из амниотической жидкости и плаценты, причем из плаценты могут быть получены как материнские МСК, так и МСК плода [5].

Одним из основных признаков МСК является их мультипотентность, т.е. способность к дифференцировке *in vitro* в различные типы клеток под воздействием определенных факторов. В питательной среде с добавлением 3-изобутил-L-метилксантина, инсулина и дексаметазона происходит дифференцировка МСК в адипоциты, в среде с добавлением дексаметазона, аскорбиновой кислоты и β-глицерофосфата — остеогенная дифференцировка клеток, при добавлении в среду D-эритро-сфингозилфосфорилхолина (D-erythro-SPC) и трансформирующего ростового фактора (TGF-β3) — в миоциты гладкой мускулатуры. Также под воздействием ростовых факторов возможна индукция нейрогенной и хондрогенной дифференцировки МСК [16].

Возможность выделения МСК из различных тканей и органов ставит вопрос о необходимости их дифференциации. МСК не имеют характерного только для

них поверхностного маркера и определяются по совокупности экспрессируемых ими CD-рецепторов. Специалистами Международного общества по клеточной терапии (ISCT) были предложены следующие критерии, позволяющие дифференцировать МСК [10]:

1. Способность к адгезии на пластике.

2. Экспрессия специфических дифференцировочных антигенов. Предполагается, что более 95 % клеток в популяции МСК должны экспрессировать рецепторы CD73, CD90, CD105. В то же время МСК не должны экспрессировать рецепторы CD45, CD34, CD14 (или CD11b), CD79a (или CD19) и HLA-DR. В целом, «узаконенного» и общепринятого набора маркерных рецепторов, по которому необходимо дифференцировать МСК, не существует, и данный вопрос во многом остается на усмотрение исследователя.

3. Способность к дифференцировке *in vitro* в адипоциты, остеобласты, хондробласты.

Способность МСК к дифференцировке в различные типы клеток позволяет рассматривать их как один из инструментов регенеративной медицины. В настоящее время активно проводятся доклинические исследования способности МСК восстанавливать дефекты миокарда, костной, хрящевой ткани, а также перспективы их использования для лечения различных неврологических заболеваний (например, болезни Паркинсона).

Еще одной особенностью МСК, представляющей интерес для клинического применения, является их иммуносупрессивная активность. Данное свойство было открыто относительно недавно, когда была выявлена способность костномозговых МСК подавлять пролиферацию Т-клеток [2].

МСК относят к категории «иммунопривилегированных» клеток, так как они не вызывают иммунного ответа при аллотрансплантации благодаря малой концентрации рецепторов, участвующих в активации клеточного звена иммунитета. На мембране этих клеток отмечен низкий уровень экспрессии молекул антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса (МНС I) и отсутствие молекул МНС II, а также рецепторов CD40, CD80, CD86, обеспечивающих стимуляцию Т-лимфоцитов [28]. Кроме того, МСК экспрессируют HLA-G, который относится к неклассическим антигенам МНС I. HLA-G был впервые обнаружен на мембране клеток трофобласта плаценты, где он играет важную роль в предотвращении отторжения эмбриона при беременности. Клетки трофобласта имеют низкий уровень экспрессии антигенов МНС I (HLA-A, HLA-B, HLA-C), что дает им защиту от Т-лимфоцитов, но одновременно делает их мишенью для NK-клеток. Антиген HLA-G взаимодействует с рецептором KIR2DL4 NK-клеток, который является ингибитором их цитотоксической активности. Таким образом, низкий уровень экспрессии классических антигенов МНС I в сочетании с наличием на мембране HLA-G позволяет МСК избежать атаки Т-лимфоцитами и NK-клетками даже при аллотрансплантации. HLA-G существует в двух формах: мембранной и секреторируемой [23].

МСК способны не только избегать цитолиза, опосредованного лимфоцитами, но и сами обладают иммуномодулирующей (в первую очередь, иммуносупрессивной) активностью. Иммуносупрессивный эффект МСК может быть обусловлен как их непосредственным контактом с иммунокомпетентными клетками, так и продукцией ими цитокинов и факторов роста.

К числу секретируемых МСК иммуномодулирующих факторов относятся:

- трансформирующий ростовой фактор β (TGF- β), ингибирующий пролиферацию Т-лимфоцитов [11, 17];

- простагландин E2 — является одним из ключевых иммуносупрессоров МСК, подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов и созревание дендритных клеток [1, 26];

- интерлейкин 6 (IL-6) — относится к группе провоспалительных цитокинов. В высоких концентрациях подавляет созревание дендритных клеток, что приводит к угнетению пролиферации Т-лимфоцитов [9];

- интерлейкин 10 (IL-10) — относится к группе противовоспалительных цитокинов. Подавляет активацию Т-хелперов 1-го типа и одновременно способствует созреванию Т-регуляторов (Treg), являющихся ингибиторами клеточно-звена иммунитета [20];

- индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO) — вырабатывается МСК при воздействии на них интерферона γ (IFN γ). Вызывает расщепление триптофана, что приводит к локальному дефициту данной аминокислоты, которая необходима для пролиферации лимфоцитов. Таким образом, IDO, вырабатываемая МСК, оказывает влияние, в первую очередь, на лимфоциты, продуцирующие IFN γ [15].

- индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) — катализирует синтез оксида азота (NO), из L-аргинина. Стимуляция синтеза iNOS МСК происходит под воздействием провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α (TNF α) и интерлейкина-1 (IL-1) [21]. Продуцируемый при участии iNOS оксид азота подавляет пролиферацию Т-лимфоцитов [22];

- HLA-G5 — является секретируемой формой антигена HLA-G и оказывает приблизительно такой же эффект, как и мембранная форма. HLA-G5 подавляет пролиферацию активированных Т-лимфоцитов и снижает цитотоксичность NK-клеток. Помимо этого, HLA-G5 способствует дифференцировке Т-регуляторов [23].

Совокупность продуцируемых МСК иммуномодулирующих факторов оказывает существенное влияние на пролиферацию и дифференцировку клеток иммунной системы.

Влияние МСК на дендритные клетки

Дендритные клетки играют ключевую роль в презентации антигенов наивным Т-клеткам. Воздействие цитокинами IL-4 и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF) на моноциты периферической крови приводит к их дифференцировке в дендритные клетки. Созревание дендритных клеток происходит при участии провоспалительных цитокинов. В экспериментах по совместному культивированию клеток *in vitro* было показано, что МСК подавляют дифференцировку моноцитов в дендритные клетки [12]. Кроме того, МСК подавляют продукцию миелоидными дендритными клетками TNF α и одновременно с этим стимулируют секрецию зрелыми плазматцитоидными дендритными клетками противовоспалительного цитокина IL-10 [1]. МСК также уменьшают уровень экспрессии зрелыми дендритными клетками антигенпрезентирующих рецепторов МНС II, а также костимулирующих молекул CD80, CD86 и CD40 [9]. Таким образом, МСК ингибируют созревание дендритных клеток и, кроме того, оказывают негативное влияние на их антигенпрезентирующие свойства и на способность к актива-

ции Т-лимфоцитов.

Влияние МСК на Т-лимфоциты

МСК способны подавлять деление Т-лимфоцитов (как CD4+, так и CD8+ клеток), блокируя этот процесс на фазе G0/G1, но при этом не вызывая их апоптоз [15]. Ингибирующий эффект могут оказывать как аутологичные, так и аллогенные МСК [17]. Проявление иммуносупрессивного действия МСК в отношении Т-лимфоцитов носит характер обратной связи: данный эффект проявляется при воздействии на стромальные клетки IFN γ , продуцентами которого являются активированные Т-лимфоциты [15]. Известно, что значение межклеточных контактов в подавлении пролиферации Т-лимфоцитов невелико, основную роль играют секретируемые МСК компоненты. Ключевая роль в формировании антипролиферативного эффекта МСК, по данным разных авторов, отводится IL-6 и простагландину E2 [9], TGF- β [11, 17] или оксиду азота [21, 22]. Данные о влиянии МСК на экспрессию мембранных рецепторов также довольно противоречивы: по данным одних авторов, продуцируемые стромальными клетками ростовые факторы не влияют на экспрессию маркеров клеточной активации [15]; по данным других исследователей, как на CD4+, так и на CD8+ клетках наблюдается снижение уровня экспрессии рецепторов CD25, CD38 и CD69 [3, 11]. Наблюдаемое противоречие может объясняться различными условиями проведения эксперимента. МСК также ингибируют секрецию Т-хелперами 1 типа IFN γ и усиливают секрецию Т-хелперами 2 типа IL-4. Кроме того, стромальные клетки стимулируют дифференцировку Т-регуляторов [1], вероятно, за счет продуцируемых ими IL-10 и HLA-G5 [23]. Таким образом, воздействие МСК приводит к угнетению клеточного звена иммунитета за счет подавления пролиферации, снижения цитотоксических свойств Т-лимфоцитов и стимуляции созревания Т-регуляторов. Кроме того, мезенхимальные клетки понижают интенсивность воспалительных реакций, связанных с активностью Т-хелперов вследствие снижения уровня секреции провоспалительных и повышения уровня секреции противовоспалительных цитокинов.

Влияние МСК на В-лимфоциты

Работы по оценке влияния МСК на В-лимфоциты не слишком многочисленны и содержат зачастую плохо согласующиеся друг с другом результаты исследований. По данным Corcione et al. (2006), человеческие МСК, выделенные из костного мозга, блокируют пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов на фазе G0/G1, и этот эффект обусловлен факторами, секретируемыми мезенхимальными клетками в окружающую среду. При этом МСК не оказывали существенного влияния на секрецию В-лимфоцитами цитокинов IL-4, IL-10, а также на уровень экспрессии ими антигенпрезентирующих рецепторов HLA-DR и ко-стимулирующих рецепторов CD80, CD86 и CD40. В то же время МСК снижали уровень экспрессии В-лимфоцитами хемокиновых рецепторов CXCR4, CXCR5 и CCR7, которые играют важную роль в дифференцировке и миграции В-клеток [6]. В другом эксперименте по совместному культивированию человеческих В-лимфоцитов и МСК было показано, что стромальные клетки могут оказывать как стимулирующий, так и ингибирующий эффект на синтез антител лимфоцитами после их активации бактериальным липополисахаридом (ЛПС) или вирусными антигенами. Характер воздействия МСК на В-лимфоциты зависел от интенсивности выработки антител: активная выработка подавлялась, слабая, напротив, стимулировалась [19].

Влияние МСК на NK-клетки

МСК оказывают ингибирующий эффект на цитотоксическую активность естественных киллеров. Однако необходимо отметить, что пролиферация NK-клеток и продукция ими IFN γ подавлялась лишь в том случае, если эти клетки изначально находились в покоем состоянии и были простимулированы IL-2 в присутствии МСК. В то же время, ингибирующий эффект МСК в отношении ранее активированных NK-клеток был лишь частичным, при этом стромальные клетки активно подвергались элиминации естественными киллерами. [1, 24]. Цитотоксический эффект естественных киллеров существенно снижался при воздействии на МСК IFN γ вследствие повышения уровня экспрессии стромальными клетками антигенов MHC I [15, 24]. Супрессивная активность МСК обусловлена выделяемыми ими ростовыми факторами: IDO и простагландином E2 и связана со снижением уровня экспрессии NK-клетками активирующих рецепторов NKp30, NKp44 и NKG2D [15, 25]. Подавление цитотоксичности NK-клеток также может быть обусловлено секретлируемым МСК HLA-G5 [23].

Таким образом, взаимодействие МСК с NK-клетками носит довольно специфический характер: МСК способны лишь воспрепятствовать активации покоящихся NK-клеток и при этом подавляют выработку ими IFN γ , защищающего стромальные клетки от цитотоксического действия естественных киллеров.

Необходимо отметить, что функционирование всех групп иммунокомпетентных клеток в организме происходит в условиях их тесной взаимосвязи, тогда как приведенные выше данные были, как правило, получены в экспериментах с изолированными клеточными субпопуляциями. Для активации лимфоцитов чаще всего использовались неспецифические стимуляторы пролиферации, такие, как фитогемагглютинин (ФГА). В других экспериментах использовался T-независимый путь активации антигенами, тогда как в организме активация B-лимфоцитов чаще всего происходит с участием T-хелперов 2 типа. Представленные выше результаты исследований, безусловно, позволяют оценить характер влияния МСК на активность различных групп иммунокомпетентных клеток, но необходимо отметить, что эти данные получены в условиях *in vitro*, и потому их экстраполяция на условия человеческого организма должна проводиться с большой осторожностью.

Можно предположить, что при введении МСК в организм будет наблюдаться ингибирование клеточного звена иммунитета благодаря подавлению антигенпрезентирующей активности дендритных клеток, блокированию пролиферации и дифференцировки T-хелперов 1-го типа и цитотоксических T-лимфоцитов, а также стимуляции созревания T-регуляторов. Кроме того, должно наблюдаться снижение интенсивности воспалительных реакций, опосредованных T-лимфоцитами, вследствие снижения уровня секреции IFN γ и повышения уровня секреции IL-10.

Прогнозировать влияние МСК на гуморальное звено сложнее, так как сведения об их прямом воздействии на B-лимфоциты довольно противоречивы. Информации о воздействии стромальных клеток на T-хелперы 2-го типа в доступной литературе также очень мало. Есть данные о том, что МСК стимулируют продукцию T-хелперами 2 типа IL-4, который является активатором гуморального звена иммунитета.

Цитотоксическая активность NK-клеток в очаге воспаления, вероятно, так

же будет подавляться МСК. При этом защита стромальных клеток от атаки естественных киллеров будет обеспечиваться IFN γ , секретируемом Т-лимфоцитами и самими НК-клетками. Так как IFN γ предотвращает лизис МСК со стороны НК-клеток, то микросреда с высокой концентрацией данного цитокина будет способствовать сохранению в ней стромальных клеток. Можно предположить, что при подавлении воспалительной реакции и уменьшении локальной концентрации IFN γ будет происходить снижение уровня экспрессии антигенов МНС I на мембране МСК, что сделает их мишенью для НК-клеток.

Применение иммуносупрессивного эффекта МСК в клинической практике

В настоящее время рассматриваются следующие направления клинического использования МСК в качестве супрессоров иммунного ответа:

1. Трансплантация костного мозга. МСК улучшают приживление ГСК как за счет формирования для них благоприятного микроокружения, так и за счет уменьшения реакции отторжения трансплантата.

2. Уменьшение интенсивности местных или системных воспалительных процессов.

3. Снижение уровня реакции отторжения трансплантата при пересадке органов.

4. Лечение аутоиммунных заболеваний.

Способность МСК к модификации иммунного ответа *in vivo* была впервые показана в эксперименте по трансплантации кожного лоскута павианам. Инъекция обезьянам МСК способствовала приживлению у них трансплантата. [2].

С того момента было проведено большое количество доклинических исследований по оценке возможности терапевтического применения иммуносупрессивных свойств МСК. В экспериментах на мышах, больных диабетом, было показано, что МСК препятствуют пролиферации Т-лимфоцитов, специфичных к β -клеткам поджелудочной железы и тем самым обеспечивают ее регенерацию [29]. Введение МСК крысам с острой почечной недостаточностью подавляло выработку провоспалительных цитокинов IL-1, TNF α и IFN γ , а также цитотоксическую активность лимфоцитов, что способствовало восстановлению функции почек [27]. Аналогичные исследования были выполнены на животных с искусственным аутоиммунным энцефаломиелитом, ревматоидным артритом, воспалением легких, печеночной недостаточностью и рядом других заболеваний, где ведущую роль в патогенезе играет реакция иммунной системы организма.

Терапевтическое применение МСК для человека в настоящее время носит характер клинических исследований. Чаще всего иммуносупрессивный эффект МСК используется при трансплантации ГСК/костного мозга, в том числе для предотвращения развития и реакции отторжения трансплантата и для купирования последствий ее развития [4, 5]. Также были проведены клинические исследования по лечению болезни Крона, рассеянного склероза и системной красной волчанки путем трансплантации МСК [14].

Возможные осложнения, связанные с иммуносупрессивной активностью МСК

В доступной литературе не содержится сведений о тяжелых побочных реакциях на введение МСК. В то же время, иммуносупрессивный эффект от применения МСК может привести к повышению чувствительности человека к инфекционным, а также к опухолевым заболеваниям. На моделях животных было показано, что трансплантация МСК может способствовать росту опухолевых

клеток как благодаря их прямой стимуляции со стороны стромальных клеток, так и вследствие вызванного МСК подавления активности иммунной системы [9]. Есть также данные клинических исследований, согласно которым введение МСК способствовало предотвращению реакции трансплантата при пересадке ГСК пациентам с лейкозом, однако приводило к повышению частоты рецидивов [18].

Таким образом, терапия с использованием иммуносупрессивных свойств МСК является одним из относительно молодых направлений в медицине. Несмотря на относительно обнадеживающие результаты, широкое внедрение МСК в клиническую практику требует как оценки риска побочных реакций организма реципиента, так и изучения возможности отдаленных последствий клеточной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- 1) Aggarwal S. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses / S. Aggarwal, M. Pittenger // *Blood.*– 2005.– V. 105(4).– P. 1815-22.
- 2) Bartholomew A. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo / A. Bartholomew, C. Sturgeon, M. Siatskas, K. Ferrer, K. McIntosh, S. Patil, W. Hardy, S. Devine, D. Ucker, R. Deans, A. Moseley, R. Hoffman // *Exp. Hematol.*– 2002.– V. 30(1).– P. 42-48.
- 3) Le Blanc K. Mesenchymal stem cells inhibit the expression of CD25 (interleukin-2 receptor) and CD38 on phytohaemagglutinin-activated lymphocytes / K. Le Blanc, I. Rasmuson, C. Götherström, C. Seidel, B. Sundberg, M. Sundin, K. Rosendahl, C. Tammik, O. Ringdén // *Scand. J. Immunol.*– 2004.– V. 60(3).– P.307-15.
- 4) Le Blanc K. Mesenchymal stem cells: properties and role in clinical bone marrow transplantation / K. Le Blanc, O. Ringdén // *Curr Opin Immunol.*– 2006.– V. 18(5).– P. 586-91.
- 5) Bernardo M. Mesenchymal Stromal Cells A Novel Treatment Modality for Tissue Repair / M. Bernardo, F. Locatelli, W. Fibbe // *Ann. NY Acad. Sci.*– 2009.– V.1176.– P. 101-17.
- 6) Corcione A. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. A. Corcione, F. Benvenuto, E. Ferretti, D. Giunti, V. Cappiello, F. Cazzanti, M. Risso, F. Gualandi, G. Mancardi, V. Pistoia, A. Uccelli // *Blood.*– 2006.– V. 107(1).– P. 367-72.
- 7) Crisan M. Perivascular cells for regenerative medicine / M. Crisan, M. Corselli, W. Chen, B. Péault // *J. Cell. Mol. Med.*– 2012.– V.16(12).– P.2851-60.
- 8) Djouad F. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals / F. Djouad, P. Plence, C. Bony, P. Tropel, F. Apparailly, J. Sany, D. Noel, C. Jorgensen // *Blood.*– 2003.– V. 102(10).– P. 3837-44.
- 9) Djouad F. Mesenchymal stem cells inhibit the differentiation of dendritic cells through an interleukin-6-dependent mechanism / F. Djouad, L. Charbonnier, C. Bouffi, P. Louis-Plence, C. Bony, F. Apparailly, C. Cantos, C. Jorgensen, D. No. 1 // *Stem Cells.*– 2007.– V. 25(8).– P. 2025-32.
- 10) Dominici M. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement / M. Dominici, K Le Blanc, I. Mueller, I. Slaper-Cortenbach, F. Marini, D. Krause, R. Deans, A. Keating, D. Prockopm, E. Horwitz // *Cytotherapy.*– 2006.– V. 8(4).– P. 315-317.

11) Groh M. Human mesenchymal stem cells require monocyte-mediated activation to suppress alloreactive T cells / M. Groh, B. Maitra, E. Szekely, O. Koc // *Exp Hematol.* 2005 Aug;33(8):928-34.

12) Jiang X. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells / X. Jiang, Y. Zhang, B. Liu, S. Zhang, Y. Wu, X. Yu, N. Mao // *Blood.*— 2005.— V. 105(10).— P. 4120-6.

13) Jin H. Comparative Analysis of Human Mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow, Adipose Tissue, and Umbilical Cord Blood as Sources of Cell Therapy / H. Jin, Y. Bae, M. Kim, S.-J. Kwon, H. Jeon, S. Choi, S. Kim, Y. Yang, W. Oh, J. Chang // *Int. J. Mol. Sci.*— 2013.— V. 14.— P. 17986-18001.

14) Kim N. Clinical applications of mesenchymal stem cells / N. Kim, S.-G. Cho // *Korean J. Intern. Med.*— 2013.— V. 28(4).— P. 387–402.

15) Krampera M. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells / M. Krampera, L. Cosmi, R. Angeli, A. Pasini, F. Liotta, A. Andreini, V. Santarlasci, B. Mazzinghi, G. Pizzolo, F. Vinante, P. Romagnani, E. Maggi, S. Romagnani, F. Annunziato // *Stem Cells.*— 2006.— V. 24(2).— P. 386-98.

16) Mosna F. Human Bone Marrow and Adipose Tissue Mesenchymal Stem Cells: A User's Guide / F. Mosna, L. Sensebe, M. Krampera // *STEM CELLS AND DEVELOPMENT.*— 2010.— V.19(10).— P.1449-1470.

17) Di Nicola M.. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli / M. Di Nicola, C. Carlo-Stella, M. Magni, M. Milanese, P. Longoni, P. Matteucci, S. Grisanti, A. Gianni // *Blood.*— 2002.— V. 99(10).— P. 3838-43.

18) Ning H. The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy patients: outcome of a pilot clinical study / H. Ning, F. Yang, M. Jiang, L. Hu, K. Feng, J. Zhang, Z. Yu, B. Li, C. Xu, Y. Li, J. Wang, J. Hu, X. Lou, H. Chen // *Leukemia.*— 2008.— V. 22(3).— P. 593-9.

19) Rasmusson I. Mesenchymal stem cells stimulate antibody secretion in human B cells / I. Rasmusson, K. Le Blanc, B. Sundberg, O. Ringdén // *Scand. J. Immunol.*— 2007.— V. 65(4).— P. 336-43.

20) Razmkhah M. Adipose derived stem cells (ASCs) isolated from breast cancer tissue express IL-4, IL-10 and TGF-β1 and upregulate expression of regulatory molecules on T cells: do they protect breast cancer cells from the immune response? / M. Razmkhah, M. Jaberipour, N. Erfani, M. Habibagahi, A. Talei, A. Ghaderi // *Cell Immunol.*— 2011.— V. 266(2).— P.116-22.

21) Ren G. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide / G. Ren, L. Zhang, X. Zhao, G. Xu, Y. Zhang, A. Roberts, R. Zhao, Y. Shi // *Cell Stem Cell.*— 2008.— V. 2(2).— P. 141-50.

22) Sato K. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells / K. Sato, K. Ozaki, I. Oh, A. Meguro, K. Hatanaka, T. Nagai, K. Muroi, K. Ozawa // *Blood.*— 2007.— V. 109(1).— P. 228-34.

23) Selmani Z. HLA-G is a crucial immunosuppressive molecule secreted by adult human mesenchymal stem cells / Z. Selmani, A. Naji, E. Gaiffe, I. Zidi, B. Favier, E. Gaiffe, L. Obert, C. Borg, P. Saas, P. Tiberghien, N. Rouas-Freiss, E. Carosella, F. Deschaseaux // *Stem Cells.*— 2008.— V. 26(1).— P. 212-22.

24) Spaggiari G. 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 / G. Spaggiari, A. Capobianco, S. Becchetti, M. Mingari, L. Moretta // *Blood.*– 2006.– V. 107(4).– P. 1484-90.

25) Spaggiari G. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2 / G. Spaggiari, A. Capobianco, H. Abdelrazik, F. Becchetti, M. Mingari, L. Moretta // *Blood.*– 2008.– V. 111(3).– P. 1327-33.

26) Spaggiari G. MSCs inhibit monocyte-derived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: central role of MSC-derived prostaglandin E2 / G. Spaggiari, H. Abdelrazik, F. Becchetti, L. Moretta // *Blood.*– 2009.– V. 113(26).– P. 6576-83.

27) Tögel F. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms / F. Tögel, Z. Hu, K. Weiss, J. Isaac, C. Lange, C. Westenfelder // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*– 2005.– V. 289(1).– P. F31-42.

28) Tse W. Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation / W. Tse, J. Pendleton, W. Beyer, M. Egalka, E. Guinan // *Transplantation.*– 2003.– V. 75(3).– P.389-97.

29) Urbán V. Mesenchymal stem cells cooperate with bone marrow cells in therapy of diabetes / V. Urbán, J. Kiss, J. Kovács, E. Gócza, V. Vas, E. Monostori, F. Uher // *Stem Cells.*– 2008.– V. 26(1).– P. 244-53.

30) Willams A. Mesenchymal stem cells: biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease / A. Willams, J. Hare // *Circ Res.*– 2011.– V.109(8).– P.923-40.

Киселёва Е. П.¹, Гаин Ю. М.¹, Дрожденюк А. П.²

МУЛЬТИПОТЕНТНЫЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ИЗ ЖИРОВОЙ ТКАНИ В СОСТАВЕ БИОТРАНСПЛАНТАТОВ ПРИ ВОССТАНОВЛЕНИИ ЦЕЛОСТНОСТИ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ

¹ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

² Институт биоорганической химии НАН Беларуси,
Минск, Kate_Kiselyova@mail.ru

Введение

На сегодняшний день в мире количество людей, страдающих от заболеваний либо травматических повреждений кожи постоянно растёт, что обуславливает актуальность поиска новых методов лечения. Одним из перспективных подходов, в особенности при тяжелых повреждениях кожи, является применение клеточных технологий [1]. В плане клеточного материала особый интерес в настоящее время вызывают мультипотентные мезенхимальные (стромаль-