

Ю.А. Николаева¹, Е.В. Скоробогатова¹, К.И. Киргизов¹⁻³, Е.А. Пристанскова¹,
О.Л. Благодравова¹, Е.Ю. Осипова², Н.И. Пономарева¹, Б.Б. Пурбуева¹, А.Е. Буря¹,
В.В. Константинова¹, О.А. Филина¹, Е.Б. Мачнева¹, Л.В. Ольхова¹, А.В. Мезенцева¹,
М.М. Антошин¹, Н.В. Сидорова¹

ВНУТРИКОСТНОЕ ВВЕДЕНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ТЕРАПИИ РЕФРАКТЕРНОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» С ГИПОФУНКЦИЕЙ ТРАНСПЛАНТАТА

¹ОСП Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, ³НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, РФ



Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) – одно из тяжелейших осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), часто сопровождаемое гипофункцией трансплантата. Внутривенное введение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в рамках комбинированной иммуносупрессивной терапии – широко используемый метод для профилактики и терапии РТПХ. Опыт внутрикостного введения ограничен. Цель исследования – оценить эффективность внутрикостного введения МСК как 4–6-й линии терапии рефрактерной РТПХ, сопровождаемой гипофункцией трансплантата. Материалы и методы исследования: в исследовании участвовали 8 пациентов с рефрактерной РТПХ, сопровождаемой гипофункцией трансплантата после ТГСК. Использовали МСК, культивированные из костного мозга 4–6-го пассажей. Инъекции проводили в гребень подвздошной кости еженедельно. Средняя доза составила 0,8 млн МСК на 1 кг массы пациента (0,35–1,58 млн/кг), среднее количество инъекций – 6 (2–10). Результаты: восстановление функции трансплантата зафиксировано у всех пациентов. Редукция симптомов РТПХ в полном объеме была достигнута у 7 пациентов, у одного ребенка получен частичный ответ. Никаких осложнений лечения МСК нами не отмечено. На данный момент 7 пациентов в ремиссии основного заболевания, у одного больного через 7 мес после ТГСК возник рецидив острого миелобластного лейкоза, который явился причиной смерти. Заключение: внутрикостное введение МСК в нашем исследовании явилось эффективным методом восстановления функции трансплантата и купирования тяжелых симптомов рефрактерной РТПХ. Требуется дальнейшие исследования с включением большего количества пациентов для определения эффективной дозы МСК, подлинного эффекта и отдаленных результатов данного вида терапии.

Ключевые слова: реакция «трансплантат против хозяина», гипофункция трансплантата, мезенхимальные стволовые клетки, внутрикостное введение, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, иммуносупрессивная терапия, дети.

Цит.: Ю.А. Николаева, Е.В. Скоробогатова, К.И. Киргизов, Е.А. Пристанскова, О.Л. Благодравова, Е.Ю. Осипова, Н.И. Пономарева, Б.Б. Пурбуева, А.Е. Буря, В.В. Константинова, О.А. Филина, Е.Б. Мачнева, Л.В. Ольхова, А.В. Мезенцева, М.М. Антошин, Н.В. Сидорова. Внутрикостное введение мезенхимальных стволовых клеток в терапии рефрактерной реакции «трансплантат против хозяина» с гипофункцией трансплантата. Педиатрия. 2019; 98 (4): 8–14.

Контактная информация:

Николаева Юлия Анатольевна – врач-трансфузиолог отделения гематологии и химиотерапии № 1 РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, Ленинский пр-кт, 117
Тел.: (999) 989-12-92,
E-mail: gussajulia1982@gmail.com
Статья поступила 30.05.19,
принята к печати 20.07.19.

Contact Information:

Nikolaeva Yulia Anatolievna – doctor-transfusiologist of the Department of Hematology and Chemotherapy № 1, Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow, Leninskiy prospect, 117
Tel.: (999) 989-12-92,
E-mail: gussajulia1982@gmail.com
Received on May 30, 2019,
submitted for publication on Jul. 20, 2019.

Yu.A. Nikolaeva¹, E.V. Skorobogatova¹, K.I. Kirgizov¹⁻³, E.A. Pristanskova¹,
O.L. Blagonravova¹, E.U. Osipova², N.I. Ponomareva¹, B.B. Purbueva¹, A.E. Burya¹,
V.V. Konstantinova¹, O.A. Filina¹, E.B. Machneva¹, L.V. Olkhova¹, A.V. Mezentseva¹,
M.M. Antoshin¹, N.V. Sidorova¹

INTRAOSSUEOUS INFUSION OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN TREATMENT OF GRAFT-VERSUS-HOST REFRACTORY RESPONSE WITH GRAFT HYPOFUNCTION

¹Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University;

²National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev;

³N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia.

Graft-versus-host disease (GVHD) is one of the most severe complications of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), often accompanied by transplant hypofunction. Intravenous administration of mesenchymal stem cells (MSC) as part of combined immunosuppressive therapy is a widely used method for GVHD prevention and treatment. The experience of intraosseous infusion is limited. Objective of the research – to evaluate effectiveness of MSC intraosseous infusion 4–6th line of therapy for refractory GVHD, accompanied by transplant hypofunction. Materials and methods: the study included 8 patients with refractory GVHD, accompanied by transplant hypofunction after HSCT. MSCs derived from bone marrow of 4–6th passages were used. Injections were performed in the iliac crest weekly. The average dose was 0,8 million MSC per 1 kg of patient weight (0,35–1,58 million/kg), the average number of injections was 6 (2–10). Results graft function restored in all patients. Reduction of GVHD symptoms was fully achieved in 7 patients, and one child had partial response. MSCs treatment had no complications. At the moment, 7 patients are in remission of the underlying disease, in one patient, 7 months after HSCT, a relapse of acute myeloblastic leukemia occurred, which caused death. Conclusion: MSCs intraosseous infusion in described study was an effective method of restoring graft function and relieving severe symptoms of refractory GVHD. Further studies are required with inclusion of a larger number of patients to determine MSC effective dose, true effect and long-term results of this type of therapy.

Keywords: graft versus host reaction, transplant hypofunction, mesenchymal stem cells, intraosseous infusion, hematopoietic stem cell transplantation, immunosuppressive therapy, children.

Quote: Yu.A. Nikolaeva, E.V. Skorobogatova, K.I. Kirgizov, E.A. Pristanskova, O.L. Blagonravova, E.U. Osipova, N.I. Ponomareva, B.B. Purbueva, A.E. Burya, V.V. Konstantinova, O.A. Filina, E.B. Machneva, L.V. Olkhova, A.V. Mezentseva, M.M. Antoshin, N.V. Sidorova. Intraosseous infusion of mesenchymal stem cells in treatment of graft-versus-host refractory response with graft hypofunction. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 8–14.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в настоящее время является эффективным методом лечения ряда онкологических, гематологических, иммунологических и наследственных нейродегенеративных заболеваний. Различают два основных вида ТГСК: аутологичные, при которых используются собственные гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), и аллогенные ТГСК, когда трансплантируются ГСК, полученные от совместимых и неполностью совместимых родственных или неродственных доноров. Полностью идентичных людей по антигенам, презентруемым на поверхности клеточных мембран, за исключением однояйцевых близнецов, нет. Подбор донора ГСК происходит с учетом антигенов главного комплекса гистосовместимости Human Leukocyte Antigen (HLA) I и II классов, где ключевую роль играют именно HLA II класса, которые в большом количестве располагаются на мембранах клеток иммунной системы (В-лимфоциты, активированные

Т-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки). Несовместимость донора и реципиента по HLA, а также другим минорным антигенам, способствует развитию наиболее тяжелого осложнения аллогенной ТГСК — реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

В настоящее время под РТПХ понимается иммунопатофизиологический процесс, при котором ткани реципиента активируют Т-лимфоциты донора (афферентная фаза); активированные Т-клетки секретируют цитокины (интерферон γ – ИНФ γ , фактор некроза опухоли α – ФНО α), активирующие дендритные клетки, вызывая экспрессию антигенов гистосовместимости и направляя атаку эффекторных клеток донора на клетки-мишени реципиента (эфферентная фаза). Выделяют острую и хроническую РТПХ.

В клинической практике это состояние проявляется в основном поражением кожи (рис. 1), кишечника, печени. Другие органы (мышечная ткань, сердце, нервная система) не поражаются.

Причины, по которым в иммунопатологический процесс вовлекаются одни и не вовлекаются другие органы и ткани, до конца не ясны. Вероятно, это обусловлено селективной миграцией активированных аллореактивных Т-клеток. В тяжелых случаях поражение становится необратимым, приводя к полиорганной недостаточности и смерти пациента.

Диагностика РТПХ основывается на клинических проявлениях и подтверждается проведением биопсии кожи, которую рекомендуется осуществлять не ранее 21-го дня после ТГСК, что связано с остаточным токсическим влиянием проводимой химио- и лучевой терапии перед трансплантацией.

Также проводится биопсия стенки кишки для верификации кишечной формы РТПХ и дифференциальной диагностики с вирусным поражением кишечника, особенно при подозрении на острое развитие иммунопатологического процесса.

Развитие РТПХ возможно и при аутологичной ТГСК, которое связывают с неадекватной работой иммунной системы и неспособностью последней распознавать собственные тканевые антигены. У некоторых иммунокомпрометированных лиц возможно развитие трансфузионно-ассоциированной РТПХ.

Стандартная стратегия профилактики и лечения РТПХ при аллогенной ТГСК включает в себя назначение комбинированной иммуносупрессивной терапии в протоколах кондиционирования и в последующем сопроводительном лечении, иногда пожизненно. Терапия РТПХ всегда ассоциирована с серьезными осложнениями, и, несмотря на профилактические меры по предупреждению возникновения РТПХ (селекция максимально совместимых доноров, использование иммуносупрессивных препаратов в кондиционировании, Т-деплеция, деконтаминация пациента), проблема лечения РТПХ остается серьезной и до сих пор в некоторых ситуациях неразрешимой. В случае отсутствия эффекта от проводимого лечения говорят о рефрактерной РТПХ, которая часто сопровождается гипофункцией трансплантата. В механизме развития супрессии кроветворения основную роль играют иммунные процессы на территории костного мозга (КМ), высокая миелотоксичность терапии, инфекции, нарушение стромального микроокружения. Гипофункция трансплантата при РТПХ является неблагоприятным прогностическим признаком. Стандартная стратегия профилактики и лечения длительной цитопении включает назначение ростовых факторов (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – Г-КСФ), агонистов тромбопоэтиновых рецепторов, трансфузий селектированных CD34+ клеток, вплоть до повторной ТГСК.

Применение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в рамках комбинированной иммуносупрессивной терапии – широко используе-



Рис. 1. Кожная форма РТПХ.

мый метод для профилактики и лечения РТПХ, хорошо зарекомендовавший себя среди пациентов, у которых другие резервы терапии исчерпаны. В проводимых исследованиях, описывающих применение МСК как 3–4-й линии терапии РТПХ, полный ответ, который заключался в редукции клинически значимых симптомов иммунного конфликта, получен у более чем 50% пациентов, а в некоторых публикациях достигает 83% [1–3]. Такие результаты дают надежды в терапии этого трудно излечимого состояния с высоким процентом летальности.

МСК – это мультипотентные негемопоэтические клетки-предшественники, обладающие интенсивным репаративным потенциалом и способные не только к дифференцировке в различные клеточные линии, но и к продукции важных цитокинов и ростовых факторов.

МСК были впервые изолированы и описаны А.Я. Фриденштейном и соавт. в начале 70-х годов прошлого века и с тех пор активно изучаются и используются в различных областях медицины и биологии.

МСК имеют мезодермальное происхождение, у человека содержатся в коже, мышцах, костной и хрящевой тканях, печени, надкостнице, синовиальной оболочке. Однако основными источниками МСК у взрослых являются КМ и жировая ткань, где содержание клеток по сравнению с другими тканями больше, а получение клеточного материала менее травматично. С возрастом количество МСК, как и их пролиферативный потенциал, прогрессивно уменьшается. В последние годы все возрастающий интерес представляет выделение МСК из пуповинной крови и плаценты, где их количество во много раз больше, потенциал к пролиферации выше, клеточный материал легко доступен, а его получение не представляет никакой опасности для жизни и здоровья донора. Логично предположить возможность использования МСК фетальных тканей, которые еще более пластичны и примитивны, однако это противоречит этическим и юридическим законам.

В исследованиях разных групп авторов указывается на схожесть основных характеристик МСК из разных источников: веретеноподобная форма, напоминающая фибробласт, выраженная адгезия к стеклу и пластику, экспрессия на своей поверхности ряда специфических маркеров (рис. 2), отсутствие фенотипических маркеров гемопоэтических и эндотелиальных клеток,

быстрый рост, способность дифференцироваться в клетки и ткани мезодермального происхождения, неприхотливость при манипуляциях в условиях *in vitro* [4, 5].

Перечисленные свойства позволяют легко выделять МСК из биоматериала для последующего культивирования на средах в лабораторных условиях до получения необходимого количества. Но описываются и некоторые различия:

- скорость пролиферации: МСК из пуповинной крови и плаценты удваивали свою популяцию в 1,5 раза быстрее, чем из других источников [4];

- экспрессия поверхностных маркеров: отличия касаются CD105, экспрессия которого на поверхности МСК печени была самой высокой и достигала более 50%, в отличие от клеток из жировой ткани, где уровень экспрессии был аналогичен экспрессии маркеров гемопоэтических клеток (CD34, CD45) – менее 5% [4];

- направленность дифференцировки: МСК КМ и жировой ткани более склонны дифференцироваться в остециты, адипоциты и хондроциты, в то время как более примитивные клетки пуповинной крови не имели такой тенденции [4, 5];

- синтез факторов роста (рис. 3): была выявлена большая разница в синтезе ангиопоэтина-2, участвующего в ангиогенезе. Секретиции ангиопоэтина-2 в популяциях МСК пуповинной крови и плаценты обнаружено не было, зато клетки КМ секретировали его в большом количестве. Повышенная секреция МСК КМ наблюдалась также в отношении фактора роста фибробластов, фактора роста гепатоцитов, тканевого ингибитора металлопротеиназ – веществ, активно участвующих в регенерации тканей [4].

Направления клеточной терапии, в которых используются МСК, можно условно разделить на 3 основные группы [5]:

- замещение и восстановление функции поврежденных негемопоэтических тканей;
- поддержка кроветворения при ко-трансплантации с ГСК;
- подавление иммунных конфликтов при аллогенной трансплантации и тяжелых аутоиммунных процессах.

Применение МСК в реконструктивной медицине (в т.ч. пластической) обусловлено их способностью к самовоспроизведению и дифференцированию в клетки тканей мезодермального происхождения, особенно остециты, хондроциты и адипоциты. Разработаны условия стимуляции направленной дифференцировки МСК в лабораторных условиях, что используется при репарации дефектов кости, хряща, лечении такой патологии, как незавершенный остеогенез [5].

Эффективность использования МСК совместно с ТГСК обусловлена их способностью формировать стромальное микроокружение трансплантата, обеспечивая прикрепление гемопоэтических клеток и снабжение их необходимыми цитокинами и ростовыми факторами и участвуя

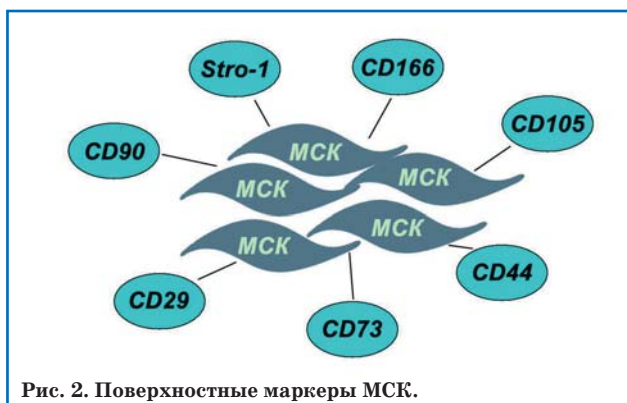


Рис. 2. Поверхностные маркеры МСК.

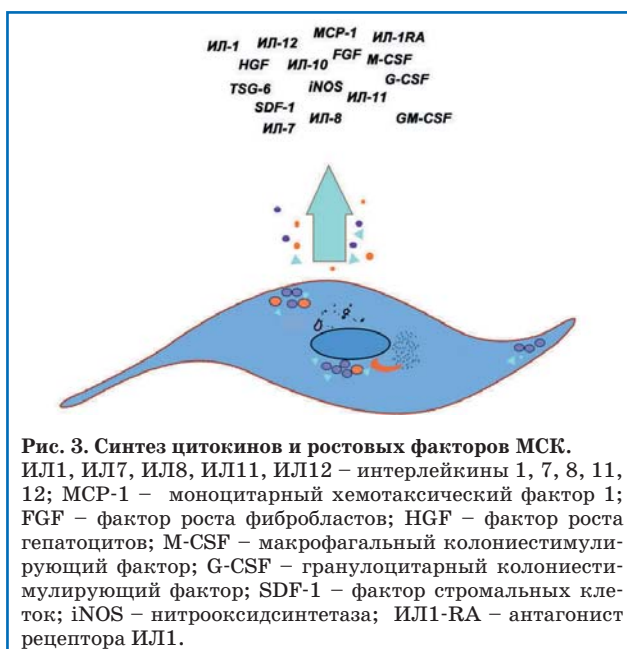


Рис. 3. Синтез цитокинов и ростовых факторов МСК. ИЛ1, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ11, ИЛ12 – интерлейкины 1, 7, 8, 11, 12; МСР-1 – моноцитарный хемотаксический фактор 1; FGF – фактор роста фибробластов; HGF – фактор роста гепатоцитов; M-CSF – макрофагальный колониестимулирующий фактор; G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; SDF-1 – фактор стромальных клеток; iNOS – нитрооксидсинтаза; ИЛ1-RA – антагонист рецептора ИЛ1.

в строительстве и васкуляризации костного плацдарма, что способствует более быстрому приживлению клеток трансплантата, их пролиферации и последующей дифференцировке [5]. Особую популярность это приобрело при ТГСК пуповинной крови, где количество гемопоэтических клеток мало, а введение совместно с пуповинной кровью МСК могло обеспечить приживление даже небольшого количества ГСК.

Иммунологические свойства нашли свое применение в гематологии для профилактики и лечения иммунологических посттрансплантационных осложнений, в т.ч. РТПХ. Однако не все механизмы влияния МСК на иммунный ответ до конца ясны и изучены.

Известно, что МСК обладают иммунной толерантностью за счет низкой экспрессии HLA I класса, отсутствия экспрессии HLA II класса (начинают экспрессировать после стимуляции ИНФγ), способны влиять на гуморальный и клеточный иммунные ответ (табл. 1).

Продолжение исследований в этой области открывает большие перспективы в лечении иммунологических осложнений и заболеваний.

Внутривенное введение МСК как ко-трансплантата в целях профилактики, так и последующие инъекции для лечения уже развившихся осложнений, в последние годы приобретает

Влияние МСК на клеточный и гуморальный ответ [5, 6]

Клетки-мишени	Механизм действия
Аллогенные лимфоциты	Ингибирование пролиферации
Т- и В-лимфоциты	Ингибирование аллореактивной пролиферации
Антигенпрезентирующие клетки/дендритные клетки	Ингибирование пролиферации и созревания Ингибирование аллогениндуцированной дифференцировки из CD34+ предшественников и моноцитов Нарушение функции
Т-лимфоциты	Стимуляция образования Т-регуляторных и супрессорных лимфоцитов Ингибирование образования цитотоксических лимфоцитов (без снижения активности уже образованных)
В-лимфоциты	Нарушение дифференцирования в плазматические клетки
Натуральные киллеры	Снижение активности

все большую распространенность. Проводятся мультицентровые рандомизированные исследования для оценки эффективности данного метода терапии, отработки протоколов применения МСК при ТГСК [5]. Опыт внутрикостного введения ограничен.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка эффективности внутрикостного введения МСК, культивированных из КМ, как 4–6-й линии терапии рефрактерной РТПХ, сопровождаемой гипофункцией трансплантата.

Предрасполагающими гипотезами для этого послужили:

- непосредственное введение МСК в КМ позволяет исключить секвестрацию клеток в легких или других органах и тканях, а, учитывая дозозависимый эффект, крайне важно, чтобы максимальное число вводимых клеток достигло органа-мишени;
- непосредственное введение МСК в кость может способствовать более быстрому формированию стволово-клеточных ниш вокруг гемопоэтических клеток трансплантата с выработкой необходимых трофических веществ и ростовых факторов, а также более быстрой редукции иммунопатологических реакций при РТПХ на территории КМ.

Материалы и методы исследования

Нами наблюдались 8 пациентов с онкологическими и неонкологическими гематологическими заболеваниями: острый лимфобластный лейкоз (n=2), острый миелобластный лейкоз (n=1), приобретенная апластическая анемия (n=4), анемия Фанкони (n=1), которым в рамках терапии основного заболевания была проведена ТГСК и у которых в разные сроки после трансплантации отмечалось развитие РТПХ (острой и/или хронической), сопровождаемой цитопенией (гипофункцией трансплантата). Средний возраст пациентов составил 11 лет, преобладали представители мужского пола. Исследование одобрено локаль-

ным этическим комитетом, предварительно было получено информированное согласие пациентов или их законных представителей.

ТГСК проводили от совместимого родственного донора (n=2), от совместимого неродственного донора (n=3) и неполностью совместимого неродственного донора (n=3).

Источником ГСК в большинстве случаев были периферические стволовые клетки (n=5), где в силу особенностей афферезного метода сбора мононуклеаров из периферической крови содержание аллолимфоцитов в трансплантате больше, чем в КМ (n=3).

Использовали МСК КМ, культивированные в лабораторных условиях, 4–6-го пассажей. Инъекции проводили еженедельно костно-мозговыми иглами в гребень подвздошной кости под местной или общей анестезией. Средняя доза вводимых клеток составила 0,8 млн МСК на 1 кг массы пациента (0,35–1,58 млн/кг), а среднее количество инъекций – 6 (2–10). Первую инъекцию проводили в среднем через полгода после ТГСК (54–410 дней).

Результаты

Полный гематологический ответ, а именно трехростковое восстановление гемопоэза, был получен у всех пациентов. Трансфузионная независимость достигнута в среднем через 1,3 мес (9–59 дней). Редукция симптомов РТПХ в полном объеме была достигнута у 7 пациентов, у одного ребенка получен частичный ответ.

Средняя длительность наблюдения за пациентами после трансплантации составила 35 мес (9–86 мес). Никаких осложнений данного вида лечения МСК ни в ранний, ни в отдаленный периоды отмечено не было. На данный момент 7 пациентов живы, находятся в ремиссии основного заболевания. У одного пациента с вторичным острым миелобластным лейкозом (после острого лимфобластного лейкоза) через 7 мес от момента ТГСК возник рецидив основного заболевания (острый миелобластный лейкоз), прогрессия которого явилась причиной смерти через 9 мес.

Результаты иммунофенотипирования образцов МСК, культивированных из плаценты

Маркеры	Образец 1	Образец 2
Основные маркеры МСК	CD73 — 29% CD90 — 81% CD105 — 14% CD166 — 13%	CD73 — 87% CD90 — 98% CD105 — 86% CD166 — 68%
Другие, неспецифические для МСК, маркеры	CD13 — 50% CD29 — 71% CD44 — 43% CD3— CD14— CD19— CD25— CD31— CD34— CD45— CD69— CD106— CD133— HLA-DR—	CD13 — 96% CD29 — 95% CD44 — 94% CD3— CD14— CD19— CD25— CD31— CD34— CD45— CD69— CD106— CD133— HLA-DR—

Также нами наблюдалась группа пациентов из 5 человек, которым проводились внутрикостные инъекции МСК по аналогичной методике. Отличие заключалось лишь в том, что использовались клетки, культивированные из плацентарных МСК. Ни у кого из них положительного результата достигнуто не было. В процессе выяснения возможных причин проводилось иммунофенотипирование некоторых образцов данной партии МСК, согласно которому клетки экспрессировали на своей поверхности специфические маркеры, но в некоторых образцах в сниженном количестве (табл. 2).

Обсуждение

Развитие рефрактерной РТПХ, сопровождающееся гипофункцией трансплантата, остается одной из основных проблем курации пациентов после аллогенной ТГСК. Выбор линии терапии часто оказывается затруднительным в силу неэффективности применения известных на данный момент фармакологических препаратов. Внутрикостное введение МСК, культивированных из КМ, в нашем исследовании явилось эффективным методом восстановления функции трансплантата и купирования тяжелых симптомов рефрактерной РТПХ. Требуются дальнейшие исследования с включением большего количества пациентов для определения эффективной дозы МСК, подлинного эффекта и отдаленных результатов данного вида терапии. Использование МСК в комплексной терапии гематологических, негематологических и аутоиммунных заболеваний и их осложнений имеет большие перспективы.

Согласно научным публикациям, неэффективность применения МСК из плаценты в терапии РТПХ может быть связана с тем, что клетки из разных источников отличаются по свойствам и в особенности в секреции биологически актив-

ных веществ (цитокинов и ростовых факторов), способности формировать стволово-клеточные ниши, влиять на иммунные конфликты и регенерацию. Учитывая наш опыт, вероятно, МСК из плаценты просто не обладали необходимыми свойствами для редукции иммунных конфликтов на территории КМ и выполнения других необходимых и ожидаемых от них функций.

Возможно, в качестве источника МСК с целью лечения РТПХ и гипофункции трансплантата предпочтительнее использовать КМ с обязательным иммунофенотипированием полученных образцов перед их клиническим применением.





Следует отметить, что исследованию в лабораторных условиях подвергаются не первичные, нативные МСК, а размноженные в культуре под действием экзогенных факторов, которые потенциально способны влиять на поведение и свойства МСК.







Получение нативных МСК для исследования в достаточных количествах затруднено в силу их крайне малого содержания в доступных для забора тканей.







Также имеется ряд сообщений, в которых обсуждается возможность участия МСК в онкогенезе и метастазировании, как в качестве источника этих клеток, так и создания благоприятных условий для развития и распространения уже формирующейся опухолевой ткани. Способность МСК ингибировать иммунные процессы на территории КМ, снижать апоптотическую активность клеток, вероятно, играет двойную роль [7, 8].

Финансирование: источник не указан.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Nikolaeva Yu.A.  0000-0001-7034-1730
Skorobogatova E.V.  0000-0003-4431-1444
Kirgizov K.I.  0000-0002-2945-284X
Pristanskova E.A.  0000-0002-4569-657X

Blagonravova O.L.  0000-0002-1587-3256
Osipova E.U.  0000-0002-1873-3486
Ponomareva N.I.  0000-0003-4532-6613
Purbueva B.B.  0000-0003-3698-4462
Burya A.E.  0000-0003-4170-7152
Konstantinova V.V.  0000-0002-2652-8642

Filina O.A.  0000-0002-2136-3287
Machneva E.B.  0000-0003-2395-4045
Olkhova L.V.  0000-0002-7531-6443
Mezentseva A.V.  0000-0003-3211-6158
Antoshin M.M.  0000 0002 6129 2647
Sidorova N.V.  0000-0003-3797-5808

Литература

1. Fisher SA, Cutler A, Doree C, Brunskill SJ, Stanworth SJ, Navarrete C, Girdlestone J. Mesenchymal stromal cells as treatment or prophylaxis for acute or chronic graft-versus-host disease in haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients with a haematological condition. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 1: CD009768. doi: 10.1002/14651858.CD009768.pub2.

2. Munneke J, Spruit MJ, Cornelissen AS, van Hooven V, Voermans C, Hazenberg MD. The potential of mesenchymal stromal cells as treatment for severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a critical review of the literature. *Transplantation.* 2016; 100 (11): 2309–2314.

3. Krasowska-Kwiecien A, Gozdzik J, Jarocha D, Wozniak M, Czogala W, Wiecha O, Skoczen S, Duzniowska A, Majka M. Mesenchymal stem cells as a salvage treatment for severe refractory graft-vs-host disease in children after bone marrow transplantation. *Transplantation Proceedings.* 2019; 51 (3): 880–889.

4. Schmelzer E, McKeel DT, C Gerlach JC. Characterization of Human Mesenchymal stem cells from different tissues and their membrane encasement for prospective transplantation

therapies. *BioMed. Research International.* 2019; 2019: Article ID 6376271: 13.

5. Владимирская Е. Механизмы кроветворения в норме и при онкогематологических заболеваниях. *Лар. Lambert Academic Publishing, Beau Bassin,* 2018: 130–132.

6. Zhao K, Lou R, Huang F, Peng Y, Jiang Z, Huang K, Wu X, Zhang Y, Fan Z, Zhou H, Liu C, Xiao Y, Sun J, Li Y, Xiang P, Liu Q. Immunomodulation effects of mesenchymal stromal cells on acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2015; 21 (1): 97–104.

7. Soldini D, Moreno E, Martin V, Gratwohl A, Marone C, Mazzucchelli L. BM-derived cells randomly contribute to neoplastic and non-neoplastic epithelial tissues at low rates. *Bone marrow transplantation.* 2008; 42 (11): 749–755.

8. Chang AI, Schwertschko AH, Nolte JA, Wu J. Involvement of mesenchymal stem cells in cancer progression and metastases. *Current Cancer Drug Targets.* 2015; 15 (2): 88–98.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-14-22
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-14-22>

Д.В. Прудников, Н.П. Курсанова, Ю.Е. Марейко, Н.В. Минаковская, О.В. Алейникова

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

«Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск, Республика Беларусь



К эффективным способам терапии детей и подростков с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) относится трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Цель исследования – анализ исходов пациентов с ОЛЛ, получивших ТГСК в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь с 1998 по 2016 гг. Материалы и методы исследования: в период с июня 1998 г. по декабрь 2016 г. 94 пациентам с ОЛЛ после проведения основного этапа лечения в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии была выполнена аллогенная ТГСК (алло-ТГСК). Анализ исходов проводили для пациентов (n=89) с первичным приживлением трансплантата. Результаты: в нашем центре в период 2012–2016 гг. по сравнению с начальным периодом 1998–2001 гг. количество алло-ТГСК для пациентов с

Контактная информация:

Прудников Дмитрий Владимирович – врач-гематолог отделения трансплантации РНЦ ДОГи МЗ РБ
Адрес: Республика Беларусь, 223053, Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43
Тел.: (37517) 265-48-51, E-mail: dima1911@mail.ru
Статья поступила 30.05.19, принята к печати 20.07.19.

Contact information:

Prudnikov Dmitry Vladimirovich – hematologist of the Transplantation Department
Address: Republic of Belarus, 223053, Minsk district, Borovlyany village, Frunzenskaya str., 43
Tel.: (37517) 265-48-51, E-mail: dima1911@mail.ru
Received on May 30, 2019, submitted for publication on Jul. 20, 2019.