

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-1-114-134

ПРИМЕНЕНИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СОЛИДНЫХ ОРГАНОВ: ВЫЗОВЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

Ю.Б. Басок¹, А.С. Пономарева¹, Н.В. Грудинин¹, Д.Н. Круглов¹, В.К. Богданов¹,
А.Д. Белова¹, В.И. Севастьянов^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Российская Федерация

Трансплантация донорских органов продолжает оставаться «золотым стандартом» при спасении жизни пациентов с терминальной стадией органного поражения и направлена на продление и улучшение качества жизни реципиентов. Однако, несмотря на прогрессивное развитие, трансплантация органов по-прежнему сталкивается с серьезными вызовами, такими как дефицит донорских органов и последствия длительной иммуносупрессии. В связи с этим активно ведется поиск терапевтических подходов, способных повысить эффективность аллогенной трансплантации органов. Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) способны существенно усиливать и ускорять восстановительные процессы в поврежденных органах, могут стимулировать ангиогенез и предотвращать апоптоз клеток, воспаление и формирование фиброза, обладают иммуномодулирующими свойствами. МСК привлекают внимание исследователей и врачей благодаря набору уникальных свойств, которые могут быть полезны при трансплантации солидных органов. В обзоре дан критический анализ и обобщены фактические клинические данные, касающиеся исследования терапевтического эффекта МСК при трансплантации органов. Поиск литературы проводился в электронных базах данных Medline/PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) и eLIBRARY/Российский индекс научного цитирования (<https://www.elibrary.ru>). Критерием включения было клиническое использование МСК для улучшения состояния реципиентов почки, печени, легких, сердца и поджелудочной железы и повышения качества трансплантатов. Критериями исключения статей были применение МСК для лечения больных, которым не проводили трансплантацию, а также статьи, описывающие действие продуктов МСК (экзосомы, везикулы и кондиционированные среды), и научные работы, выполненные в условиях *in vitro* и *in vivo* (без участия пациентов), а также материалы конференций, обзоры и препринты статей. Для анализа литературы была выбрана 31 оригинальная статья на английском и русском языках. Также в обзоре обсуждаются перспективы применения МСК в трансплантологии.

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, трансплантация почки, трансплантация печени, трансплантация легких, *ex vivo* перфузия, регенеративная медицина.

Для корреспонденции: Басок Юлия Борисовна. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1.
Тел. (499) 190-45-90. E-mail: bjb2005@mail.ru

Corresponding author: Yulia Basok. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Phone: (499) 190-45-90. E-mail: bjb2005@mail.ru

USE OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN SOLID ORGAN TRANSPLANTATION: CHALLENGES AND PROSPECTS (SYSTEMATIC REVIEW)

Yu.B. Basok¹, A.S. Ponomareva¹, N.V. Grudin¹, D.N. Kruglov¹, V.K. Bogdanov¹, A.D. Belova¹, V.I. Sevastianov^{1, 2}

¹ Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

² Institute of Biomedical Research and Technology, Moscow, Russian Federation

Organ transplantation continues to be the gold standard for saving the lives of patients with end-stage organ diseases. Its goal is to help recipients live longer and better lives. However, despite advancements, organ transplantation still faces serious challenges, such as organ shortage and the effects of chronic immunosuppression. In this regard, there is ongoing vigorous search for therapeutic strategies that can improve the efficacy of allogeneic organ transplantation. Mesenchymal stem cells (MSCs) can significantly enhance and accelerate regenerative processes in damaged organs, can angiogenesis angiogenesis and inhibit cell apoptosis, inflammation and fibrosis formation, and have immunomodulatory properties. Researchers and physicians are interested in MSCs because of a set of unique properties that could be useful in solid organ transplantation. This review critically analyzes and summarizes the actual clinical data related to the study of the therapeutic effects of MSCs in organ transplantation. Electronic databases Medline/PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) and eLIBRARY/Russian Science Citation Index (<https://www.elibrary.ru>) were searched for relevant literature. Inclusion criteria were clinical use of MSCs to improve the condition of kidney, liver, lung, heart and pancreas recipients, and to enhance graft quality. Exclusion criteria for articles included the use of MSCs for the treatment of non-transplant patients, as well as articles detailing the effects of MSCs products (exosomes, vesicles and conditioned media) and research studies conducted *in vitro* and *in vivo* (without patient participation), conference proceedings, reviews and preprints of articles. Thirty-one original articles in English and Russian languages were selected for literature review. The prospects of MSCs in transplantology are also covered in the paper.

Keywords: mesenchymal stem cells, kidney transplantation, liver transplantation, lung transplantation, ex vivo perfusion, regenerative medicine.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация донорских органов продолжает оставаться «золотым стандартом» при спасении жизни пациентов с терминальной стадией органного поражения и направлена на продление и улучшение качества жизни реципиентов. В 2022 г. число трансплантаций органов в РФ увеличилось на 10,0% по сравнению с 2021 г. [1]. Однако, несмотря на прогрессивное развитие, трансплантация органов по-прежнему сталкивается с серьезными вызовами, такими как дефицит донорских органов и последствия длительной иммуносупрессии [2–5]. В связи с этим активно ведется поиск терапевтических подходов, способных повысить эффективность аллогенной трансплантации органов.

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) привлекают внимание исследователей и врачей благодаря набору уникальных свойств. По своей природе МСК обладают способностью к направленной дифференцировке в различные мезенхимные ткани, включая хрящевую, жировую и костную [6]. Также известны иммуномодулирующие свойства МСК, делающие возможным их аллогенную трансплантацию [7]. Кроме того, МСК доступны, и отсутствуют

этические ограничения в их применении [8]. Однако многие исследователи связывают терапевтический потенциал МСК с продукцией в окружающую среду многочисленных регуляторных и ростовых стимулирующих факторов, экзосом, микровезикул, липопротеидов, микроРНК, а также апоптотических телец, которые существенно усиливают и ускоряют восстановительные процессы в поврежденных органах, стимулируют ангиогенез и предотвращают апоптоз клеток, воспаление и формирование фиброза [9]. Описано использование МСК для лечения широкого спектра патологий, включая сердечно-сосудистые [10, 11], нейродегенеративные [12, 13], аутоиммунные [14, 15], заболевания легких [16], печени [17], почек [18], ортопедические заболевания [19] и коронавирусную инфекцию COVID-19 [20].

Перечисленные свойства указывают на высокий потенциал применения МСК при трансплантации различных солидных органов. Использование МСК при машинной перфузии может улучшить жизнеспособность и функцию донорских органов, снизить их ишемически-реперфузионное повреждение и ускорить послеоперационное восстановление тканей [21]. В то же время МСК могут быть использо-

ваны в качестве дополнительного иммуносупрессивного (иммунотолеризирующего) средства после трансплантации для минимизации осложнений в постоперационном периоде [22].

В данном систематическом обзоре мы критически оценили и обобщили фактические клинические сведения электронных баз данных Medline/PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) и eLIBRARY/Российский индекс научного цитирования (<https://www.elibrary.ru>), касающиеся исследований терапевтического эффекта МСК при трансплантации органов.

РАССМОТРЕННЫЕ БАЗЫ ДАННЫХ И РЕЗУЛЬТАТЫ ПОИСКА

Поиск литературы проводился в электронных базах данных Medline/PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), eLIBRARY/Российский индекс научного цитирования (<https://www.elibrary.ru>).

В качестве поисковых запросов в Medline/PubMed были использованы термины: *mesenchym*[ti] AND transpl*[ti] AND organ*[ti]* (поисковый запрос 1); *mesenchym*[ti] AND transpl*[ti] AND liver*[ti]* (поисковый запрос 2); *mesenchym*[ti] AND transpl*[ti] AND hepat*[ti]* (поисковый запрос 3); *mesenchym*[ti] AND transpl*[ti] AND kidn*[ti]* (поисковый запрос 4); *mesenchym*[ti] AND transpl*[ti] AND renal*[ti]* (поисковый запрос 5); *mesenchym*[ti] AND transpl*[ti] AND heart*[ti]* (поисковый запрос 6); *mesenchym*[ti] AND transpl*[ti] AND cardio*[ti]* (поисковый запрос 7); *mesenchym*[ti] AND transpl*[ti] AND pancr*[ti]* (поисковый запрос 8); *mesenchym*[ti] AND transpl*[ti] AND lung*[ti]* (поисковый запрос 9). Дата последнего поиска 29.07.2024.

В качестве поисковых запросов в eLIBRARY были использованы термины *mesenchym* transpl* organ** (поисковый запрос 1); *мезенхим* транспл* орган** (поисковый запрос 2); *mesenchym* transpl* liver** (поисковый запрос 3); *mesenchym* transpl* hepat** (поисковый запрос 4); *мезенхим* транспл* печен** (поисковый запрос 5); *mesenchym* transpl* kidn** (поисковый запрос 6); *mesenchym* transpl* renal** (поисковый запрос 7); *мезенхим* транспл* почк** (поисковый запрос 8); *mesenchym* transpl* heart** (поисковый запрос 9); *mesenchym* transpl* cardio** (поисковый запрос 10); *мезенхим* транспл* серд** (поисковый запрос 11); *mesenchym* transpl* pancr** (поисковый запрос 12); *мезенхим* транспл* поджелуд** (поисковый запрос 13); *mesenchym* transpl* lung** (поисковый запрос 14); *мезенхим* транспл* легк** (поисковый запрос 15). Дата последнего поиска 30.07.2024.

Критерием для включения статей в анализ было клиническое использование МСК для улучшения состояния реципиентов почки, печени, легких, сердца и поджелудочной железы и повышения

качества трансплантатов. При анализе литературы были использованы полнотекстовые оригинальные статьи на английском и русском языках. Критериями исключения статей из анализа стало применение МСК для лечения больных, которым не проводили трансплантацию почки, печени, легких, сердца и поджелудочной железы, а также статьи, описывающие действие продуктов МСК, включая экзосомы, везикулы и кондиционированные среды, и научные работы, выполненные в условиях *in vitro* и *in vivo* (без участия пациентов). Кроме того, в исследование не были включены материалы конференций, обзоры и препринты статей.

Схема процесса поиска литературы представлена на рис. 1.

Первоначальный поиск привел к обнаружению 885 публикаций. Прежде всего в результатах поиска публикаций в каждой из выбранных баз данных вручную были исключены статьи, посвященные использованию МСК для лечения больных, которым не проводили трансплантацию почки, печени, легких, сердца и поджелудочной железы, а также статьи, описывающие действие продуктов мезенхимальных стромальных клеток, включая экзосомы, везикулы и кондиционированные среды. Далее были исключены обзоры литературы и исследования, выполненные в условиях *in vitro* и *in vivo*. На последнем этапе были исключены 16 повторов: публикации дублировались в базах данных PubMed и eLIBRARY. Таким образом, в исследование была включена 31 статья [23–53]. В 24 статьях описаны исследования, в которых принимали участие пациенты после трансплантации почки [23–46], в 6 публикациях представлены работы, изучающие влияние введения МСК при трансплантации печени [46–52], и в 1 работе МСК применяли при трансплантации легких [53]. Клинических исследований, описывающих применение МСК при трансплантации сердца и поджелудочной железы, найдено не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты опубликованных работ демонстрируют, что использование МСК (аутологичных и аллогенных) безопасно и оказывает положительный терапевтический эффект при трансплантации почек, печени и легких (табл.), однако степень его выраженности варьирует у разных авторов.

МСК при трансплантации почки

Большинство исследований, вошедших в обзор, нацелены на исследование возможности безопасного снижения иммуносупрессивной терапии после трансплантации. В работе Bezstarosti et al. снижали дозу такролимуса в группе МСК до 50% во время второй инфузии аутологичных МСК и полностью отменяли через 1 неделю, в то время как в контроль-

ной группе терапия такролимусом была продолжена. Через 2 года после трансплантации функция почек у пациентов, получавших лечение МСК с последующей ранней отменой такролимуса, не уступала контрольной группе, а количество эпизодов отторжения не увеличивалось [23].

Casiraghi et al. в отчете о клиническом случае показывают, что при трансплантации почки от родственного донора инфузия аутологичных МСК из костного мозга индуцирует толерантность к трансплантату, что позволяет полностью отказаться от приема поддерживающих иммуносупрессивных препаратов в поздние сроки после трансплантации [28].

В однолетнем наблюдении I–II фазы открытого исследования с участием 20 пациентов Eppicini et al. показали, что однократная инфузия аллогенных МСК костного мозга после трансплантации почки от посмертного донора безопасна, повышает концентрацию регуляторных Т-клеток (Treg) и способствует улучшенной ранней функции аллотрансплантата. 30% реципиентов, получивших лечение МСК, не нуждались в кортикостероидах по сравнению с 40% контрольной группы [29]. Долгосрочные эффекты, включая потенциальную иммунизацию против МСК, еще предстоит изучить.

Dreyer et al. провели клиническое исследование с последующим наблюдением в течение 12 месяцев с участием 10 реципиентов почки от живого (неродственного) донора и показали безопасность инфузии

аллогенных МСК, полученных из костного мозга, через 6 месяцев после трансплантации в сочетании с низкими концентрациями такролимуса ($1,5\text{--}3,0$ нг/мл). После инфузии МСК у всех реципиентов отмечали стабильную функцию почек, не наблюдали отторжения трансплантата и побочных эффектов, связанных с введением клеток [44].

Аналогичные результаты получили Peng et al., показав, что инфузия аллогенных МСК костного мозга позволила снизить дозу такролимуса с $0,077 \pm 0,005$ до $0,045 \pm 0,002$ мг/кг/сут у реципиентов почки от родственного донора без немедленных или долгосрочных токсических побочных эффектов, связанных с введением МСК. Через 12 месяцев наблюдения отмечено одно острое отторжение в контрольной группе и 100% выживаемость пациентов со стабильной функцией почек [38].

Ran et al. на большей группе пациентов показали, что сочетание щадящей дозы такролимуса ($0,04 \pm 0,05$ мг/кг/сут) и введение аллогенных МСК было таким же эффективным, как и стандартная доза такролимуса ($0,07 \pm 0,08$ мг/кг/сут), для поддержания выживаемости трансплантата в течение 2 лет после пересадки почки от родственного донора. Не было выявлено значимой разницы в количестве острых отторжений и выживаемости трансплантата, значениях сывороточного креатинина и скорости клубочковой фильтрации [43].

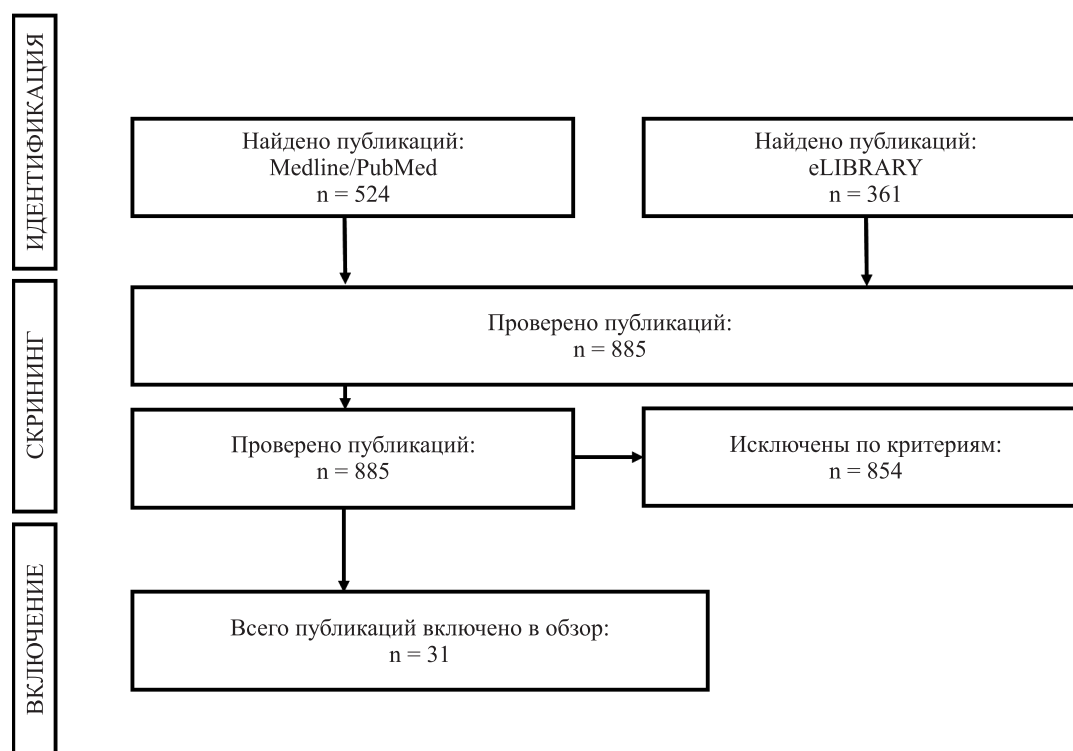


Рис. 1. Блок-схема, использованная для поиска литературы

Fig. 1. Literature search flow diagram employed for this review

Таблица

Основные параметры и результаты исследований включенных публикаций

General characteristics and results of studies included in this review

Публикация	Группа пациентов	Тип МСК	Доза МСК, клеток/кг массы тела	Путь и кратность введения	Иммуносупрессивная терапия	Результаты
1	2	3	4	5	6	7
Трансплантация почки						
Bezstarosti, 2023 [23]	70	Аутологичные (источник не указан)	$1,0-2,0 \times 10^6$	В/в на 6-й и 7-й неделе после трансплантации	Такролимус, эверолимус, преднизолон. В группе МСК доза такролимуса была снижена до 50% во время второй инфузии МСК и полностью отменена через 1 неделю, в то время как в контрольной группе терапия такролимусом была продолжена	Терапия МСК способствует ранней отмене такролимуса у реципиентов почечного трансплантата от живого донора: 45% пациентов, получавших МСК, смогли продолжить лечение без такролимуса на основе эверолимуса и преднизолона. Авторы отметили необходимость более глубоких исследований для определения точных критериев для назначения МСК в качестве иммуносупрессивной терапии при трансплантации почки
Kaundal, 2022 [24]	15	Аутологичные или аллогенные МСК костного мозга	$1,0-1,5 \times 10^6$	В/в за 1 день до трансплантации и через 30 дней после	Такролимус, микрофенолата мофетил, преднизолон	Было показано, что инфузия аутологичных МСК безопасна и хорошо переносится пациентами. Все реципиенты продемонстрировали стабильную функцию трансплантата после эпизодов отторжения в нескольких случаях. Были продемонстрированы различия в иммунологических реакциях независимо от одинакового происхождения, изоляции, условий экспансии и дозировки МСК. Авторы отметили необходимость более глубоких исследований в связи с малым размером выборки и отсутствием данных функциональной оценки
Večerić-Haler, 2021 [25]	1	Аутологичные МСК костного мозга	$3,0 \times 10^6$	В/в с интервалом в 1 неделю (1 неделя, 1 неделя, 2 недели) через 3 года после трансплантации почки	Такролимус, микрофенолата мофетил, стероид	Отсутствие положительного эффекта после введения аутологичных МСК у пациента с поздним антителоопосредованным отторжением почки. У пациента также был выявлен парвовирус B19, занесенный с донорским органом
Wei, 2021 [26]	53	Аллогенные МСК костного мозга	$1,0 \times 10^6$	Режим 1: 4 ежемесячных в/в Режим 2: 4 еженедельных в/в	Ингибиторы кальциневрина, микрофенолата мофетил с глюкокортикоидами или без них, метилпреднизолон	Иммуносупрессия в сочетании с введением МСК могут замедлить ухудшение функции аллотрансплантата почки у реципиентов с хроническим активным антителоопосредованным отторжением

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	7
Ban, 2021 [27]	2	Аллогенные МСК костного мозга	$1,0 \times 10^6$	4 в/в каждые 2 недели	Такролимус, микофенолата мофетил, кортикостероид в низкой дозе	Подтверждена безопасность применения многократных доз МСК для лечения хронического активного антителоопосредованного отторжения у реципиентов почечного трансплантата. Функция почки была стабильна во время лечения МСК, затем ухудшилась в течение 6 месяцев после последней инфузии МСК. Авторы отметили необходимость более глубоких исследований в связи с малым размером выборки
Casiraghi, 2020 [28]	1	Аутологичные МСК костного мозга	$2,0 \times 10^6$	В/в за 1 сутки до трансплантации	Циклоспорин, микофенолата мофетил, метилпреднизолон, преднизон	Введение МСК позволило обеспечить безопасную отмену поддерживающих иммуносупрессоров при сохранении оптимальной долгосрочной функции почечного аллотрансплантата от родственного донора
Epicum, 2019 [29]	20	Аллогенные МСК костного мозга	$2,0 \times 10^6$	В/в на 3-и сутки после трансплантации ± 2 дня	Циклоспорин, такролимус, микофенолата мофетил, микофеноловая кислота, азатиоприн	Через год после трансплантации 30% пациентов, получавших лечение с МСК, не нуждались в кортикостероидах по сравнению с 40% контрольной группы. Показана безопасность инфузии МСК и улучшение ранней функции трансплантата. Авторы отмечают необходимость более длительного наблюдения за реципиентами
Perico, 2018 [30]	16	Аутологичные МСК костного мозга	$2,0 \times 10^6$	В/в за 1 сутки до трансплантации или через 7 суток после	Циклоспорин, микофенолата мофетил, преднизон	Дотрансплантационная инфузия МСК реципиентам почечного трансплантата от родственного донора при низкодозной поддерживающей иммуносупрессивной терапии является безопасной и не вызывает серьезных побочных эффектов даже при длительном наблюдении
Mudrabettu, 2014 [31]	4	Аутологичные МСК костного мозга	Первая инфузия: $0,35-2,1 \times 10^6$. Вторая инфузия: $0,21-2,26 \times 10^6$	В/в за 1 сутки до трансплантации или через 30 суток после	Такролимус, микофенолата мофетил, преднизолон	Подтверждена безопасность применения МСК у пациентов, перенесших трансплантацию почки от живого донора. Терапия МСК обуславливает экспансию регуляторных Т-клеток и снижение пролиферации Т-клеток. Авторы отмечают необходимость более крупных рандомизированных исследований для подтверждения выводов работы
Perico, 2013 [32]	4	Аутологичные МСК костного мозга	$2,0 \times 10^6$	В/в за 1 сутки до трансплантации	Циклоспорин, микофенолата мофетил, преднизон	Однократная предтрансплантационная инфузия МСК реципиентам почки от родственного донора не оказывает отрицательного влияния на трансплантат, при этом обеспечивая терапевтическое иммуномодулирующее действие

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	7
Lee, 2013 [33]	7	Аллогенные МСК костного мозга	$1,0 \times 10^6$	Введение в костный мозг правой подвздошной кости	Ингибитор кальциневрина, микофенолата мофетил, стероиды	Подтверждена безопасность и осуществимость инъекции МСК в подвздошную кость реципиентов почки от живого донора. Не было выявлено потери трансплантата, острые отторжения наблюдались у 3 реципиентов
Tan, 2012 [34]	159	Аутологичные МСК костного мозга	$1,0-2,0 \times 10^6$		Стандартная или сниженная на 80% доза ингибиторов кальциневрина (такролимус, циклоспорин), микофенолата мофетил, метилпреднизолон	Среди пациентов, перенесших трансплантацию почки от родственного донора, использование МСК по сравнению с индукционной терапией антителами к рецептору ИЛ-2 привело к снижению частоты острого отторжения, снижению риска оппортунистической инфекции и улучшению функции почек через 1 год
Saadi, 2013 [35]	3	Аллогенные МСК костного мозга	$0,4-0,7 \times 10^6$	2 в/в с интервалом в одну неделю	Циклоспорин, микофенолата мофетил, преднизон	Терапия МСК способствует успешной десенсибилизации перед повторной трансплантацией почки
Perico, 2011 [36]	2	Аутологичные МСК костного мозга	$1,7 \times 10^6$ или $2,0 \times 10^6$	В/в через 7 суток после трансплантации	Циклоспорин, микофенолата мофетил, преднизон	При инфузии МСК наблюдали дисфункцию почки, пересаженной от родственного донора. Через 360 и 180 суток после трансплантации реципиенты находились в хорошем состоянии со стабильной функцией трансплантата. Авторы отмечают необходимость более глубокого исследования нежелательных побочных эффектов при терапии МСК
Vanikar, 2010 [37]	200	Аллогенные МСК жировой ткани	—	Введение за 9 суток до трансплантации в сальниковую вену	Циклоспорин, преднизон, азатиоприн	Через 18 месяцев после трансплантации почки от живого донора у группы реципиентов, получавших лечение МСК + ГСК, зарегистрировано 12% эпизодов острого отторжения, 4% реципиентов погибли, не было потери трансплантата. У группы только с ГСК – 18% эпизодов отторжения, 6% потерь трансплантата и 9% пациентов погибли
Peng, 2013 [38]	12	Аллогенные МСК костного мозга	Первая инфузия: $5,0 \times 10^6$. Вторая инфузия: $2,0 \times 10^6$	Первая инфузия МСК непосредственно в артерию почечного трансплантата во время трансплантации почки. Вторая инфузия МСК в/в через 1 месяц	Метилпреднизолон, такролимус, микофенолата мофетил, преднизолон	Терапия МСК позволила снизить дозу такролимуса на 50%
Reinders, 2013 [39]	6	Аутологичные МСК костного мозга	$1,0-2,0 \times 10^6$	Двукратное в/в с интервалом 7 суток	Преднизон, такролимус или циклоспорин, микофенолата мофетил	Лечение МСК реципиентов почки с субклиническим отторжением и/или интерстициальным фиброзом/атрофией канальцев клинически осуществимо и безопасно

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	7
Dave, 2013 [40]	1	Аллогенные МСК жировой ткани	$1,1 \times 10^4$	За 1 месяц до трансплантации почки: введение в тимический кровоток путем бедренной катетеризации	Такролимус, микофенолат натрия, преднизолон	Стабильная функция трансплантата почки, отсутствие отторжения, отсутствие ухудшения диабетического статуса
Vanikar, 2013 [41]	1	Аллогенные МСК жировой ткани	—	Портальная инфузия за 16 суток до трансплантации почки	Метилпреднизолон, преднизолон	Достижение толерантности со стабильной функцией трансплантата почки от живого донора при отсутствии иммуносупрессии в течение 6 месяцев через 3 года после трансплантации
Vanikar, 2014 [42]	285	Аллогенные МСК жировой ткани	$4,6 \times 10^4$	Введение клеток за 14 суток до трансплантации в сальниковую вену	Такролимус, преднизолон. Контрольная группа дополнительно получала микофенолат натрия	Выживаемость пациентов через 7 лет после трансплантации почки от живого донора в условиях немиелоаблативного кондиционирования составила 94,7% в группе МСК + ГСК, 92,5% в группе ГСК и 78,4% в контрольной группе. Выживаемость трансплантата за тот же период составила 94,6; 86 и 94,4% соответственно. Эпизоды отторжения и потребность в иммуносупрессии были меньше в группе ГСК по сравнению с контрольной группой, при этом наилучшие результаты были отмечены в группе МСК + ГСК
Pan, 2016 [43]	32	Аллогенные МСК костного мозга	Первая инфузия: 5×10^6 . Вторая инфузия: 2×10^6	Первая инфузия МСК непосредственно в артерию почечного аллотрансплантата во время трансплантации почки. Вторая инфузия МСК внутривенно через 1 месяц	Метилпреднизолон, такролимус, микофенолат мофетил, преднизолон	Сочетание низкой дозы такролимуса и МСК было таким же эффективным, как и стандартная доза такролимуса, в поддержании выживаемости трансплантата в течение 2 лет после трансплантации
Dreyer, 2020 [44]	10	Аллогенные МСК костного мозга	$1,0-2,0 \times 10^6$	Двукратное в/в через 6 месяцев после трансплантации	Такролимус, эверолимус, преднизолон	После введения МСК не наблюдали острого отторжения или потери трансплантата, функция почек оставалась стабильной, заметных изменений в популяциях Т- и В-клеток или плазматических цитокинов не выявлено. Введение аллогенных МСК в сочетании с низкой дозой такролимуса через 6 месяцев после трансплантации безопасно, по крайней мере, в течение первого года после пересадки почки. Авторы отмечают необходимость дальнейшего изучения эффективности аллогенных МСК при трансплантации почки

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	7
Meucci, 2021 [45]	54	Аутологичные МСК костного мозга	$1,0-2,0 \times 10^6$	Двукратное еженедельное в/в	Эверолимус, преднизолон, такролимус	У реципиентов почечного трансплантата терапия МСК в сочетании с ранней отменой такролимуса безопасно улучшает контроль артериального давления по сравнению с лечением такролимусом в стандартной дозе через 24 недели после трансплантации и ослабляет неблагоприятное ремоделирование левого желудочка, характеризующееся гипертрофией миокарда и диастолической дисфункцией. Авторы отмечают необходимость дальнейших исследований для определения влияния этого многообещающего режима иммуносупрессии на долгосрочные сердечно-сосудистые исходы
Meucci, 2022 [46]	54	Аутологичные МСК костного мозга	$1,0-2,0 \times 10^6$	Двукратное еженедельное в/в на 6-й и 7-й неделе после трансплантации	Эверолимус, преднизолон, такролимус	Сочетание терапии МСК и отмены ингибиторов кальциневрина предотвращает прогрессирующее расширение и дисфункцию левого предсердия в первые 6 месяцев после трансплантации почки
Трансплантация печени						
Коротков, 2022 [47]	1	Аллогенные МСК жировой ткани	$2,0 \times 10^6$	Инфузия МСК на 392, 396, 400, 458-е сутки после трансплантации	Такролимус, микофенолата мофетил, мед-рол, сертикан	Показана эффективность МСК как альтернативного способа иммуносупрессивной терапии МСК, позволяющего минимизировать дозы такролимуса при развитии почечного повреждения на фоне хронического отторжения трансплантата печени без риска усугубления тяжести иммунологической дисфункции. Авторы отмечают необходимость проведения дальнейшего исследования по использованию МСК в отдаленном периоде после трансплантации
Vandermeulen, 2021 [48]	10	Аллогенные МСК костного мозга	$1,5-3,0 \times 10^6$	В/в на 3-и сутки после трансплантации ± 2 дня	Такролимус, микофенолата мофетил	Инфузия МСК не вызвала развития инфекций или злокачественных опухолей за 85 месяцев наблюдения за реципиентами печени. Явных преимуществ для выживаемости или функции трансплантата в группах, получавших и не получавших МСК, не выявлено. Авторы подчеркивают необходимость проведения дополнительных исследований для более глубокого понимания воздействия МСК на трансплантированные органы

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6	7
Mora, 2018 [49]	1	–	$1,0 \times 10^6$	Инфузия МСК на 35, 38, 42 и 47-й день после трансплантации	Базиликсимаб, микрофенолата мофетил, такролимус, эверолимус, метилпреднизолон, циклоспорин	МСК продемонстрировали потенциал в модуляции иммунного ответа у реципиентов печени на фоне реакции «трансплантат против хозяина», что может привести к улучшению результатов лечения и уменьшению побочных эффектов от традиционных иммуносупрессивных средств. Авторы рекомендуют проведение дополнительных исследований для более глубокого понимания механизмов действия МСК
Casiraghi, 2020 [50]	20	Аллогенные МСК костного мозга	$1,0-2,0 \times 10^6$	В/в на этапе премедикации	Такролимус, микрофенолата мофетил, метилпреднизолон, преднизон	Инфузия МСК безопасна и хорошо переносима реципиентами печени, не вызывает инфекций и злокачественных образований за 1 год наблюдения, способствует экспансии Tregs. Авторы отмечают необходимость проведения исследования с большими когортами пациентов для подтверждения результатов
Detry, 2017 [51]	20	Аллогенные МСК костного мозга	$1,5-3,0 \times 10^6$	В/в на 3-и сутки после трансплантации ± 2 дня	Такролимус, микрофенолата мофетил	У реципиентов печени после инфузии МСК не наблюдали серьезных побочных эффектов и отторжения трансплантата в отличие от контрольной группы. Также введение МСК позволило безопасно снизить дозы такролимуса
Zhang, 2016 [52]	82	Аллогенные МСК из человеческой пуповины	$1,0 \times 10^6$	В/в на 1, 2, 4, 8, 12 и 16-й неделях после установленного диагноза «ишемическая холангиопатия»	Не указывалась	У реципиентов печени, получавших лечение МСК, была снижена потребность в интервенционных методах терапии до 33,3% (64,3% в контрольной группе) и увеличилась выживаемость трансплантата на 1-й и 2-й год наблюдения
Трансплантация легких						
Erasmus, 2022 [53]	13	Аллогенные МСК костного мозга	$0,5-1,0 \times 10^6$	Однократное или повторное в/в	Циклоспорин, микрофенолата мофетил, такролимус, преднизолон, азатиоприн	Внутривенные инфузии МСК, полученных из костного мозга, хорошо переносятся реципиентами трансплантата легких с хроническим отторжением. Низкие дозы МСК, вероятно, замедляют прогрессирование обструктивного хронического синдрома аллотрансплантата легких у некоторых пациентов. Авторы отмечают необходимость проведения дополнительных исследований для оценки эффективности введения МСК

Примечание. В/в – внутривенное введение; МСК – мезенхимальные стромальные клетки; ИЛ-2 – интерлейкин-2; ГСК – гемопоэтические стволовые клетки.

Note. В/в – intravenous infusion; МСК – mesenchymal stem cells; ИЛ-2 – interleukin-2; ГСК – hematopoietic stem cells.

Эти предварительные данные свидетельствуют о том, что введение МСК позволяет использовать более низкие дозы нефротоксичных ингибиторов кальциневрина после трансплантации почки.

Vanikar et al. описали клинический случай коинфузии МСК из жировой ткани донора и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), полученных из его костного мозга, предшествующей трансплантации почки от живого донора в условиях немиелоаблативного кондиционирования. Терапия позволила достичь трансплантационной толерантности со стабильной функцией почки при полном отсутствии иммуносупрессии в течение 6 месяцев через 3 года после трансплантации [41]. В дальнейшем проспективном открытом слепом рандомизированном исследовании с участием 285 пациентов авторы показали безопасность и эффективность для минимизации иммуносупрессии совместного введения аутологичных МСК из жировой ткани и ГСК из костного мозга в порталный кровоток перед трансплантацией почки в условиях немиелоаблативного кондиционирования [42].

В исследованиях Meucci et al. показано, что терапия аутологичными МСК костного мозга с полной отменой такролимуса представляется перспективным подходом у реципиентов почки, эффективным для предотвращения отторжения трансплантата и оказывающим потенциальное кардиопротекторное действие [45]. Сочетание терапии МСК и отмены ингибиторов кальциневрина предотвращает прогрессирующее расширение и дисфункцию левого предсердия в первые 6 месяцев после трансплантации почки [46].

Wei et al. в исследовании с участием 53 пациентов продемонстрировали эффективность и безопасность введения аллогенных МСК костного мозга реципиентам аллотрансплантата почки с хроническим активным антителоопосредованным отторжением. Отмечено отсутствие лихорадки, анафилаксии, флебита или венозного тромбоза, сердечно-сосудистых осложнений или злокачественных новообразований после введения МСК. Двухлетняя выживаемость аллотрансплантата у пациентов, получивших четыре дозы аллогенных МСК из костного мозга, была выше, чем у контрольной группы за тот же период (87,0% против 66,7%) [26].

Reinders et al. показали осуществимость, безопасность и системное иммуносупрессивное действие двукратного введения аутологичных МСК костного мозга реципиентам через 4 недели после трансплантации почки с признаками отторжения и/или увеличения интерстициального фиброза/атрофии канальцев [39].

Van et al. подтвердили безопасность применения 4 внутривенных введений аллогенных МСК костного мозга с частотой каждые 2 недели двум пациентам

с хроническим активным антителоопосредованным отторжением трансплантата почки [27]. При этом функция трансплантата ухудшилась в течение 6 месяцев после введения последней дозы МСК, что может свидетельствовать о краткосрочном эффекте МСК для случаев с продолжительным антителоопосредованным отторжением, устойчивым к другим типам терапии.

Večerić-Haler et al. описали отсутствие положительного эффекта после введения аутологичных МСК костного мозга у пациента с поздним антителоопосредованным отторжением почки (3 года после трансплантации). В течение 2 месяцев наблюдения у больного проявились тошнота, рвота, блефарит, диарея, асцит, спленомегалия, артериальная гипертензия, протеинурия и панцитопения; все симптомы исчезли после эксплантации поврежденной почки [25]. Описанный результат был показан на фоне парвовируса В19, занесенного с донорским органом, что указывает на необходимость определения критериев противопоказаний терапевтического применения МСК при антителоопосредованном отторжении почки.

Особый интерес вызывает клинический случай Dave et al. Пациенту с сахарным диабетом I типа и терминальной стадией почечной недостаточности было проведено введение аллогенных недифференцированных МСК жировой ткани, инсулин-продуцирующих клеток, дифференцированных из МСК жировой ткани, и гемопоэтических клеток костного мозга за 1 месяц до трансплантации почки от живого донора. В течение 13 месяцев наблюдали стабильную функцию почечного трансплантата без отторжения и ухудшения диабетического статуса, несмотря на прием ингибиторов кальциневрина и стероидов [40].

МСК при трансплантации печени

С.В. Коротков с соавторами в описании клинического случая демонстрируют возможность минимизации дозы такролимуса при развитии почечного повреждения на фоне хронического отторжения трансплантата печени без риска усугубления тяжести иммунологической дисфункции; ими была показана также необходимость проведения курса терапии из нескольких инфузий МСК для достижения необходимого иммунотолерантного фона реципиента [47].

Detry et al. также удалось безопасно снизить дозы такролимуса у реципиентов печени после инфузии аллогенных МСК из костного мозга без серьезных побочных эффектов и отторжения трансплантата в отличие от контрольной группы [51].

Mora et al. описали клинический случай успешного применения МСК в сочетании с циклоспорином и метилпреднизолоном для модуляции иммунного ответа у реципиента печени на фоне реакции «трансплантат против хозяина» [49]. Авторы отмечают

необходимость учета индивидуальных характеристик пациента, включая тяжесть заболевания, общие показатели здоровья и возможные сопутствующие заболевания, а также тщательного мониторинга на протяжении всего лечения, включая оценку функции печени, уровень инфекций и возможные осложнения, что позволит своевременно корректировать терапию.

Zhang et al. провели исследование с участием 82 пациентов с установленным диагнозом «ишемическая холангиопатия после трансплантации печени от посмертного донора» и показали, что введение МСК пуповины реципиентам печени не вызывает значительных побочных эффектов, оказывает положительное влияние на функцию печени (снижение уровней билирубина, γ -глутамилтрансферазы (γ GT) и щелочной фосфатазы (ALP) через 20 недель от начала лечения), снижает потребность в интервенционных вмешательствах (эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, стентирование, чрескожная чреспеченочная холангиостомия) с 64,3% в контрольной группе до 33,3% в группе, получавшей МСК, увеличивает выживаемость трансплантата на 1-й и 2-й год наблюдения по сравнению с контрольной группой [52].

МСК при трансплантации легких

Erasmus et al. выявили, что введение аллогенных МСК из костного мозга может замедлить снижение функции трансплантата легких у реципиентов с хроническим отторжением [53].

Проведенный нами анализ показал, что в большинстве вошедших в обзор исследований ($n = 23$) применялись аутологичные или аллогенные МСК костного мозга, только в 5 – МСК жировой ткани и в 1 – МСК пуповины, в 2 работах источник клеток не указан. В 11 исследованиях использовали аутологичные МСК, в 18 – аллогенные. В одной работе Kaundal et al. проводили сравнение аутологичной и аллогенной инфузии МСК костного мозга за сутки до и на 30-е сутки после трансплантации почки от родственного донора. В исследовании не было выявлено дозозависимой токсичности в ответ на инфузию МСК из разных источников. Анализ результатов проточной цитометрии показал увеличение популяций регуляторных В-лимфоцитов и Treg, а также снижение эффекторных Т-лимфоцитов у пациентов с аутоинфузией МСК. В описанном исследовании получены предварительные данные, что МСК аутологичного происхождения могут быть более безопасным выбором с точки зрения снижения нежелательных иммунных реакций, в то время как МСК аллогенного происхождения могут вызывать специфические клеточные и гуморальные иммунные реакции против донорских антигенов [24].

Точное количество МСК для достижения оптимальной иммуносупрессии неизвестно, а выбор

дозы, используемой в исследованиях, является в большей степени эмпирическим и требует дополнительного изучения. Наиболее часто используемой дозировкой МСК является $1,0\text{--}2,0 \times 10^6$ клеток на килограмм массы тела. В некоторых исследованиях количество клеток для одной инфузии составило $5,0 \times 10^6$ клеток/кг. Интересным является исследование Mudrabettu et al., в котором первым двум пациентам вводили более низкую дозу МСК ($0,21 \times 10^6$ клеток/кг), а затем увеличили ее до уровня, сопоставимого с другими исследованиями. В результате у реципиентов происходило увеличение популяции Treg и снижение пролиферации Т-клеток вне зависимости от вводимой дозы клеток [31].

Определение оптимального времени введения МСК реципиенту является одним из ключевых моментов для успешной терапии МСК. Так, при проведении пилотного исследования с участием двух реципиентов почки от родственного донора Perico et al. выявили целесообразность проводить инфузию аутологичных МСК костного мозга до трансплантации [36]. В дальнейшем исследовании авторы показали, что однократная предтрансплантационная инфузия МСК реципиентам не оказывает отрицательного влияния на трансплантат почки, при этом поддерживает терапевтическое иммуномодулирующее действие, и отметили связь экспансии Treg с индукционной терапией базиликсимабом [32]. В долгосрочном исследовании на большей выборке пациентов Perico et al. сообщили о достижении стабильной функции почечного трансплантата в течение 5–7 лет после однократной инфузии аутологичных МСК костного мозга и при минимизации поддерживающей иммуносупрессивной терапии. А также показали, что инфузия МСК не вызывает повышения восприимчивости к инфекциям и развития опухолей в долгосрочной перспективе [30]. Основные результаты проведенного нами исследования суммированы в таблице.

На рис. 2 представлены результаты общего скрининга научных публикаций, освещающих применение МСК при трансплантации органов и полученных в результате первичного поиска после исключения из анализа работ, изучающих влияние кондиционированных сред/везикул/экзосом, которые не рассматривались в качестве предмета исследования в данной работе.

Из рис. 2 видно, что доля доклинических испытаний, проведенных в условиях *in vitro* и *in vivo*, на данный момент превышает количество клинических исследований более чем в 2 раза в соответствии с поиском в Medline/PubMed и более чем в 1,5 раза в соответствии с поиском в eLIBRARY. Необходимо отметить, что, несмотря на отсутствие описанных клинических случаев применения МСК при пересадке сердца, было обнаружено около 20 статей, посвященных данному вопросу. Полученный результат

свидетельствует о развитии в настоящее время нового направления, которое постепенно внедряется в клиническую практику. Представленные обзоры литературы и комментарии, имеющиеся в структуре поиска, подтверждают высокий интерес к развитию этого раздела клинической науки.

На первый взгляд, удивительным выглядит отсутствие публикаций, освещающих использование МСК при трансплантации поджелудочной железы, но данный факт можно связать с тем, что были получены положительные результаты при совместной трансплантации МСК и островков Лангерганса как альтернативы трансплантации поджелудочной железы [54–56]. Пересадка аллогенных островков является альтернативным подходом для лечения пациентов с диагнозом «сахарный диабет I типа» более пяти лет в возрасте от 18 до 65 лет с повторяющимися тяжелыми гипогликемическими приступами и/или гликемической лабильностью, отсутствием у них чувствительности к состоянию гипогликемии и неопределяемым уровнем С-пептида [57–61].

Таким образом, в проанализированных публикациях установлена безопасность и терапевтическая эффективность использования МСК при трансплантации почки, печени и легких. Показано, что МСК обладают регуляторным потенциалом и могут быть применены в качестве средства терапии реакции отторжения и индукции толерантности, т. к. подавляют аллореактивность до и после трансплантации; МСК могут быть также пригодны для профилактического применения до или во время трансплантации, а также

для терапии реакции отторжения после трансплантации.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК В ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ

МСК доказали свою безопасность и эффективность в лечении ряда заболеваний, включая расстройства нервной системы и мозга, цирроз печени, легочные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания; их используют также при аутоиммунных заболеваниях, для заживления ран, в пластической хирургии и др., что подтверждено большим объемом доклинических и клинических испытаний [17, 19, 62–67]. Количество публикаций, посвященных применению МСК для лечения пациентов, увеличивается, так, на 2022 год, по данным литературы, зарегистрировано 1426 клинических исследований, что в четыре раза больше, чем в 2013 году [68]. Накопленные данные выявили ряд потенциальных механизмов, которые объясняют терапевтические эффекты МСК и интерес к ним.

МСК являются мультипотентными клетками, способными дифференцироваться в различные типы клеток, включая остеобласты (костная ткань), хондроциты (хрящевая ткань) и адипоциты (жировая ткань). В ответ на сигналы повреждения тканей и выброс провоспалительных цитокинов МСК выделяют факторы, включая хемокины и цитокины, которые активируют процессы регенерации: антиапоптотические (STC-1, ECVs) и антифибротические факторы (bFGF, HGF) способствуют ограничению

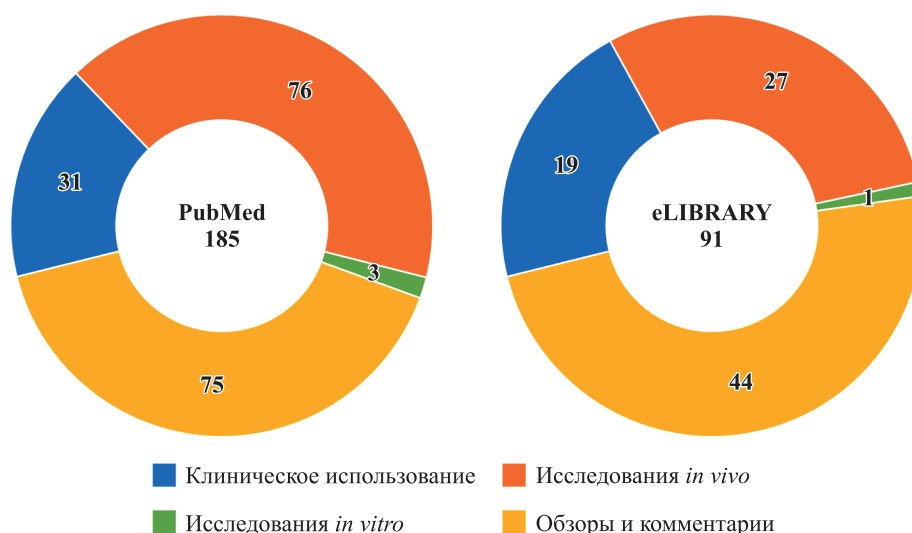


Рис. 2. Результаты скрининга научных публикаций, освещающих применение МСК при трансплантации органов в электронных базах данных Medline/PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) и eLIBRARY/Российский индекс научного цитирования (<https://www.elibrary.ru>)

Fig. 2. Results of screening of scholarly publications covering the use of mesenchymal stems cells in organ transplantation in the electronic databases Medline/PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) and eLIBRARY/Russian Science Citation Index (<https://www.elibrary.ru>)

степени повреждения и улучшают заживление тканей; активирующиеся тканевые предшественники (TIMP-1, TIMP-2, TSP2 и ECVs) и секреция факторов роста (TGF- β , VEGF, IGF1, HGF, KGF) стимулируют клетки к пролиферации и дифференцировке; хемоаттрактанты рекрутируют эндогенные предшественники к месту повреждения; локально модулируется иммунный ответ (PGE2, TSG-6, ECVs), избирательно ингибирующий пролиферацию иммунных клеток (рис. 3) [9, 69–71].

Источниками МСК являются различные ткани человека: костный мозг, жировая ткань, дерма, скелетные мышцы, синовиальные оболочки, подкожные вены, пульпа зуба, Вартонов студень пуповины, амниотическая жидкость, легкие и печень [8, 72]. Из-за разнообразия источников МСК Международным обществом клеточной терапии были предложены минимальные требования для определения МСК [6]: МСК должны быть способны к адгезии на пластике при культивировании в стандартных условиях; МСК должны экспрессировать CD105, CD73 и CD90 и не экспрессировать поверхностные молекулы CD45, CD34, CD14 или CD11b, CD79a или CD19 и HLA DR; МСК должны дифференцироваться в остеобласты, адипоциты и хондробласты *in vitro*.

Перед клиническим использованием МСК необходимо провести этап экспансии *in vitro* для получения

достаточного количества клеток. Однако длительное культивирование может влиять на характеристики и функциональность МСК, включая фенотип, дифференцировочный потенциал и геномную стабильность, и должно контролироваться для повышения терапевтической безопасности и эффективности [73–75].

Описано, что МСК обладают иммунорегуляторными свойствами, подавляя пролиферацию, дифференцировку, созревание и функционирование иммунных клеток [76–78]. Показана способность МСК индуцировать активность Treg и регуляторных В-лимфоцитов, что, в свою очередь, направлено на подавление эффекторных реакций и ответа иммунных клеток памяти [79]. Кроме того, МСК способны ингибировать образование и созревание дендритных клеток (ДК), что снижает их способность активировать Т-лимфоциты [80]. МСК индуцируют толерогенные ДК, которые продуцируют интерлейкин-10 и обуславливают экспансию Treg [81]. МСК также могут изменять фенотип макрофагов с провоспалительного фенотипа M1 на противовоспалительный фенотип M2 [82]. Также было показано, что МСК подавляют опосредованную IL-2 пролиферацию и цитотоксическую активность естественных киллеров (NK) [83]. МСК также экспрессируют большое количество хемокинов, что приводит к хемотаксису

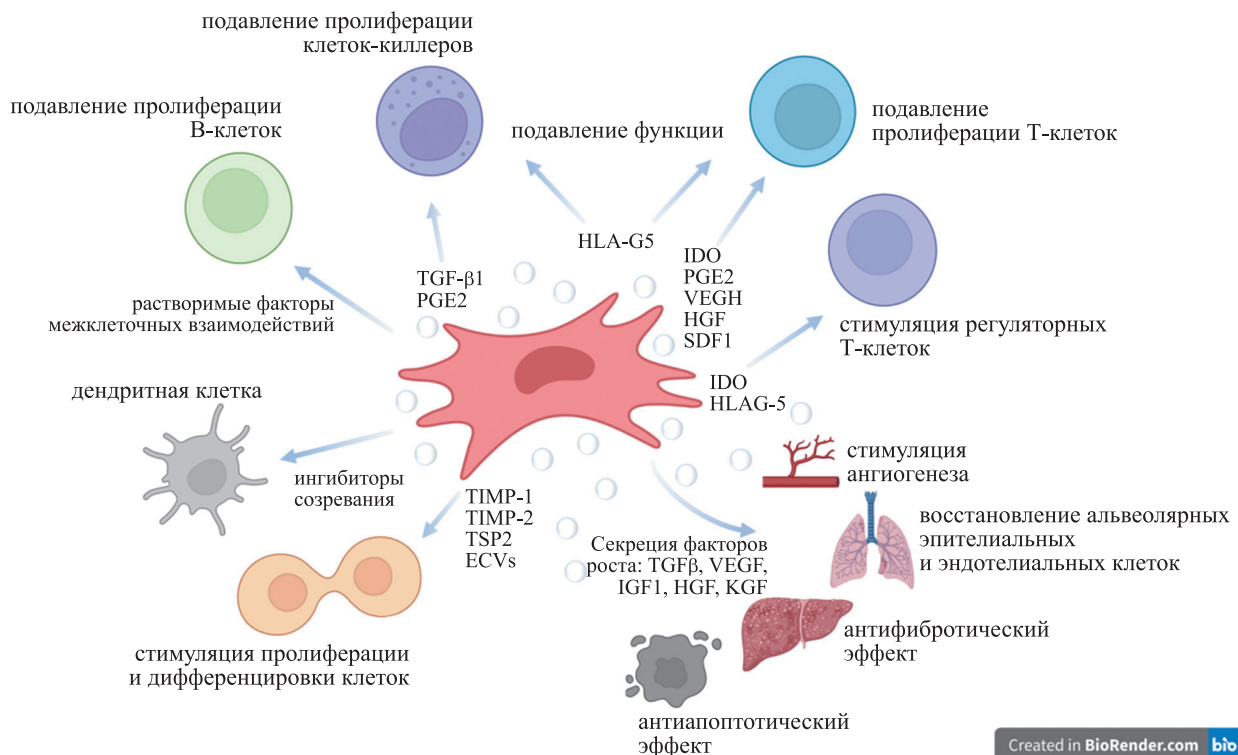


Рис. 3. Биологические свойства и эффекты мезенхимальных стромальных клеток (МСК). Рисунок создан на основе анализа собранной базы данных с помощью программы BioRender.com

Fig. 3. Biological properties and effects of mesenchymal stem cells (MSCs). The figure was created using the BioRender.com program based on analysis of the collected database

иммунных клеток в непосредственной близости от МСК. Далее МСК секретируют иммуносупрессивные факторы, которые действуют на мигрирующие иммунные клетки [84]. МСК секретируют ряд противовоспалительных факторов, а именно трансформирующий фактор роста (TGF- β), фактор роста гепатоцитов (HGF), оксид азота, гемоксигеназа-1, индолеамин-2,3-диоксигеназа, и экспрессируют ингибирующие костимулирующие молекулы, такие как TRAIL и PD-L1 [85]. Особую важность представляет активация с помощью МСК паракринных сигнальных путей в организме, так как изолированные МСК сохраняют жизнеспособность в организме реципиента короткий период времени [86]. Как показало недавнее исследование, апоптотическая гибель МСК является ключевым этапом активации механизмов иммуносупрессии при введении МСК [87].

МСК также обладают низкой иммуногенностью, что позволяет использовать клетки аллогенного происхождения. Данная особенность МСК связана с низкой экспрессией молекул МНС I класса и отсутствием МНС II класса, а также костимулирующих молекул B7-1, B7-2, CD80, CD40, CD40L и лиганда Fas на поверхности [88, 89].

В связи с перечисленными свойствами МСК их применение вызывает интерес трансплантологов в качестве средства для разработки нового терапевтического подхода, способного повысить эффективность лечения реципиентов солидных органов: МСК оказывают иммуномодулирующее действие, они способны стимулировать регенерацию трансплантата за счет секреции экзосом, микровезикул и растворимых факторов, таких как факторы роста, цитокины и хемокины. Получены убедительные доказательства, свидетельствующие о том, что МСК обладают потенциальной способностью смягчать тяжесть ишемического и реперфузионного повреждения различных органов, включая сердце, почки, печень, мозг и легкие [90–95].

Необходимо отметить, что существует ряд важных нерешенных вопросов, которые затрудняют использование МСК в клинической практике при трансплантации органов. Например, как видно из таблицы, в клинике применялись МСК из нескольких источников. Однако в ряде исследований показано различие свойств МСК в зависимости от их исходной локализации [96]. Гетерогенность свойств МСК от разных доноров, несомненно, является неизученной проблемой для клинического применения [97]. Терапевтическую ценность МСК также определяет возраст донора. Так, МСК, полученные от пожилых доноров, имеют низкий пролиферативный потенциал [98]. Не менее важным вопросом для поддержания качества МСК является стандартизация протоколов изоляции и экспансии *in vitro* [99]. В представленных исследованиях описано множество вариантов

количества МСК, используемых для инфузии, доз и временных точек введения клеток, что также требует стандартизации. В связи с этим особое внимание должно быть уделено решению перечисленных проблем, явно влияющих на терапевтическую эффективность терапии МСК.

Пациенты, перенесшие трансплантацию солидных органов, обычно получают комбинацию иммуносупрессивных препаратов (ИСП), таких как ингибиторы кальциневрина, кортикостероиды и блокаторы пролиферативного сигнала (mTOR-ингибиторы) [100–102]. Как описано выше, МСК также обладают некоторым иммуносупрессивным действием. Кроме того, МСК могут ослаблять негативное воздействие ИСП на иммунную систему [103]. В связи с этим в различных клинических исследованиях для улучшения исхода трансплантации использовали МСК в качестве дополнения к ИСП. Тем не менее малоизученным является взаимодействие МСК с ИСП, что, безусловно, является важным вопросом для определения терапевтически эффективных схем лечения. Например, Eggenhofer et al. показали на мышах, что комбинации циклоспорина, эверолимуса и микофенолата мофетила с МСК по-разному влияют на продолжительность функционирования трансплантата сердца [104].

Технологии аппаратной перфузии открыли новую эру в трансплантации органов [105–108]. Поддержание органа в условиях, приближенных к физиологическим, не только создает уникальную возможность продлить сроки сохранения, но и позволяет лучше оценить функцию органа [109]. Возможность добавления лекарств или клеток в перфузионный раствор может позволить индуцировать направленную регенерацию ишемизированного органа. Эти возможности указывают на целесообразность использования для восстановления органов с ишемически-реперфузионными повреждениями технологий регенеративной медицины, а именно МСК, чей терапевтический эффект связан со стимуляцией тканевого метаболизма, пролиферации клеток, а также опосредован иммуномодулирующей, антиапоптотической и антифиброзной активностью. Несколько исследований показали многообещающие результаты в отношении оправданности введения МСК во время аппаратной перфузии почек, печени и легких [110–112]. Вероятно, в дальнейшем при получении большего количества доказательств эффективности применения МСК в данном направлении будут установлены критерии выбора дозирования МСК и времени машинной перфузии органов *ex vivo* в зависимости от типа органа, его размеров и степени повреждения [113].

Прогресс в области применения МСК в трансплантологии может быть в дальнейшем связан с их предварительной активацией. Среди подобных подходов можно выделить активацию путем аутофагии

МСК [114]. Аутофагия регулирует стволовость, жизнеспособность, дифференцировочный потенциал, иммуномодулирующие и проангиогенные свойства МСК. Модуляция аутофагии в МСК перед их введением представляет собой потенциально новый подход, который мог бы повысить эффективность МСК при использовании в качестве дополнительной терапии при трансплантации органов. Разработка способа активации МСК путем модуляции аутофагии будет способствовать пролонгированию жизнеспособности в постимплантационном периоде и увеличению продукции в окружающую среду многочисленных регуляторных и ростовых стимулирующих факторов, экзосом, микровезикул, липопротеидов, микроРНК, которые существенно усиливают и ускоряют восстановительные процессы в поврежденных органах, стимулируют ангиогенез и предотвращают апоптоз клеток, воспаление и формирование фиброза [115–117]. Еще одним из способов активации МСК является применение скаффолдов (носителей, матриц). Скаффолды, являясь биомиметиками внеклеточного матрикса, позволяют пролонгировать жизнеспособность и функциональную эффективность клеток, создавая для них условия оптимального микроокружения [118].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа публикаций в электронных базах данных можно заключить, что применение МСК является перспективным направлением для улучшения состояния реципиентов почки, печени и легких, а также повышения качества трансплантатов. Исследователи применяют разные источники МСК, также в опубликованных работах различаются режимы дозирования и иммуносупрессивной терапии. Однако ограниченное количество клинических испытаний затрудняет определение терапевтически эффективных схем лечения, что указывает на необходимость накопления большего объема эмпирических данных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2022 году. XV сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2023; 25 (3): 8–30. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2022. 15th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2023; 25 (3): 8–30. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2023-3-8-30.
2. Готье СВ, Хомяков СМ. Оценка потребности населения в трансплантации органов, донорского ресурса и планирование эффективной сети медицинских организаций (центров трансплантации). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2013; 15 (3): 11–24. Gautier SV, Khomyakov SM. Assessment of requirement of the population in the organ transplantation, the donor resource and planning of the effective network of the medical organizations (the centers of transplantation). *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2013; 15 (3): 11–24. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2013-3-11-24.
3. Lewis A, Koukoura A, Tsianos GI, Gargavanis AA, Nielsen AA, Vassiliadis E. Organ donation in the US and Europe: The supply vs demand imbalance. *Transplant Rev (Orlando)*. 2021; 35 (2): 100585. doi: 10.1016/j.trre.2020.100585. PMID: 33071161.
4. Галеев ШР, Готье СВ. Риски и пути профилактики нарушения функции почек при проведении медикаментозной иммуносупрессии у реципиентов солидных органов. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (4): 24–38. Galeev ShR, Gautier SV. Risks and ways of preventing kidney dysfunction in drug-induced immunosuppression in solid organ recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (4): 24–38. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2022-4-24-38.
5. Parlakpınar H, Gunata M. Transplantation and immunosuppression: a review of novel transplant-related immunosuppressant drugs. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2021; 43 (6): 651–665. doi: 10.1080/08923973.2021.1966033. PMID: 34415233.
6. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006; 8 (4): 315–317. doi: 10.1080/14653240600855905. PMID: 16923606.
7. Wu X, Jiang J, Gu Z, Zhang J, Chen Y, Liu X. Mesenchymal stromal cell therapies: immunomodulatory properties and clinical progress. *Stem Cell Res Ther*. 2020; 11 (1): 345. doi: 10.1186/s13287-020-01855-9. PMID: 32771052.
8. Pittenger MF, Discher DE, Péault BM, Phinney DG, Hare JM, Caplan AI. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *NPJ Regen Med*. 2019; 4: 22. doi: 10.1038/s41536-019-0083-6. PMID: 31815001.
9. Han Y, Yang J, Fang J, Zhou Y, Candi E, Wang J et al. The secretion profile of mesenchymal stem cells and potential applications in treating human diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7 (1): 92. doi: 10.1038/s41392-022-00932-0. PMID: 35314676.
10. Guo Y, Yu Y, Hu S, Chen Y, Shen Z. The therapeutic potential of mesenchymal stem cells for cardiovascular diseases. *Cell Death Dis*. 2020; 11 (5): 349. doi: 10.1038/s41419-020-2542-9. PMID: 32393744.
11. Poomani MS, Mariappan I, Perumal R, Regurajan R, Muthan K, Subramanian V. Mesenchymal stem cell

- (MSCs) therapy for ischemic heart disease: a promising frontier. *Glob Heart*. 2022; 17 (1): 19. doi: 10.5334/gh.1098. PMID: 35342702.
12. Li K, Li X, Shi G, Lei X, Huang Y, Bai L et al. Effectiveness and mechanisms of adipose-derived stem cell therapy in animal models of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Transl Neurodegener*. 2021; 10: 14. doi: 10.1186/s40035-021-00238-1. PMID: 33926570.
 13. Carstens M, Haq I, Martinez-Cerrato J, Dos-Anjos S, Bertram K, Correa D. Sustained clinical improvement of Parkinson's disease in two patients with facially-transplanted adipose-derived stromal vascular fraction cells. *J Clin Neurosci*. 2020; 81: 47–51. doi: 10.1016/j.jocn.2020.09.001. PMID: 33222965.
 14. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Pain C, Baildam EM et al. Mesenchymal stem cells in the pathogenesis and therapy of autoimmune and autoinflammatory diseases. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (22): 16040. doi: 10.3390/ijms242216040. PMID: 38003230.
 15. Jasim SA, Yumashev AV, Abdelbasset WK, Margiana R, Markov A, Suksatan W et al. Shining the light on clinical application of mesenchymal stem cell therapy in autoimmune diseases. *Stem Cell Res Ther*. 2022; 13 (1): 101. doi: 10.1186/s13287-022-02782-7. PMID: 35255979.
 16. Cruz FF, Rocco PRM. The potential of mesenchymal stem cell therapy for chronic lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2020; 14 (1): 31–39. doi: 10.1080/17476348.2020.1679628. PMID: 31608724.
 17. Han HT, Jin WL, Li X. Mesenchymal stem cells-based therapy in liver diseases. *Mol Biomed*. 2022; 3 (1): 23. doi: 10.1186/s43556-022-00088-x. PMID: 35895169.
 18. Chen F, Chen N, Xia C, Wang H, Shao L, Zhou C et al. Mesenchymal stem cell therapy in kidney diseases: potential and challenges. *Cell Transplant*. 2023; 32: 9636897231164251. doi: 10.1177/09636897231164251. PMID: 37013255.
 19. Deng Z, Luo F, Lin Y, Luo J, Ke D, Song C et al. Research trends of mesenchymal stem cells application in orthopedics: a bibliometric analysis of the past 2 decades. *Front Public Health*. 2022; 10: 1021818. doi: 10.3389/fpubh.2022.1021818. PMID: 36225768.
 20. Guo BC, Wu KH, Chen CY, Lin WY, Chang YJ, Lee TA et al. Mesenchymal stem cells in the treatment of COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (19): 14800. doi: 10.3390/ijms241914800. PMID: 37834246.
 21. Li J, Peng Q, Yang R, Li K, Zhu P, Zhu Y et al. Application of mesenchymal stem cells during machine perfusion: an emerging novel strategy for organ preservation. *Front Immunol*. 2021; 12: 713920. doi: 10.3389/fimmu.2021.713920. PMID: 35024039.
 22. Deo D, Marchioni M, Rao P. Mesenchymal stem/stromal cells in organ transplantation. *Pharmaceutics*. 2022; 14 (4): 791. doi: 10.3390/pharmaceutics14040791. PMID: 35456625.
 23. Bezstarosti S, Meziyerh S, Reinders MEJ, Voogt-Bakker K, Groeneweg KE, Roelen DL et al. HLA-DQ eplet mismatch load may identify kidney transplant patients eligible for tacrolimus withdrawal without donor-specific antibody formation after mesenchymal stromal cell therapy. *HLA*. 2023; 102 (1): 3–12. doi: 10.1111/tan.15008. PMID: 36841928.
 24. Kaundal U, Ramachandran R, Arora A, Kenwar DB, Sharma RR, Nada R et al. Mesenchymal stromal cells mediate clinically unpromising but favourable immune responses in kidney transplant patients. *Stem Cells Int*. 2022; 2022: 2154544. doi: 10.1155/2022/2154544. PMID: 35211176.
 25. Večerić-Haler Ž, Kojc N, Sever M, Zver S, Švajger U, Požnenel P et al. Case report: capillary leak syndrome with kidney transplant failure following autologous mesenchymal stem cell therapy. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 708744. doi: 10.3389/fmed.2021.708744. PMID: 34368198.
 26. Wei Y, Chen X, Zhang H, Su Q, Peng Y, Fu Q et al. Efficacy and safety of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for chronic antibody-mediated rejection after kidney transplantation- a single-arm, two-dosing-regimen, phase I/II study. *Front Immunol*. 2021; 12: 662441. doi: 10.3389/fimmu.2021.662441. PMID: 34248942.
 27. Ban TH, Lee S, Kim HD, Ko EJ, Kim BM, Kim KW et al. Clinical trial of allogeneic mesenchymal stem cell therapy for chronic active antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients unresponsive to Rituximab and intravenous immunoglobulin. *Stem Cells Int*. 2021; 2021: 6672644. doi: 10.1155/2021/6672644. PMID: 33628269.
 28. Casiraghi F, Perico N, Gotti E, Todeschini M, Mister M, Cortinovis M et al. Kidney transplant tolerance associated with remote autologous mesenchymal stromal cell administration. *Stem Cells Transl Med*. 2020; 9 (4): 427–432. doi: 10.1002/sctm.19-0185. PMID: 31872574.
 29. Erpicum P, Weekers L, Detry O, Bonvoisin C, Delbouille MH, Grégoire C et al. Infusion of third-party mesenchymal stromal cells after kidney transplantation: a phase I–II, open-label, clinical study. *Kidney Int*. 2019; 95 (3): 693–707. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.046. PMID: 30528263.
 30. Perico N, Casiraghi F, Todeschini M, Cortinovis M, Gotti E, Portalupi V et al. Long-term clinical and immunological profile of kidney transplant patients given mesenchymal stromal cell immunotherapy. *Front Immunol*. 2018; 9: 1359. doi: 10.3389/fimmu.2018.01359. PMID: 29963053.
 31. Mudrabettu C, Kumar V, Rakha A, Yadav AK, Ramachandran R, Kanwar DB et al. Safety and efficacy of autologous mesenchymal stromal cells transplantation in patients undergoing living donor kidney transplantation: a pilot study. *Nephrology (Carlton)*. 2015; 20 (1): 25–33. doi: 10.1111/nep.12338. PMID: 25230334.
 32. Perico N, Casiraghi F, Gotti E, Introna M, Todeschini M, Cavinato RA et al. Mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: pretransplant infusion protects from graft dysfunction while fostering immunoregulation. *Transpl Int*. 2013; 26 (9): 867–878. doi: 10.1111/tri.12132. PMID: 23738760.
 33. Lee H, Park JB, Lee S, Baek S, Kim H, Kim SJ. Intra-osseous injection of donor mesenchymal stem cell (MSC) into the bone marrow in living donor kidney transplan-

- tation; a pilot study. *J Transl Med.* 2013; 11: 96. doi: 10.1186/1479-5876-11-96. PMID: 23578110.
34. Tan J, Wu W, Xu X, Liao L, Zheng F, Messinger S et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012; 307 (11): 1169–1177. doi: 10.1001/jama.2012.316. PMID: 22436957.
 35. Saadi G, Fadel F, El Ansary M, El-Hamid SA. Mesenchymal stem cell transfusion for desensitization of positive lymphocyte cross-match before kidney transplantation: outcome of 3 cases. *Cell Prolif.* 2013; 46 (2): 121–126. doi: 10.1111/cpr.12012. PMID: 23510466.
 36. Perico N, Casiraghi F, Inrona M, Gotti E, Todeschini M, Cavinato RA 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. doi: 10.2215/CJN.04950610. PMID: 20930086.
 37. Vanikar AV, Trivedi HL, Feroze A, Kanodia KV, Dave SD, Shah PR. Effect of co-transplantation of mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells as compared to hematopoietic stem cell transplantation alone in renal transplantation to achieve donor hypo-responsiveness. *Int Urol Nephrol.* 2011; 43 (1): 225–232. doi: 10.1007/s11255-009-9659-1. PMID: 20084457.
 38. Peng Y, Ke M, Xu L, Liu L, Chen X, Xia W et al. Donor-derived mesenchymal stem cells combined with low-dose tacrolimus prevent acute rejection after renal transplantation: a clinical pilot study [published correction appears in *Transplantation.* 2014 Mar 27; 97 (6): e37. Pan, Guanghui [added]]. *Transplantation.* 2013; 95 (1): 161–168. doi: 10.1097/TP.0b013e3182754c53. PMID: 23263506.
 39. Reinders ME, de Fijter JW, Roelofs H, Bajema IM, de Vries DK, Schaapherder AF 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. doi: 10.5966/sctm.2012-0114. PMID: 23349326.
 40. Dave SD, Vanikar AV, Trivedi HL. Co-infusion of adipose tissue derived mesenchymal stem cell-differentiated insulin-making cells and haematopoietic cells with renal transplantation: a novel therapy for type 1 diabetes mellitus with end-stage renal disease. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013: bcr2013009901. doi: 10.1136/bcr-2013-009901. PMID: 23709153.
 41. Vanikar AV, Trivedi HL, Gopal SC, Kumar A, Dave SD. Pre-transplant co-infusion of donor-adipose tissue derived mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells may help in achieving tolerance in living donor renal transplantation. *Ren Fail.* 2014; 36 (3): 457–460. doi: 10.3109/0886022X.2013.868295. PMID: 24344734.
 42. Vanikar AV, Trivedi HL, Kumar A, Gopal SC, Patel HV, Gumber MR et al. Co-infusion of donor adipose tissue-derived mesenchymal and hematopoietic stem cells helps safe minimization of immunosuppression in renal transplantation – single center experience. *Ren Fail.* 2014; 36 (9): 1376–1384. doi: 10.3109/0886022X.2014.950931. PMID: 25246338.
 43. Pan GH, Chen Z, Xu L, Zhu JH, Xiang P, Ma JJ et al. Low-dose tacrolimus combined with donor-derived mesenchymal stem cells after renal transplantation: a prospective, non-randomized study. *Oncotarget.* 2016; 7 (11): 12089–12101. doi: 10.18632/oncotarget.7725. PMID: 26933811.
 44. Dreyer GJ, Groeneweg KE, Heidt S, Roelen DL, van Pel M, Roelofs H et al. Human leukocyte antigen selected allogeneic mesenchymal stromal cell therapy in renal transplantation: The Neptune study, a phase I single-center study. *Am J Transplant.* 2020; 20 (10): 2905–2915. doi: 10.1111/ajt.15910. PMID: 32277568.
 45. Meucci MC, Reinders MEJ, Groeneweg KE, Bezstarosti S, Ajmone Marsan N, Bax JJ et al. Cardiovascular effects of autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell therapy with early tacrolimus withdrawal in renal transplant recipients: an analysis of the randomized TRITON study. *J Am Heart Assoc.* 2021; 10 (24): e023300. doi: 10.1161/JAHA.121.023300. PMID: 34913362.
 46. Meucci MC, Reinders MEJ, Groeneweg KE, Bezstarosti S, Marsan NA, Bax JJ et al. Left atrial structural and functional response in kidney transplant recipients treated with mesenchymal stromal cell therapy and early tacrolimus withdrawal. *J Am Soc Echocardiogr.* 2023; 36 (2): 172–179. doi: 10.1016/j.echo.2022.10.022. PMID: 36347387.
 47. Коротков СВ, Лебедь ОА, Смольникова ВВ, Пикирения ИИ, Щерба АЕ, Кривенко СИ, Руммо ОО. Применение мезенхимальных стволовых клеток для лечения дисфункции трансплантата печени, вызванной хроническим отторжением. Клинический случай. *Хирургия. Восточная Европа.* 2022; 11 (2): 271–285. Korotkov SV, Lebed' OA, Smolnikova VV, Pikirenya II, Shcherba AE, Krivenko SI, Rummo OO. Application of mesenchymal stem cells for the treatment of liver graft dysfunction caused by chronic rejection. Case report. *Surgery. Eastern Europe.* 2022; 11 (2): 271–285. [In Russ, English abstract]. doi: 10.34883/PI.2022.11.2.010.
 48. Vandermeulen M, Mohamed-Wais M, Erpicum P, Delbouille MH, Lechanteur C, Briquet A et al. Infusion of allogeneic mesenchymal stromal cells after liver transplantation: a 5-year follow-up. *Liver Transpl.* 2022; 28 (4): 636–646. doi: 10.1002/lt.26323. PMID: 34605167.
 49. Mora L, Alegre F, Rifón JJ, Martí P, Herrero JI. Treatment of graft-versus-host disease with mesenchymal cells as a complication of a liver transplantation. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018; 110 (11): 734–736. doi: 10.17235/reed.2018.5672/2018. PMID: 30284904.
 50. Casiraghi F, Perico N, Podestà MA, Todeschini M, Zambelli M, Colledan M et al. Third-party bone marrow-derived mesenchymal stromal cell infusion before liver transplantation: a randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2021; 21 (8): 2795–2809. doi: 10.1111/ajt.16468. PMID: 33370477.
 51. Detry O, Vandermeulen M, Delbouille MH, Somja J, Bletard N, Briquet A et al. Infusion of mesenchymal stromal cells after deceased liver transplantation: a phase I–II, open-label, clinical study. *J Hepatol.* 2017; 67

- (1): 47–55. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.001. PMID: 28284916.
52. Zhang YC, Liu W, Fu BS, Wang GY, Li HB, Yi HM et al. Therapeutic potentials of umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells for ischemic-type biliary lesions following liver transplantation. *Cytotherapy*. 2017; 19 (2): 194–199. doi: 10.1016/j.jcyt.2016.11.005. PMID: 27964826.
 53. Erasmus DB, Durand N, Alvarez FA, Narula T, Hodge DO, Zubair AC. Feasibility and safety of low-dose mesenchymal stem cell infusion in lung transplant recipients. *Stem Cells Transl Med*. 2022; 11 (9): 891–899. doi: 10.1093/stcltm/szac051. PMID: 35881142.
 54. Mei L, Yuwei Y, Weiping L, Zhiran X, Bingzheng F, Jibing C et al. Strategy for clinical setting of co-transplantation of mesenchymal stem cells and pancreatic islets. *Cell Transplantation*. 2024; 33: 9636897241259433. doi: 10.1177/09636897241259433. PMID: 38877672.
 55. Koehler N, Buhler L, Egger B, Gonelle-Gispert C. Multipotent mesenchymal stromal cells interact and support islet of Langerhans viability and function. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 822191. doi: 10.3389/fendo.2022.822191. PMID: 35222280.
 56. Barachini S, Biso L, Kolachalam S, Petrini I, Maggio R, Scarselli M et al. Mesenchymal stem cell in pancreatic islet transplantation. *Biomedicines*. 2023; 11 (5): 1426. doi: 10.3390/biomedicines11051426. PMID: 37239097.
 57. Gruessner AC. A Decade of Pancreas Transplantation – A Registry Report. *Uro*. 2023; 3 (2): 132–150. doi: 10.3390/uro3020015.
 58. Piemonti L. Islet transplantation. South Dartmouth (MA): MDText.com; 2020.
 59. Amer LD, Mahoney MJ, Bryant SJ. Tissue engineering approaches to cell-based type 1 diabetes therapy. *Tissue engineering*. 2014; 20 (5): 455–467. doi: 10.1089/ten.TEB.2013.0462. PMID: 24417705.
 60. Sevastianov VI, Baranova NV, Kirsanova LA, Ponomareva AS, Basok YB, Nemets EA, Gautier SV. Comparative analysis of the influence of extracellular matrix biomimetics on the viability and insulin-producing function of isolated pancreatic islets. *J Gene Eng Bio Res*. 2021; 3 (2): 17–25.
 61. Maffi P, Secchi A. Islet transplantation alone versus solitary pancreas transplantation: an outcome-driven choice? *Curr Diab Rep*. 2019; 19 (5): 26. doi: 10.1007/s11892-019-1145-2. PMID: 31025188.
 62. Chen L, Qu J, Kalyani FS, Zhang Q, Fan L, Fang Y et al. Mesenchymal stem cell-based treatments for COVID-19: status and future perspectives for clinical applications. *Cell Mol Life Sci*. 2022; 79 (3): 142. doi: 10.1007/s00018-021-04096-y. PMID: 35187617.
 63. Borow KM, Yaroshinsky A, Greenberg B, Perin EC. Phase 3 DREAM-HF trial of mesenchymal precursor cells in chronic heart failure. *Circ Res*. 2019; 125 (3): 265–281. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.314951. PMID: 31318648.
 64. Rodríguez-Fuentes DE, Fernández-Garza LE, Samia-Meza JA, Barrera-Barrera SA, Caplan AI, Barrera-Saldaña HA. Mesenchymal stem cells current clinical applications: a systematic review. *Arch Med Res*. 2021; 52 (1): 93–101. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.08.006. PMID: 32977984.
 65. Bonaventura G, Munafò A, Bellanca CM, La Cognata V, Iemmolo R, Attaguile GA et al. Stem cells: innovative therapeutic options for neurodegenerative diseases? *Cells*. 2021; 10 (8): 1992. doi: 10.3390/cells10081992. PMID: 34440761.
 66. Sevastianov VI, Basok YB, Grigoriev AM, Nemets EA, Kirillova AD, Kirsanova LA et al. Decellularization of cartilage microparticles: Effects of temperature, supercritical carbon dioxide and ultrasound on biochemical, mechanical, and biological properties. *J Biomed Mater Res A*. 2023; 111 (4): 543–555. doi: 10.1002/jbm.a.37474. PMID: 36478378.
 67. Guillamat-Prats R. The role of MSC in wound healing, scarring and regeneration. *Cells*. 2021; 10 (7): 1729. doi: 10.3390/cells10071729. PMID: 34359898.
 68. Hoang DM, Pham PT, Bach TQ, Ngo ATL, Nguyen QT, Phan TTK et al. Stem cell-based therapy for human diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7 (1): 272. doi: 10.1038/s41392-022-01134-4. PMID: 35933430.
 69. Liu J, Gao J, Liang Z, Gao C, Niu Q, Wu F et al. Mesenchymal stem cells and their microenvironment. *Stem Cell Res Ther*. 2022; 13 (1): 429. doi: 10.1186/s13287-022-02985-y. PMID: 35987711.
 70. Almeida-Porada G, Atala AJ, Porada CD. Therapeutic mesenchymal stromal cells for immunotherapy and for gene and drug delivery. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020; 16: 204–224. doi: 10.1016/j.omtm.2020.01.005. PMID: 32071924.
 71. Trigo CM, Rodrigues JS, Camões SP, Solá S, Miranda JP. Mesenchymal stem cell secretome for regenerative medicine: where do we stand? *J Adv Res*. 2024; S2090-1232(24)00181-4. doi: 10.1016/j.jare.2024.05.004. PMID: 38729561.
 72. Berebichez-Fridman R, Montero-Olvera PR. Sources and clinical applications of mesenchymal stem cells: state-of-the-art review. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2018; 18 (3): e264–e277. doi: 10.18295/squmj.2018.18.03.002. PMID: 30607265.
 73. Yang YK, Ogando CR, Wang See C, Chang TY, Barabino GA. Changes in phenotype and differentiation potential of human mesenchymal stem cells aging *in vitro*. *Stem Cell Res Ther*. 2018; 9 (1): 131. doi: 10.1186/s13287-018-0876-3. PMID: 29751774.
 74. Егорова ВА, Пономарева АС, Богданова НБ, Абрамов ВЮ, Севастьянов ВИ. Характеристика фенотипа мезенхимальных стволовых клеток из жировой ткани человека методом проточной цитометрии. *Технологии живых систем*. 2009; 6 (5): 40–46. Egorova VA, Ponomareva AS, Bogdanova NB, Abramov VJu, Sevastianov VI. Harakteristika fenotipa mezenhimal'nyh stvolovyh kletok iz zhirovoj tkani cheloveka metodom protochnoj citometrii. *Tehnologii zhivyyh sistem*. 2009; 6 (5): 40–46. [In Russ].
 75. Hladik D, Höfig I, Oestreicher U, Beckers J, Matjanovski M, Bao X et al. Long-term culture of mesenchymal stem cells impairs ATM-dependent recognition of DNA breaks and increases genetic instability. *Stem Cell Res Ther*. 2019; 10 (1): 218. doi: 10.1186/s13287-019-1334-6. PMID: 31358047.

76. Deng W, Han Q, Liao L, You S, Deng H, Zhao RC. Effects of allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells on T and B lymphocytes from BXSB mice. *DNA Cell Biol.* 2005; 24 (7): 458–463. doi: 10.1089/dna.2005.24.458. PMID: 16008514.
77. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood.* 2005; 105 (4): 1815–1822. doi: 10.1182/blood-2004-04-1559. PMID: 15494428.
78. Rasmusson I, Ringden O, Sundberg B, Le Blanc K. Mesenchymal stem cells inhibit lymphocyte proliferation by mitogens and alloantigens by different mechanisms. *Exp Cell Res.* 2005; 305 (1): 33–41. doi: 10.1016/j.yexcr.2004.12.013. PMID: 15777785.
79. Ma OK, Chan KH. Immunomodulation by mesenchymal stem cells: interplay between mesenchymal stem cells and regulatory lymphocytes. *World J Stem Cells.* 2016; 8 (9): 268–278. doi: 10.4252/wjsc.v8.i9.268. PMID: 27679683.
80. Zhao Z-G, Xu W, Sun L, You Y, Li F, Li Q-B et al. Immunomodulatory function of regulatory dendritic cells induced by mesenchymal stem cells. *Immunol Invest.* 2012; 41 (2): 183–198. doi: 10.3109/08820139.2011.607877. PMID: 21936678.
81. Rutz S, Janke M, Kassner N, Hohnstein T, Krueger M, Scheffold A. Notch regulates IL-10 production by T helper 1 cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105 (9): 3497–3502. doi: 10.1073/pnas.0712102105. PMID: 18292228.
82. Cho D-I, Kim MR, Jeong H-Y, Jeong HC, Jeong MH, Yoon SH et al. Mesenchymal stem cells reciprocally regulate the M1/M2 balance in mouse bone marrow-derived macrophages. *Exp Mol Med.* 2014; 46 (1): e70. doi: 10.1038/emm.2013.135. PMID: 24406319.
83. Sotiropoulou PA, Perez SA, Gritzapis AD, Baxevas CN, Papamichail M. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells. *Stem Cells.* 2006; 24 (1): 74–85. doi: 10.1634/stemcells.2004-0359. PMID: 16099998.
84. Ren G, Zhang L, Zhao X, Xu G, Zhang Y, Roberts AI et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell.* 2008; 2 (2): 141–150. doi: 10.1016/j.stem.2007.11.014. PMID: 18371435.
85. Kyurkchiev D, Bochev I, Ivanova-Todorova E, Mourdjeva M, Oreshkova T, Belezmezova K et al. Secretion of immunoregulatory cytokines by mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells.* 2014; 6 (5): 552–570. doi: 10.4252/wjsc.v6.i5.552. PMID: 25426252.
86. Gotherstrom C, Lundqvist A, Duprez IR, Childs R, Berg L, le Blanc K. Fetal and adult multipotent mesenchymal stromal cells are killed by different pathways. *Cytotherapy.* 2011; 13 (3): 269–278. doi: 10.3109/14653249.2010.523077. PMID: 20942778.
87. Galleu A, Riffo-Vasquez Y, Trento C, Lomas C, Dolcetti L, Cheung TS et al. Apoptosis in mesenchymal stromal cells induces *in vivo* recipient-mediated immunomodulation. *Sci Transl Med.* 2017; 9 (416): eaam7828. doi: 10.1126/scitranslmed.aam7828. PMID: 29141887.
88. Chen W, Lv L, Chen N, Cui E. Immunogenicity of mesenchymal stromal/stem cells. *Scand J Immunol.* 2023; 97 (6): e13267. doi: 10.1111/sji.13267. PMID: 39007962.
89. Боровкова НВ, Хубутия МШ, Ржевская ОН, Пинчук АВ, Васильченко ДА. Применение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга при трансплантации почки. *Трансплантология.* 2019; 11 (1): 21–36. Borovkova NV, Khubutiya MSh, Rzhetskaya ON, Pinchuk AV, Vasil'chenkov DA. Multipotent mesenchymal stem cells in renal transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2019; 11 (1): 21–36. [In Russ, English abstract]. doi: 10.23873/2074-0506-2019-11-1-21-36.
90. Preda MB, Rønningen T, Burlacu A, Simionescu M, Moskaug JØ, Valen G. Remote transplantation of mesenchymal stem cells protects the heart against ischemia-reperfusion injury. *Stem Cells.* 2014; 32 (8): 2123–2134. doi: 10.1002/stem.1687. PMID: 24578312.
91. Shi W, Zhou X, Li X, Peng X, Chen G, Li Y et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against renal ischemia-reperfusion injury by secreting extracellular vesicles loaded with miR-148b-3p that target pyruvate dehydrogenase kinase 4 to inhibit endoplasmic reticulum stress at the reperfusion stages. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (10): 8899. doi: 10.3390/ijms24108899. PMID: 37240246.
92. Saidi RF, Rajeshkumar B, Sharifabrizi A, Bogdanov AA, Zheng S, Dresser K et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells attenuate liver ischemia-reperfusion injury and promote liver regeneration. *Surgery.* 2014; 156 (5): 1225–1231. doi: 10.1016/j.surg.2014.05.008. PMID: 25262218.
93. Qiao LY, Huang FJ, Zhao M, Xie JH, Shi J, Wang J et al. A two-year follow-up study of cotransplantation with neural stem/progenitor cells and mesenchymal stromal cells in ischemic stroke patients. *Cell Transplant.* 2014; 23 Suppl 1: S65–S72. doi: 10.3727/096368914X684961. PMID: 25333752.
94. Gorman E, Millar J, McAuley D, O'Kane C. Mesenchymal stromal cells for acute respiratory distress syndrome (ARDS), sepsis, and COVID-19 infection: optimizing the therapeutic potential. *Expert Rev Respir Med.* 2021; 15 (3): 301–324. doi: 10.1080/17476348.2021.1848555. PMID: 33172313.
95. Miceli V, Bulati M, Gallo A, Iannolo G, Busà R, Conaldi PG et al. Role of mesenchymal stem/stromal cells in modulating ischemia/reperfusion injury: current state of the art and future perspectives. *Biomedicines.* 2023; 11 (3): 689. doi: 10.3390/biomedicines11030689. PMID: 36979668.
96. Giai Via A, Frizziero A, Oliva F. Biological properties of mesenchymal stem cells from different sources. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2012; 2 (3): 154–162. PMID: 23738292.
97. Jones E, Schäfer R. Where is the common ground between bone marrow mesenchymal stem/stromal cells from different donors and species? *Stem Cell Res Ther.* 2015; 6 (1): 143. doi: 10.1186/s13287-015-0144-8. PMID: 26282627.
98. Ganguly P, El-Jawhary JJ, Giannoudis PV, Burska AN, Ponchel F, Jones EA. Age related changes in

- bone marrow mesenchymal stromal cells: a potential impact on osteoporosis and osteoarthritis development. *Cell Transpl.* 2017; 26 (9): 1520–1529. doi: 10.1177/0963689717721201. PMID: 29113463.
99. Kaundal U, Bagai U, Rakha A. Immunomodulatory plasticity of mesenchymal stem cells: a potential key to successful solid organ transplantation. *J Transl Med.* 2018; 16 (1): 31. doi: 10.1186/s12967-018-1403-0. PMID: 29448956.
 100. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2004; 351 (26): 2715–2729. doi: 10.1056/NEJMra033540. PMID: 15616206.
 101. Pilch NA, Bowman LJ, Taber DJ. Immunosuppression trends in solid organ transplantation: the future of individualization, monitoring, and management. *Pharmacotherapy.* 2021; 41 (1): 119–131. doi: 10.1002/phar.2481. PMID: 33131123.
 102. Готье СВ. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов. М.–Тверь: Триада, 2011; 472. Gautier SV. Immunosuppressija pri transplantaciji solidnyh organov. М.–Тверь: Triada, 2011; 472.
 103. Hajkova M, Hermankova B, Javorkova E, Bohacova P, Zajicova A, Holan V 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. doi: 10.1007/s12015-016-9703-3. PMID: 27866327.
 104. Eggenhofer E, Renner P, Soeder Y, Popp FC, Hoogduijn MJ, Geissler EK et al. Features of synergism between mesenchymal stem cells and immunosuppressive drugs in a murine heart transplantation model. *Transpl Immunol.* 2011; 25 (2–3): 141–147. doi: 10.1016/j.trim.2011.06.002. PMID: 21704160.
 105. Tatum R, O'Malley TJ, Bodzin AS, Tchanchaleishvili V. Machine perfusion of donor organs for transplantation. *Artif Organs.* 2021; 45 (7): 682–695. doi: 10.1111/aor.13894. PMID: 33349946.
 106. Weissenbacher A, Vrakas G, Nasralla D, Ceresa CDL. The future of organ perfusion and re-conditioning. *Transpl Int.* 2019; 32 (6): 586–597. doi: 10.1111/tri.13441. PMID: 30980772.
 107. Готье СВ, Цирульников ОМ, Пашков ИВ, Олешкевич ДО, Филатов ИА, Богданов ВК и др. Нормотермическая ex vivo перфузия изолированных легких в эксперименте с использованием отечественного перфузионного аппаратного комплекса. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2022; 24 (2): 94–101. Gautier SV, Tsiurlikova OM, Pashkov IV, Oleshkevich DO, Filatov IA, Bogdanov VK et al. Normothermic ex vivo perfusion of isolated lungs in an experiment using a russian-made perfusion system. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2022; 24 (2): 94–101. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2022-2-94-101.
 108. Almeida S, Snyder W, Shah M, Fisher J, Marsh C, Hawkes A et al. Revolutionizing deceased donor transplantation: how new approaches to machine perfusion broadens the horizon for organ donation. *Transplantation Reports.* 2024; 9 (3): 100160. doi: 10.1016/j.tpr.2024.100160.
 109. Iske J, Schroeter A, Knoedler S, Nazari-Shafti TZ, Wert L, Roesel MJ et al. Pushing the boundaries of innovation: the potential of ex vivo organ perfusion from an interdisciplinary point of view. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1272945. doi: 10.3389/fcvm.2023.1272945. PMID: 37900569.
 110. Brasile L, Henry N, Orlando G, Stubenitsky B. Potentiating renal regeneration using mesenchymal stem cells. *Transplantation.* 2019; 103 (2): 307–313. doi: 10.1097/TP.0000000000002455. PMID: 30234788.
 111. Sun D, Yang L, Zheng W, Cao H, Wu L, Song H. Protective effects of bone marrow mesenchymal stem cells (BMMSCS) combined with normothermic machine perfusion on liver grafts donated after circulatory death via reducing the ferroptosis of hepatocytes. *Med Sci Monit.* 2021; 27: e930258. doi: 10.12659/MSM.930258. PMID: 34112750.
 112. Nakajima D, Watanabe Y, Ohsumi A, Pipkin M, Chen M, Mordant P et al. Mesenchymal stromal cell therapy during ex vivo lung perfusion ameliorates ischemia-reperfusion injury in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2019; 38 (11): 1214–1223. doi: 10.1016/j.healun.2019.07.006. PMID: 31474491.
 113. Bogensperger C, Hofmann J, Messner F, Resch T, Meszaros A, Cardini B et al. Ex vivo mesenchymal stem cell therapy to regenerate machine perfused organs. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (10): 5233. doi: 10.3390/ijms22105233. PMID: 34063399.
 114. Shravage BV, Turksen K. Autophagy in stem cell maintenance and differentiation. 1st ed. Cham, Switzerland: Springer; 2022.
 115. Sbrana FV, Cortini M, Avnet S, Perut F, Columbaro M, De Milito A et al. The role of autophagy in the maintenance of stemness and differentiation of mesenchymal stem cells. *Stem Cell Rev Rep.* 2016; 12: 621–633. doi: 10.1007/s12015-016-9690-4. PMID: 27696271.
 116. Hou J, Han ZP, Jing YY, Yang X, Zhang SS, Sun K et al. Autophagy prevents irradiation injury and maintains stemness through decreasing ROS generation in mesenchymal stem cells. *Cell Death Dis.* 2013; 4 (10): e844. doi: 10.1038/cddis.2013.338. PMID: 24113178.
 117. El Nashar EM, Alghamdi MA, Alasmari WA, Hussein MMA, Hamza E, Taha RI et al. Autophagy promotes the survival of adipose mesenchymal stem/stromal cells and enhances their therapeutic effects in cisplatin-induced liver injury via modulating TGF- β 1/Smad and PI3K/AKT signaling pathways. *Cells.* 2021; 10 (9): 2475. doi: 10.3390/cells10092475. PMID: 34572126.
 118. Sevastianov VI, Basok YuB. Biomimetics of extracellular matrices for cell and tissue engineered medical products. Newcastle upon Tyne, UK: Cambridge Scholars Publishing; 2023.

Статья поступила в редакцию 9.09.2024 г.
The article was submitted to the journal on 9.09.2024