

ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

КЛІТИННА ТЕРАПІЯ В РЕВМАТОЛОГІЇ: МОЖЛИВІ НАПРЯМКИ

Ключові слова: ревматологія, імунітет, клітинна терапія, стовбурові клітини.

Мета дослідження: проаналізувати сучасні експериментальні та клінічні підходи до лікування ревматологічних захворювань на основі застосування стовбурових клітин. **Матеріал і методи дослідження.** У роботі представлені актуальні питання з розробки методів клітинної терапії ревматологічних захворювань на основі власних досліджень гемопоетичних стовбурових і мультипотентних стромальних клітин, а також інформаційного пошуку в Medline та PubMed і даних у періодичній світовій науковій літературі. **Результати і обговорення.** Вперше рекомендації з використання стовбурових клітин для лікування аутоімунних хвороб, узгоджені Європейською протиревматичною лігою (EULAR) і Європейською групою трансплантації крові і кісткового мозку (EBMT), опубліковані у 1997 р. Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК) після мієлоабляції використовується з метою заміщення ураженої аутоімунним процесом імунної системи на здорові донорські імунні клітини — похідні ГСК. Існують два основних препарати ГСК. Це клітини кісткового мозку, що містять ГСК, і відсортовані з периферичної крові CD34⁺-ГСК, мобілізовані у циркуляцію циклофосфаном і гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором (granulocyte colony-stimulating factor — GCSF). Наразі перевага надається ауто трансплантації ГСК, які краще приживляються, не індукують трансплантаційних реакцій і знижують інфекційні, аутоімунні й онкологічні ризики. Крім того, ця процедура не потребує глибокої мієлоабляції, що зумовлює низький рівень небажаних ускладнень. Проведені клінічні дослідження свідчать про підвищення ефективності лікування аутоімунних захворювань трансплантацією, особливо ауто трансплантацією ГСК. Найбільш перспективним методом клітинної терапії вважається трансплантація мультипотентних стромальних клітин (МСК) різного походження, що можуть бути в аlogenній і аутологічній комбінації. Мотивацією для використання МСК стали дані про виражену дисфункцію цих клітин при аутоімунних захворюваннях в експерименті і клініці. Трансплантація МСК не потребує кондиціонування, не індукує реакцій несумісності і практично не викликає побічних реакцій. На генетичних і пристан-індукованих експериментальних моделях, а також в результаті проведення клінічних досліджень встановлені виражений, нормалізуючий активність імунної системи вплив МСК і помітний перспективний терапевтичний ефект. **Висновки.** Результати трансплантації ГСК і МСК при ревматологічних захворюваннях свідчать про підвищення ефективності лікування. Методи є перспективними і можуть бути рекомендовані до подальшої розробки і впровадження.

ВСТУП

У теперішній час одним із найбільш актуальних і перспективних напрямків удосконалення підходів до лікування ревматичних захворювань є трансплантація стовбурових клітин.

Вперше рекомендації з використання стовбурових клітин для лікування аутоімунних хвороб, узгоджені Європейською протиревматичною лігою (EULAR) і Європейською групою трансплантації крові і кісткового мозку (EBMT), опубліковані у 1997 р. [64].

Принципові підходи до розробки методів лікування ревматичних хвороб ґрунтуються на розу-

мінні імунологічних механізмів розвитку патології і знаннях про можливу роль стовбурових клітин у попередженні виникнення і пригнічення розвитку аутоімунних процесів.

Характер аутоімунних розладів визначається особливостями формування імунної відповіді на власні антигени в результаті порушення механізмів розвитку і підтримки ауто толерантності. Вирішальну роль відіграють тільки ті види імунної відповіді, що пошкоджують клітини, які експресують аутоантигени. Коли останні містяться тільки у певному органі, імунна взаємодія має локальний характер, на чому і формуються органоспецифічні захво-

рювання. При значному поширенні аутоантигенів у різних тканинах імунні реакції зумовлюють виникнення генералізованих процесів з розвитком системних захворювань.

Маніфестація аутоімунних захворювань визначається також видами імунних процесів, які при них відбуваються. Так, розвиток ревматоїдного артриту на початку захворювання є клітинноопосередкованим, Т-хелпер (Th)17/Th1-залежним, а у формуванні системного червоного вовчака (СЧВ) і системної склеродермії основним індукуючим механізмом є гуморальний, Th2-залежний, головним фактором його реалізації виступають аутоантитіла. Але варто зазначити, що велику роль у розвитку аутоімунних, особливо системних захворювань відіграють різноманітні імунні механізми, виявлені у досить великій кількості і різних поєднаннях навіть при дослідженні окремих нозологічних одиниць.

Оскільки видалення аутоантигенів із організму є неможливим, тобто аутоімунні процеси самопідтримуються, адекватні патогенетичні методи лікування створюються на основі тих впливів на імунну систему, які перешкоджають і формуванню аутоімунних процесів, і їх безпосередній реалізації. Серед них особлива увага наразі приділяється клітинній терапії з використанням стовбурових клітин.

Можна виділити два основних напрямки:

1. Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК).

Включає:

- трансплантацію донорського кісткового мозку,
- аутоотрансплантацію ГСК, які відсортовані з периферичної крові пацієнтів.

Мета: замінити уражені аутоімунним процесом елементи імунної системи пацієнта на нормальні функціонуючі клітини, що диференціюються із трансплантованих ГСК.

2. Трансплантація мультипотентних стромальних клітин (МСК).

Мета: нормалізувати активність власної імунної системи пацієнта шляхом впливу на неї трансплантованими алогенними МСК.

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ГСК

Основні властивості ГСК

Надзвичайна увага, що приділяється трансплантації ГСК, визначається винятковою роллю цих клітин у кровотворенні. Із ГСК і клітин-прогеніторів диференціюються всі гемопоетичні клітини, включаючи і всі клітини імунної системи (унітарна теорія А.А. Максимова). У дорослому організмі головним місцем розвитку ГСК є кістковий мозок, де відбуваються самопідтримка ГСК, диференціювання і проліферація клітин-прогеніторів за участю цитокінів і міжклітинних контактів з МСК [10, 73, 81]. Саме з цієї причини трансплантація ГСК і трансплантація клітин кісткового мозку (ККМ) вважаються принципово схожими заходами, але такими, що мають певні відмінності у реалізації ефекту.

Залежно від мікрооточення і стадії диференціювання ГСК притаманні різні властивості і фено-

тип. Найбільш характерною поверхневою молекулою ГСК є CD34 (високоглікозильований трансмембранний протеїн типу сіаломуцину) [60]. Більш ранні ГСК експресують CD34 у високій щільності — CD34^{hi}-клітини.

Окремо виділяють групу клітин з фенотипом lin-Sca-1+c-Kit+ (LSK-клітин), які експресують молекули Sca-1 і c-Kit і не мають лінійних маркерів [16]. В основному ці клітини складають side population (SP) [12]. Клітини субпопуляції CD34⁺ мають обмежену здатність до самовідновлення (коротко репопулюючі ГСК — КР-ГСК). Серед КР-ГСК виділяють клітини з експресією рецептора тирозинкінази (FLT3⁺) лімфопоетичного напрямку та FLT3⁻-клітини, відповідальні за мієлопоз [76].

Довготривало репопулюючі ГСК (ДР-ГСК), найменше диференційовані, експресують CD150 [74]. Певна субпопуляція ГСК експресує ранній CD133. За фенотипом деякі автори виділяють у мишей 16 субпопуляцій ГСК, а у людини — 7 [39].

Розвиток ГСК значною мірою зумовлений мікрооточенням, одними із головних компонентів якого є МСК та їх похідні: SNO-клітини (spindle-shaped N-cadherin⁺CD45⁻ osteoblastic cells), клітини рецептора специфічного для жирових клітин гормону лептину (Lep⁺), клітини нейроепітального білка стовбурових клітин (Nestin), CAR-клітини (CXCR12 abundant reticular cells), фібробласти, остеобласти, адипозні та деякі інші клітини і міжклітинний матрикс [1, 10, 49].

У кістковому мозку МСК і ГСК знаходяться у тісному контакті, що забезпечує разом з іншими факторами перебування ГСК у дормантному стані, можливість самооновлення і вихід їх у відповідний час у диференціювання. Контакт з МСК також сприяє проліферативній активності ГСК і клітин-прогеніторів. Сформулювалося уявлення про так звані кістково-мозкові ніші ГСК, де останні знаходяться у сприятливих умовах мікрооточення, і де забезпечується ефективна участь ГСК в процесах гемопоезу від дормантного стану ГСК до їх виходу у диференціювання [57]. ГСК і МСК в сумісній культурі *ex vivo* моделюють кістковомозкову «нішу» [49]. Здатність МСК кісткового мозку до підтримування функцій ГСК наразі використовується для розробки клінічних методик котрансплантації ГСК і МСК [22].

Загальні принципи трансплантації ГСК

Трансплантація ГСК, частіше у вигляді препаратів донорських ККМ, що їх містять, здійснюється з метою заміни імунної системи реципієнта, яка атакує власні тканини, на клітини донора, які толерантні до цих аутоантигенів і не будуть їх атакувати. Наразі цю процедуру частіше так і називають трансплантацією ККМ. Зрозуміло, що алотрансплантація потребує створення умов для запобігання трансплантаційним реакціям: хазяїн проти транспланта та трансплантат проти хазяїна (РТПХ). Тому для підвищення ефективності приживлення алотрансплантата використовується попереднє кондиціювання, що включає хіміотерапію та/або тотальне опромінення.

Дослідження донора ККМ повинно виключити ряд ризиків для майбутньої імунної системи: відсутність у донора гематологічної, злоякісної патології, імунodefіциту й аутоімунних захворювань. Також алотрансплантація супроводжується можливим ризиком інфікування реципієнта, а також досить частим розвитком РТПХ, коли донорська імунна система розпізнає організм реципієнта як чужорідний. Кількість тяжких ускладнень при цьому може досягати 20% [19]. Звичайно, для попередження і ослаблення РТПХ проводиться імуносупресивна терапія.

У теперішній час все частіше використовується аутологічна трансплантація, що має ряд суттєвих переваг. Допускається більш легкий режим кондиціювання, що зумовлює значно швидше відновлення імунної і кровотворної системи без розвитку РТПХ. Необхідності у проведенні імуносупресії не виникає. Правда, існує проблема трансплантації пацієнту власних гемопоетичних попередників з певними аутоімунними маркерами, що виникли раніше. Але вважається, що генетичними факторами, включаючи алелі у головному комплексі гістосумісності (major histocompatibility complex — МНС), які пов'язані з аутоімунними захворюваннями, можна пояснити лише невеликий відсоток аутоімунних порушень. Більше того, цю проблему допомагає вирішити практика вибіркової сепарації CD34⁺-клітин, при якій для трансплантації зберігаються клітини-попередники і видаляються більш диференційовані імунні клітини, що можуть нести маркери аутоімунної або онкологічної патології. Ризик тяжких ускладнень при аутоотрансплантації у 2 рази нижчий, ніж при алотрансплантації.

Перше повідомлення про аутологічну трансплантацію ГСК при системному склерозі відноситься до 1997 р. [65]. Виявлено, що аутологічна трансплантація може супроводжуватися значною ремісією і навіть виліковуванням від аутоімунних захворювань. Аналіз 900 пацієнтів із множинним склерозом, системним склерозом, СЧВ і ревматоїдним артритом, яким проводили аутоотрансплантацію і спостерігали протягом 12 років, показав 85% виживаність, а у 43% пацієнтів взагалі не виявлено жодного прогресу захворювання протягом 5 років; тяжкі ускладнення відмічалися тільки у 5% [27]. Обнадійливі позитивні результати представлені також у роботі S. Ramalingam, A. Shah [56] (табл. 1, 2).

У результаті аутоотрансплантації ГСК відбувається регенерація тимуса, відновлюється кількість різних субпопуляцій Т-клітин, наївних Т-клітин, регуляторних Т-лімфоцитів і співвідношення CD4/CD8 [46], що свідчить про приживлення трансплантату і відновлення імунної системи.

ТРАНСПЛАНТАЦІЯ МСК

Основні властивості МСК

Вперше МСК були виділені із кісткового мозку як клітини, що формують *in vitro* колонії фібробластів. Вони були визначені як колонієутворюючі одиниці фібробластів (КУО-Ф) [6]. Міжнародне товариство з клітинної терапії запропонувало для МСК мінімальні критерії: фібробластна морфологія, адгезія

до пластику, утворення колоній фібробластних клітин, облігатна експресія CD73, CD90 і CD105 при відсутності експресії CD116 і CD14 (моноцити, макрофаги), CD34 (гемопоетичні попередники), CD31 (ендотеліальні клітини), CD45 (лейкоцити), CD19, CD79a (В-лімфоцити) і рецептор МНС класу II (HLA-DR) [24]. Найважливішою властивістю МСК є притаманна клітинам облігатна здатність до диференціювання за трьома напрямками: остеогенний, хондрогенний і адипогенний [78]. Іноді згадується і можливість трансдиференціювання МСК. Але це питання не вважається вирішеним остаточно.

У кістковому мозку вміст МСК становить лише 0,01–0,001%. В інших тканинах кількість МСК також невелика. Але вони можуть бути виділені, очищені та розмножені у культурі *in vitro*. Джерелом МСК є кістковий мозок, жирова тканина (судинно-стромальна фракція), тимус, селезінка, лімфатичні вузли, амніотична рідина, пуповина, плацента, фетальна печінка та деякі інші органи і тканини.

МСК несуть молекули клітинної адгезії, ростові фактори, рецептори цитокінів, інтегрини та інші молекули (табл. 3). Поверхневий фенотип клітин із різних джерел за мембранними маркерами, за винятком облігатних молекул, може варіювати залежно від походження клітин [5].

В експериментальних умовах після внутрішньовенного введення МСК відбувається їх міграція у вогнища запалення, де ними продукуються протизапальні цитокіни. Ефективну мобілізацію МСК із кісткового мозку можна викликати введенням гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (granulocyte colony-stimulating factor — G-CSF), фактора стромальних клітин-1 (stromal cell-derived factor 1 — SDF1) (CXCL12) [41] і циклофосфану [40]. Відомо, що МСК виявляють тропізм до ушкоджених тканин, що притаманне і мікровезикулам МСК [18]. МСК здатні до контактної взаємодії з лімфоцитами, утворюючи фібробластно-лімфоцитарні асоціації [3] і стимулюючи лінійне диференціювання МСК за остеогенним напрямком [51]. Трансплантація МСК стимулює регенерацію імунної системи [2, 48]. Виражений вплив на регенерацію імунної системи чинить котрансплантація МСК і ГСК [22].

Пригнічення функціональної активності МСК при СЧВ

Варто зазначити, що при аутоімунних процесах пошкоджуються не тільки клітини, які традиційно представляють вроджену й адаптивну складову імунної системи, а й МСК. Стан МСК при СЧВ деякі автори визначають як «stem cell disorder» [28].

Кістково-мозкові МСК у хворих на СЧВ демонструють виражену функціональну недостатність, яка робить значний внесок у патогенез захворювання. Одна із головних функцій МСК — проліферація [50], при розвитку СЧВ сильно пригнічується.

У пацієнтів виявляється велика кількість МСК зі значно підсиленою активацією сигнальних шляхів: JAK-STAT (сигнальний шлях, ключовий регулятор клітинної проліферації, диференціації, міграції, апоптозу та виживання), p53/p21 (внутрішньоклітинний сигнальний шлях), PI3K/Akt (внутрішньо-

Проспективні випробування аутологічних ГСК при системному склерозі (СС) (адаптовано за S. Ramalingam, A. Shah [56])

Пацієнти (критерії включення/виключення), n	(1) Мобілізація (2) Кондиціонування	Результати	Посилання
19 пацієнтів (1) Дорослі віком ≤ 65 років (2) СС високого ризику (mRSS ≥ 16 з тривалістю 3 роки або менше плюс захворювання легень, серця або нирок, або дифузний СС і прогресуюче захворювання легень протягом 6 міс) (2) Критерії виключення: значні цитопенії, легенева/серцева/печінкова/ниркова недостатність	(1) GCSF (2) Опромінення всього тіла (TBI) 800 з циклофосфамідом (Cy), Су, мієлоаблативне кондиціонування (ATG (MAC))	(1) 1 токсичність G4 і всього 3 летальні випадки; медіана приживлення нейтрофілів 9 днів (2) 3-місячна реакція на захворювання: 13/15 (87%); 12-місячна реакція на захворювання 12/12 (100%) (3) 2-річне загальне виживання (OS) (оцінка) 79%	[47]
10 пацієнтів (1) Модифікована оцінка шкіри Родмана (mRSS) ≥ 14 і ураження внутрішніх органів (шлунково-кишкового тракту, легень, нирок, серця) (2) Критерії виключення: значна легенева/серцева дисфункція, або легенева артеріальна гіпертензія (ПАН)	(1) Су/GCSF (2) Су/антитиміоцитарний (кролячий) глобулін (rATG (немієлоаблативне кондиціонування – NMA))	(1) Медіана приживлення нейтрофілів 9 днів (2) Поліпшення mRSS у 9/9 більше 12 міс (3) Медіана f/u 25,5 міс, виживання без прогресування (PFS) 70%, OS 90%	[52]
26 пацієнтів (1) Дорослі віком до 66 років (2) Швидко прогресуюча хвороба, тривалість менше 2 років і mRSS >20 з високою швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ) або низьким гемоглобіном (Hgb), або захворювання >2 років, плюс прогресування mRSS, плюс ураження основних органів (4) Критерії виключення: аритмія, значна легенева/ниркова дисфункція	(1) Су/GCSF (2) Су (NMA)	(1) 81% клінічного поліпшення при медіані 5,3 року спостереження (2) mRSS зменшується на 11,6 у перший рік, потім на 2,6 на рік (2) Виживання без подій (EFS) 64% через 5 років, за оцінками OS 96% через 5 років	[69]
19 пацієнтів (1) Вік <60 років (2) Дифузний СС, mRSS >14 та внутрішнє ураження (3) Критерії виключення: значна легенева/серцева дисфункція, значна ПАН	(1) Су/GCSF (2) Су/rATG (NMA)	(1) Поліпшення mRSS через 12 міс у 100% пацієнтів (2) Стійке покращення mRSS/ форсованої життєвої ємності (FVC) у 18% пацієнтів (3) 7/9 пацієнтів у контрольній групі пізніше отримали трансплантацію ГСК (НСТ) з подальшим покращенням (4) Загальний стан здоров'я PRO (результати, про які повідомляють пацієнти) покращився через 1 рік після НСТ, але погіршився після Су	[14]
156 пацієнтів (1) Вік 18–65 років (2) Тривалість захворювання <4 років і mRSS ≥ 15 і ураження серця/легень/нирок; пізніше змінено до <2 років і відсутність серйозного ураження органів, якщо mRSS ≥ 20 і підвищення ШОЕ/анемія (3) Критерії виключення: тяжке ураження органів, включаючи ПАН або серйозні супутні захворювання	(1) Су/GCSF (2) Су/rATG (NMA)	(1) Довгостроковий EFS (4 роки): події 19% НСТ проти 26% Су, RR 0,7, сприятлива НСТ (2) Короткостроковий EFS (1 рік): події 16,5% НСТ 10,4% Су, RR 1,6, сприятливий Су (3) Довгострокова смертність (4 роки) 16,5% при НСТ проти 26% Су (4) Короточасна смертність (1 рік) 13,9% НСТ проти 9,1% Су (5) Довгостроковий mRSS, легеневі та QOL (якість життя) сприяли НСТ; ниркова функція погіршується при НСТ	[67]
18 пацієнтів (1) Дорослі віком до 70 років (2) Тривалість <10 років (3) Рефрактерний СС, mRSS ≥ 15 або супутнє ураження шкіри/легень (4) Критерії виключення: ПАН, ниркова/серцева недостатність, скоригована дифузійна здатність до оксиду вуглецю (DLCO) $<40\%$	(1) Су/GCSF (2) Кілька: Су/alemtuzumab, Mel/alemtuzumab, Су/rATG, тільки Су (усі NMA)	(1) Зниження mRSS через 12 міс: 61% (2) OS: 11/18 (61%) живих через 42 міс	[32]
75 пацієнтів (1) Дорослі віком до 70 років (2) Тривалість захворювання <5 років з ураженням легень/нирок (3) Виключення (вибрано): значна легенева/ниркова дисфункція, ПАН	(1) GCSF (2) TBI/Су/rATG (MAC)	(1) 67% парних порівнянь GRCS на користь НСТ групи у 54 міс (2) EFS за протоколом 79% проти 50% на користь НСТ через 54 міс (3) 6-річна OS 86% проти 51% на користь НСТ (4) Початок DMT (disease-modifying therapy – терапія, що модифікує захворювання) через 54 міс 9% проти 44% на користь НСТ	[59]

Проспективні випробування аутологічних ГСК при СЧВ
(адаптовано за S. Ramalingam, A. Shah [56])

Пацієнти (критерії включення/виключення), n	(1) Мобілізація (2) Кондиціонування	Результати	Посилання
9 пацієнтів (1) WHO 3–4 GN, вовчачковий церебрит, попере- чний мієліт, васкуліт із ураженням серця/легень, тяжкі цитопенії, що не реагують на Су, або ката- строфічний антифосфоліпідний синдром (APS) (2) Винятків не зазначено	(1) Су/GCSF (2) Су/horse ATG (NMA)	(1) 100% (7/7, хто пройшов транспланта- цію ГСК) PFS з середньою дозою 25 міс (2) Покращення функції легень та нирок	[63]
50 пацієнтів (1) Щонайменше 20 мг/добу преднізолону або ек- вівалент Су (2) WHO 3–4 GN, ураження легень, центральної нервової системи (ЦНС), васкуліт, міозит, транс- фузійнозалежні цитопенії, серозит, слизово-шкір- на хвороба, APS (2) Винятків не зазначено	(1) Су/GCSF (2) Су/horse ATG (NMA)	(1) 5-річна OS для 48 пацієнтів, які про- йшли трансплантацію ГСК: 84%, 4 смерті від активного СЧВ (2) 5-річний DFS 50% (3) Покращено, індекс активності СЧВ (SLEDAI) терміном до 5 років (4) Стабільна функція нирок (немає но- вого нефриту/ниркової недостатності після трансплантації ГСК) (5) Покращено DLCO на термін до 5 років	[13]
7 пацієнтів (1) Недостатність двох стандартних імундепре- сантів, включаючи Су	(1) Су/GCSF (2) Су/rATG (NMA)	(1) Нормалізація аутоантитіл, свідчен- ня реактивації тимусу та збільшення на- ївних CD4 ⁺ Т-клітин, збільшення різнома- нітності репертуару TCR, збільшення ре- гуляторних Т-клітин (2) Клінічна кінцева точка SLEDAI <3 у 7/7 пацієнтів (3) Тривала ремісія при f/u 5/7 (медіа- на f/u 60 міс), 2 смерті (інфекція через 3 міс, PE (pulmonary embolism – легене- ва емболія) через 38 міс)	[9]

клітинний сигнальний шлях, центральними компо-
нентами якого є ферменти фосфоінозитид-3-кіназа
(PI3K), кінази AKT та mTOR) і Wnt (внутрішньоклітин-
ний сигнальний шлях, що регулює ембріогенез, диф-
ференціювання клітин та розвиток злоякісних пух-
лин)/бета-катенін, які індукують і супроводжують
сенесценцію клітин [35, 42].

Порівняно зі здоровими людьми у пацієнтів
з СЧВ у кістковому мозку визначається значне під-
вищення кількості апоптотичних і сенесцентних
МСК. У МСК хворих на СЧВ ознаки старіння вияв-
ляють через 5 пасажів, між тим як у здорових лю-
дей тільки через 10. В МСК хворих на СЧВ суттє-
во збільшується вміст мітохондріального противи-
русного сигнального білка (MAVS), який впливає
на продукцію інтерферонів (IFN), особливо IFN-β, і
зумовлює старіння клітин [68].

В МСК хворих на СЧВ значно знижена експе-
сія важливого для пригнічення апоптотичних проце-
сів фактора субсімейства протиапоптотичних біл-
ків (Bcl)-2, а при індукції апоптозу фактора некрозу
пухлин (TNF)-α значно підвищується експресія суб-
сімейства проапоптотичних білків (Bax) і каспази 8,
член суперсімейства рецепторів TNF (FAS)- і ре-
цепторів TNF-α, а також значно зростає сироватко-
вий рівень FAS і TNF-α, що і призводить до розви-
тку апоптозу [43]. У клітинах суттєво зростає і вміст
активних форм кисню [29].

У кістково-мозкових МСК хворих на СЧВ вира-
жено пригнічена здатність до міграції, диференці-
ювання та імунomodуляції [29]. Гальмується ліній-

Таблиця 3

Фенотипічна характеристика МСК людини
(адаптовано за М.А. Пальцевим [44])

Маркер	CD locus
Молекули клітинної адгезії	
ALCAM	CD166
ICAM-1	CD54
ICAM-2	CD102
ICAM-3	CD50
L-selectin	CD62L
LFA-3	CD58
NCAM	CD56
HCAM	CD44
VCAM-1	CD106
Ростові фактори та рецептори цитокинів	
IL-1R	CD121
IL-3R	CD123
IL-4R	CD124
IL-6R	CD126
IL-7R	CD127
IFN-rR	CDw1 19
TNFα I/2 R	CD120a/b
PDGFR	CD140a
Transferrin receptor	CD71
Інтегрини та інші маркери	
VLA1	CD49a
VLA2	CD49b
VLA3	CD49c
VLA5	CD49e
VLA6	CD49f
LT29	CD29
β ₄ -ланцюг інтегрину	CD104
–	CD61
–	CD9
S-нуклеотидаза	CD73
Thy-1	CD90
Ендоглілн	CD105

не диференціювання МСК за osteo-, хондро- і адипогенним напрямками [29].

Пригнічення остеобластного диференціювання може бути причиною остеопорозу при СЧВ. Воно індукується активацією внутрішньоклітинного сигнального шляху, центральним компонентом якого є транскрипційний фактор NF-κB (NF-κB шляху) [62].

При СЧВ в кістково-мозкових МСК виявлена унікальна сигнатура мікро- (mi)РНК. Встановлено, що miРНК-663 пригнічує проліферацію і міграцію МСК. Між тим, секретуючи цитокіни, МСК забезпечують в нормі сприятливе середовище для дозрівання, диференціювання і проліферації гемопоетичних стовбурових клітин. МСК здорових людей в контрольній групі і пацієнтів з СЧВ експресують цитокіни, такі як інтерлейкін (IL)-6, IL-7, IL-11, трансформуючий фактор росту β (TGF-β), колонієстимулюючий фактор макрофагів (M-CSF) і фактор стромальних клітин (SCF). Однак експресія мРНК IL-6 і IL-7 явно пригнічується в МСК від пацієнтів з СЧВ. Важливо, що експресія IL-7 МСК негативно корелює з індексом активності захворювання, а зниження рівня IL-6 стримує поляризацію макрофагів, яку індуюють МСК [17]. Найбільш важливим є те, що продукція індоламін-2,3-діоксигенази (IDO), яка має вирішальне значення для імунорегуляторної функції МСК, є дефектною в МСК кісткового мозку і призводить до недостатності пригнічення проліферації Т- і В-клітин і термінального диференціювання плазматичних клітин [82].

Виражене пошкодження функціонування МСК при СЧВ й аргументувало розробку лікувальних методів трансплантації МСК.

МСК у лікуванні СЧВ в експерименті

Виражена терапевтична ефективність трансплантації кістково-мозкових МСК здорових донорів показана на спонтанній (NZB — гібрид F1 новозеландських чорних і білих мишей, у яких спонтанно розвивається аутоімунний синдром з помітною схожістю з системним червоним вовчаком людини/WF1), MRL/lpr (миші, що являють собою генетичну модель генералізованого аутоімунного захворювання, що має багато особливостей і патологію органів із СЧВ і первинним APS) та індукованій пристаном моделі СЧВ (ксеногена комбінація).

Спостерігали:

- зменшення кількості антитіл до 2-ланцюгової ДНК,
- пригнічення контактом з МСК диференціювання наївних CD4⁺-Т-клітин в T_H1-клітини,
- гальмування проникнення в пошкоджені нирки плазматичних клітин,
- зниження рівня протеїнів і креатинурії,
- відновлення гістологічної структури нирок,
- подовження життя.

Клінічні результати трансплантації МСК при СЧВ

Як можна побачити з представлених у табл. 4 даних клінічних випробувань, в цілому отримано обнадійливі результати, що окреслюють реальну

Таблиця 4

Клінічні результати трансплантації МСК при СЧВ (адаптовано за W. Li et al. [42])

Пацієнти (спостереження), n	МСК (джерело, доза, час)	Результати	Посилання
16 пацієнтів з рефрактерним СЧВ (8 міс)	UC-MSC, одна в/в ін'єкція 1·10 ⁸ клітин/кг	Інфузія МСК безпечна і добре переноситься. Поліпшення показника SLEDAI і функції нирок	[61]
13 пацієнтів з рефрактерним СЧВ (>12 міс)	BM-MSC, одна в/в ін'єкція 1·10 ⁸ клітин/кг	Інфузія МСК безпечна і добре переноситься. Поліпшення показника SLEDAI терапією (у 2 пацієнтів був рецидив протеїнурії)	
81 пацієнт з активним і рефрактерним ВН, n=58 UC-MSC, n=23 BM-MSC (12 міс)	UC-MSC, BM-MSC, одна в/в ін'єкція 1·10 ⁸ клітин/кг	Зниження показника BILAG, протеїнурії, сироваткового креатиніну, BUN	[30]
69 пацієнтів з активним і рефрактерним СЧВ, n=46 UC-MSC, n=23 BM-MSC (4 роки, середній період спостереження 27 міс)	UC-MSC, BM-MSC, 1–4 в/в ін'єкція 1·10 ⁸ клітин/кг	Частота повної ремісії: 50%, частота рецидивів: 23%	[70]
18 пацієнтів з вовчаковим нефритом, n=12 UC-MSC, n=6 плацебо (12 міс)	UC-MSC, 2 в/в ін'єкції 2·10 ⁸ клітин/пацієнта (з інтервалом 7 днів)	Інфузія МСК безпечна і добре переноситься. Відсутність ефекту UC-MSC вище стандартної імуносупресії	[23]
40 пацієнтів з рефрактерним СЧВ (12 міс)	UC-MSC, 2 в/в ін'єкції 1·10 ⁸ клітин/кг (з інтервалом 7 днів)	Смертність: 7,5% (в процесі лікування) Зниження показників SLEDAI, показників BILAG, сироваткового креатиніну, BUN, антитіл проти д/л ДНК, підвищення рівня ALB, рівня С3	[72]
37 пацієнтів, n=17 UC-MSC, n=20 традиційне лікування (12 міс)	UC-MSC, одна в/в ін'єкція 3·10 ⁷	Відсутність побічних ефектів Зниження балів за шкалою SLEDAI, частоти рецидивів, поліпшення рівня ALB і С3	[75]

перспективу підвищення ефективності лікування СЧВ за допомогою трансплантації МСК [42].

Механізм дії трансплантованих алогенних МСК при СЧВ

Важлива властивість МСК полягає в тому, що після введення вони мігрують у вогнища запалення [66]. У цьому бере участь кілька молекул, пов'язаних з міграцією клітин: молекули адгезії, хемокіни і матриксні металопротеїнази. З них найбільш вивчені ліганд CXCL12 і рецептор CXCR4, ліганд CCL2 і рецептор CCR2 [37]. Варто відзначити, що всі молекули, які пов'язані з гомінгом, можуть активуватися прозапальними цитокінами, такими, як TNF- α і IL-1.

Таким чином, приживлення МСК і терапевтична ефективність можуть залежати від характеру запалення (тобто різних рівнів прозапальних цитокінів).

Показано, що лігування CD44 гіалуроновою кислотою сприяє міграції МСК в пошкоджену нирку [34]. При системному введенні МСК прямують в ішемічні нирки і поліпшують їх функцію [45]. Кілька досліджень показали, що після приживлення в пошкодженій нирковій тканині МСК інтегрувалися у структуру каналців і диференціювалися в мезангіальні та епітеліальні клітини. Важливо, що введені МСК виявляються в нирках протягом 11 тиж [26]. Подальші дослідження показали, що ці клітини можуть регулювати місцеве запалення, пригнічуючи хемотаксичний білок-1 моноцитів (MCP-1) [25].

Імунорегуляторна активність МСК

Імунорегуляторна активність МСК здійснюється як при прямому міжклітинному контакті, так і за рахунок секретому [33, 55], який включає розчинні фактори, а також позаклітинні везикули. Розчинні чинники включають оксид азоту (NO), IDO, простагландин E2 (PGE2), білок гена 6, індукований TNF (TSG6), цитокіни, що належать до групи СС-хемокінів (β -хемокінів) — CCL2, ліганд рецептора програмованої клітинної загибелі 1 (PD-L1), IL-10 і TGF β 1 [11, 38].

МСК відіграють ключову роль в модуляції дозрівання і функціонування дендритних клітин [79], впливають на секрецію цитокінів дендритних клітин (DC)1 і DC2, пригнічуючи секрецію TNF α DC1 і збільшуючи продукцію IL-10 в DC2 [7]. У пацієнтів з СЧВ кількість периферичних толерогенних DC CD1c⁺ значно знижена. Трансплантація МСК з пуповини (UC-MSC) значно активувала ці клітини. UC-MSC секретують рецептор тирозинкінази (FLT3L), який зв'язується з FLT3 на CD1c⁺DC, що сприяє проліферації толерогенних CD1c⁺DC і пригнічує апоптоз в них. Завдяки цьому механізму активації толерогенних DC МСК пригнічують запалення [77]. Також важливо, що МСК індукують поляризацію макрофагів, стимулюючи їх диференціювання в бік лінії протизапального фенотипу M2 [21, 58].

Функції Т-клітин МСК регулюють двома шляхами. По-перше, вони можуть безпосередньо пригнічувати функції антигенспецифічних Т-клітин. По-друге, вони сприяють проліферації клітин регуляторних Т-лімфоцитів (Treg) і регуляторних В-лімфоцитів, що експресують IL-10, які, в свою чер-

гу, пригнічують гіперактивацію Т-клітин [53]. МСК інгібують G1/S перехід аномальних Т-лімфоцитів СЧВ за рахунок активації інгібіторів циклінзалежної кінази A (p21) і B (p27) і пригнічення циклінзалежної кінази 2 [36]. Більше того, продемонстровано, що кістково-мозкові МСК індукують апоптоз Т-клітин через FAS-лігандзалежний шлях. МСК можуть секретувати моноцитарний хемоатрактантний білок 1 (MCP-1), рекрутувати Т-клітини й опосередковувати апоптоз Т-клітин, а апоптотичні Т-клітини індукують макрофаги до продукції TGF β , який активує Treg-клітини [8]. З іншого боку, МСК секретують PD-1 PD-L1 і PD-L2, які інгібують активацію і проліферацію Т-клітин, пригнічуючи їх ефекторні функції і сприяючи створенню периферичної толерантності [20].

Високі рівні IFN- γ , що виділяється переважно CD8⁺Т-клітинами, у пацієнтів з СЧВ є ключовим фактором, що бере участь в стимуляції алогенних UC-MSC і продукції IDO, яка потім пригнічує проліферацію Т-клітин [71]. Відомо, що аутоантитіла переважно продукуються за допомогою клітин Tfh з подальшим утворенням імунних комплексів, що відіграють роль тригера хвороби, а МСК пригнічують проліферацію і диференціювання клітин Tfh за рахунок продукції індукованої синтази оксиду азоту (iNOS) та шляхом міжклітинного контакту [61, 80, 81].

Продукція трофічних факторів

МСК захищають пошкоджені тканини також шляхом вивільнення факторів росту і проангіогенних факторів. Попередньо оброблені факторами росту МСК підвищують регенеративну ефективність при загоєнні ран [31]. Показано, що культивовані МСК вивільняють велику кількість фактора росту ендотелію судин і сприяють відновленню ниркових клубочків і каналців [54]. У моделі хронічного захворювання нирок одноразове внутрішньовенне введення МСК призводило до збільшення кількості білків нефрогенної групи і факторів транскрипції, пов'язаних з ендотелієм (рецептор ангіопоєтину-1 Tie-2), і чинників епітеліального диференціювання (кістковий морфогенетичний білок-7, Pax-2 і основний фактор росту фібробластів), що супроводжувалося помітним поліпшенням функції нирок [15].

ВИСНОВКИ

Наведені дані свідчать, що у теперішній час для лікування аутоімунних ревматологічних захворювань розробляються методи клітинної терапії на основі трансплантації ГСК і МСК, які дозволяють відновити імунну систему реципієнта (трансплантація ГСК) або відрегулювати активність імунної системи з пригніченням її аутореактивності і стимуляцією регенерації ушкоджених аутоімунним процесом клітин (трансплантація МСК). Серед підходів до трансплантації ГСК перевага надається аутологічним відсортованим на CD34⁺-сортері клітинам, використання яких має перевагу перед трансплантацією ККМ внаслідок того, що така терапія обходиться значно більш ощадливим кондиціонуванням,

вираженням відновлення імунної системи, практичною відсутністю трансплантаційних реакцій та ризику можливої передачі інфекційних, онкологічних і гематологічних хвороб, що в цілому забезпечує клінічний результат.

Алотрансплантація МСК із різних джерел використовується практично без кондиціонування і не супроводжується будь-якими загрозливими реакціями. Відмічено виражений позитивний нормалізуючий вплив МСК на імунологічну реактивність, що зумовлює підвищення ефективності лікування ревматологічних захворювань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- 1. Никольская Е.И.** (2015) Клеточная композиция костномозговых ниш гемопоэтических стволовых клеток (обзор литературы). Журнал Национальной Академії медичних наук України, 21(3–4): 272–286.
- 2. Нікольська К.І., Бутенко Г.М.** (2019) Корекція кістково-мозкового синдрому у опромінених мишей трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин, преінкубованих з мультипотентними стромальними клітинами тимусу. Фізіологічний журнал, 65(1): 3–14.
- 3. Никольский И.С., Никольская В.В.** (2011) Фибробластно-лимфоцитарные розетки. Медицинская иммунология, 13(4–5): 327–328.
- 4. Пальцев М.А.** (ред.) (2009). Биология стволовых клеток и клеточные технологии. Том 1. Медицина, Шико, Москва, 272 с.
- 5. Спивак Н.Я., Сухих Г.Т., Малайцев В.В. и др.** (2005) Стволовые клетки. Биология и потенциальное клиническое использование. Трансплантология, 8(3): 6–14.
- 6. Фриденштейн А.Я., Лурия Е.А.** (1980) Клеточные основы кровяного микроокружения. АМН СССР, Медицина, Москва, 216 с.
- 7. Aggarwal S., Pittenger M.F.** (2005) Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. Blood, 105(4): 1815–1822. doi.org/10.1182/blood-2004-04-1559.
- 8. Akiyama K., Chen C., Wang D. et al.** (2012) Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis. Cell stem cell, 10(5): 544–555. doi.org/10.1016/j.stem.2012.03.007.
- 9. Alexander T., Thiel A., Rosen O. et al.** (2009) Depletion of autoreactive immunologic memory followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory SLE induces long-term remission through de novo generation of a juvenile and tolerant immune system. Blood, 113(1): 214–223. doi.org/10.1182/blood-2008-07-168286.
- 10. Becker N.B., Günther M., Li C. et al.** (2019). Stem cell homeostasis by integral feedback through the niche. Journal of theoretical biology, 481, 100–109. doi.org/10.1016/j.jtbi.2018.12.029.
- 11. Bernardo M.E., Fibbe W.E.** (2013) Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation. Cell stem cell, 13(4): 392–402. doi.org/10.1016/j.stem.2013.09.006.
- 12. Bourdieu A., Avalon M., Lapostolle V. et al.** (2018) Steady state peripheral blood provides cells with functional and metabolic characteristics of real hematopoietic stem cells. Journal of cellular physiology, 233(1): 338–349. doi.org/10.1002/jcp.25881.
- 13. Burt R.K., Traynor A., Statkute L. et al.** (2006) Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. JAMA, 295(5): 527–535. doi.org/10.1001/jama.295.5.527
- 14. Burt R.K., Shah S.J., Dill K. et al.** (2011) Autologous nonmyeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (AS-SIST): an open-label, randomised phase 2 trial. Lancet (London, England), 378(9790): 498–506. doi.org/10.1016/S0140–6736(11)60982–3.
- 15. Carrion F.A., Figueroa F.E.** (2011) Mesenchymal stem cells for the treatment of systemic lupus erythematosus: is the cure for connective tissue diseases within connective tissue?. Stem cell research & therapy, 2(3), 23. doi.org/10.1186/scrt64.
- 16. Chen J., Ellison F.M., Keyvanfar K. et al.** (2008). Enrichment of hematopoietic stem cells with SLAM and LSK markers for the detection of hematopoietic stem cell function in normal and Trp53 null mice. Experimental hematology, 36(10), 1236–1243. doi.org/10.1016/j.exphem.2008.04.012.
- 17. Cheng R.J., Xiong A.J., Li Y.H. et al.** (2019). Mesenchymal Stem Cells: Allogeneic MSC May Be Immunosuppressive but Autologous MSC Are Dysfunctional in Lupus Patients. Frontiers in cell and developmental biology, 7: 285. doi.org/10.3389/fcell.2019.00285.
- 18. Chulpanova D.S., Kitaeva K.V., Tazetdinova L.G. et al.** (2018) Application of Mesenchymal Stem Cells for Therapeutic Agent Delivery in Anti-tumor Treatment. Frontiers in pharmacology, 9: 259. doi.org/10.3389/fphar.2018.00259.
- 19. Daikeler T., Hügler T., Farge D. et al.** Working Party Autoimmune Diseases of the EBMT (2009) Allogeneic hematopoietic SCT for patients with autoimmune diseases. Bone marrow transplantation, 44(1): 27–33. doi.org/10.1038/bmt.2008.424.
- 20. Davies L.C., Heldring N., Kadri N. et al.** (2017) Mesenchymal Stromal Cell Secretion of Programmed Death-1 Ligands Regulates T Cell Mediated Immunosuppression. Stem cells (Dayton, Ohio), 35(3): 766–776. doi.org/10.1002/stem.2509.
- 21. de Witte S., Luk F., Sierra Parraga J.M. et al.** (2018) Immunomodulation By Therapeutic Mesenchymal Stromal Cells (MSC) Is Triggered Through Phagocytosis of MSC By Monocytic Cells. Stem cells (Dayton, Ohio), 36(4): 602–615. doi.org/10.1002/stem.2779.
- 22. Demchenko D., Nikolskiy I.** (2019) The effects of co-transplantation of bone marrow hematopoietic stem cell and thymic multipotent stromal cells on the immune system of mice during its regeneration after cyclophosphamide treatment. Cell and Organ Transplantation, 7(1): 54–59. DOI: 10.22494/cot.v7i1.9.
- 23. Deng D., Zhang P., Guo Y. et al.** (2017) A randomised double-blind, placebo-controlled trial of allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cell for lupus nephritis. Annals of the rheumatic diseases, 76(8): 1436–1439. doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211073.
- 24. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I. et al.** (2006) Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy, 8(4): 315–317. doi.org/10.1080/14653240600855905.
- 25. Eirin A., Lerman L.O.** (2014) Mesenchymal stem cell treatment for chronic renal failure. Stem cell research & therapy, 5(4): 83. doi.org/10.1186/scrt472.
- 26. Eirin A., Zhu X.Y., Krier J.D. et al.** (2012) Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve revascularization outcomes to restore renal function in swine atherosclerotic renal artery stenosis. Stem cells (Dayton, Ohio), 30(5): 1030–1041. doi.org/10.1002/stem.1047.
- 27. Farge D., Labopin M., Tyndall A. et al.** (2010). Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. Haematologica, 95(2): 284–292. doi.org/10.3324/haematol.2009.013458.
- 28. Fathollahi A., Gabalou N.B., Aslani S.** (2018) Mesenchymal stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus, a mesenchymal stem cell disorder. Lupus, 27(7): 1053–1064. doi.org/10.1177/0961203318768889.
- 29. Gao L., Bird A.K., Meednu N. et al.** (2017). Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells From Patients With Systemic Lupus Erythematosus Have a Senescence-Associated Secretory Phenotype Mediated by a Mitochondrial Antiviral Signaling Protein-Interferon-β Feedback Loop. Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.), 69(8): 1623–1635. doi.org/10.1002/art.40142.
- 30. Gu F., Wang D., Zhang H. et al.** (2014). Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation for lupus nephritis patients refractory to conventional therapy. Clinical rheumatology, 33(11), 1611–1619. doi.org/10.1007/s10067–014–2754–4
- 31. Hahn J.Y., Cho H.J., Kang H.J. et al.** (2008) Pre-treatment of mesenchymal stem cells with a combination of growth factors enhances gap junction formation, cytoprotective effect on cardiomyocytes, and therapeutic efficacy for myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology, 51(9): 933–943. doi.org/10.1016/j.jacc.2007.11.040.

- 32. Helbig G., Widuchowska M., Kocęga A. et al.** (2018) Safety profile of autologous hematopoietic stem cell mobilization and transplantation in patients with systemic sclerosis. *Clinical rheumatology*, 37(6): 1709–1714. doi.org/10.1007/s10067-017-3954-5.
- 33. Heldring N., Mäger I., Wood M.J. et al.** (2015) Therapeutic Potential of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells and Their Extracellular Vesicles. *Human gene therapy*, 26(8): 506–517. doi.org/10.1089/hum.2015.072.
- 34. Herrera M.B., Bussolati B., Bruno S. et al.** (2007) Exogenous mesenchymal stem cells localize to the kidney by means of CD44 following acute tubular injury. *Kidney international*, 72(4): 430–441. doi.org/10.1038/sj.ki.5002334
- 35. Ji J., Wu Y., Meng Y. et al.** (2017). JAK-STAT signaling mediates the senescence of bone marrow-mesenchymal stem cells from systemic lupus erythematosus patients. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, 49(3): 208–215. doi.org/10.1093/abbs/gmw134.
- 36. Ji S., Guo Q., Han Y. et al.** (2012) Mesenchymal stem cell transplantation inhibits abnormal activation of Akt/GSK3 β signaling pathway in T cells from systemic lupus erythematosus mice. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 29(5–6): 705–712. doi.org/10.1159/000178590.
- 37. Karp J.M., Leng Teo G.S.** (2009) Mesenchymal stem cell homing: the devil is in the details. *Cell stem cell*, 4(3): 206–216. doi.org/10.1016/j.stem.2009.02.001.
- 38. Keating A.** (2012) Mesenchymal stromal cells: new directions. *Cell stem cell*, 10(6), 709–716. doi.org/10.1016/j.stem.2012.05.015.
- 39. Kumar B., Madabushi S.S.** (2018) Identification and Isolation of Mice and Human Hematopoietic Stem Cells. *Methods in molecular biology* (Clifton N.J.), 1842, 55–68. doi.org/10.1007/978-1-4939-8697-2_4
- 40. Lapid K., Glait-Santar C., Gur-Cohen S. et al.** (2012) Egress and Mobilization of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells: A dynamic multi-facet process, *StemBook*, ed. The Stem Cell Research Community, StemBook, doi/10.3824/stembook.1.91.1, www.stembook.org.
- 41. Le Blanc K., Mougiakakos D.** (2012) Multipotent mesenchymal stromal cells and the innate immune system. *Nature reviews. Immunology*, 12(5): 383–396. doi.org/10.1038/nri3209
- 42. Li W., Chen W., Sun L.** (2021) An Update for Mesenchymal Stem Cell Therapy in Lupus Nephritis. *Kidney diseases* (Basel, Switzerland), 7(2): 79–89. doi.org/10.1159/000513741.
- 43. Li X., Liu L., Meng D. et al.** (2012) Enhanced apoptosis and senescence of bone-marrow-derived mesenchymal stem cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Stem cells and development*, 21(13): 2387–2394. doi.org/10.1089/scd.2011.0447.
- 44. Liang J., Zhang H., Hua B. et al.** (2010). Allogenic mesenchymal stem cells transplantation in refractory systemic lupus erythematosus: a pilot clinical study. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(8): 1423–1429. doi.org/10.1136/ard.2009.123463.
- 45. Liu H., Liu S., Li Y. et al.** (2012). The role of SDF-1-CXCR4/CXCR7 axis in the therapeutic effects of hypoxia-preconditioned mesenchymal stem cells for renal ischemia/reperfusion injury. *PLoS one*, 7(4): e34608. doi.org/10.1371/journal.pone.0034608.
- 46. Lutter L., Spierings J., van Rhijn-Brouwer F. et al.** (2018). Resetting the T Cell Compartment in Autoimmune Diseases With Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Update. *Frontiers in immunology*, 9: 767. doi.org/10.3389/fimmu.2018.00767.
- 47. McSweeney P.A., Nash R.A., Sullivan K.M. et al.** (2002) High-dose immunosuppressive therapy for severe systemic sclerosis: initial outcomes. *Blood*, 100(5): 1602–1610.
- 48. Nikolska K.I.** (2019) Impact of transplantation of cryopreserved and preincubated with thymic multipotent stromal cells of hemopoietic stem cells on lethally irradiated mice survival. *Probl Cryobiol Cryomed*, 29(2): 115–124. doi: https://doi.org/10.15407/cryo29.01.
- 49. Nikolskaya K.I., Butenko G.M.** (2016). Structural-functional organisation of the bone marrow hematopoietic stem cells niches. *Cell and Organ Transplantation*, 4(1), 101–117.
- 50. Nikolska V.V., Semenova Y.-M.O., Taranukha L.I. et al.** (2021) Cultural Properties of Cryopreserved Thymic Multipotent Stromal Cells and Fetal Skin- and Muscle-Derived Cells. *Probl Cryobiol Cryomed*, 31(3): 249–257.
- 51. Nikolskiy I.S., Nikolskaya V.V., Demchenko D.L. et al.** (2016) Potentiation of directed osteogenic differentiation of thymic multipotent stromal cells by prior co-cultivation with thymocytes. *Cell and Organ Transplantation*, 4(2): 220–223. doi:10.22494/cot.v4i2.59.
- 52. Oyama Y., Barr W.G., Statkute L. et al.** (2007) Autologous non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis. *Bone marrow transplantation*, 40(6): 549–555. doi.org/10.1038/sj.bmt.1705782.
- 53. Park M.J., Kwok S.K., Lee S.H. et al.** (2015). Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells induce expansion of interleukin-10-producing regulatory B cells and ameliorate autoimmunity in a murine model of systemic lupus erythematosus. *Cell transplantation*, 24(11): 2367–2377. doi.org/10.3727/096368914X685645.
- 54. Peired A.J., Sisti A., Romagnani P.** (2016) Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy for Kidney Disease: A Review of Clinical Evidence. *Stem cells international*, 2016, 4798639. doi.org/10.1155/2016/4798639.
- 55. Phinney D.G., Di Giuseppe M., Njah J. et al.** (2015) Mesenchymal stem cells use extracellular vesicles to outsource mitophagy and shuttle microRNAs. *Nature communications*, 6: 8472. doi.org/10.1038/ncomms9472.
- 56. Ramalingam S., Shah A.** (2021) Stem Cell Therapy as a Treatment for Autoimmune Disease-Updates in Lupus, Scleroderma, and Multiple Sclerosis. *Current allergy and asthma reports*, 21(3): 22. doi.org/10.1007/s11882-021-00996-y.
- 57. Schofield R.** (1978) The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood cells*, 4(1–2): 7–25.
- 58. Selleri S., Bifsha P., Civini S. et al.** (2016) Human mesenchymal stromal cell-secreted lactate induces M2-macrophage differentiation by metabolic reprogramming. *Oncotarget*, 7(21): 30193–30210. doi.org/10.18632/oncotarget.8623.
- 59. Sullivan K.M., Goldmuntz E.A., Keyes-Elstein L. et al., SCOT Study Investigators** (2018) Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *The New England journal of medicine*, 378(1): 35–47. doi.org/10.1056/nejmoa1703327.
- 60. Sumide K., Matsuoka Y., Kawamura H. et al.** (2018). A revised road map for the commitment of human cord blood CD34-negative hematopoietic stem cells. *Nature communications*, 9(1), 2202. doi.org/10.1038/s41467-018-04441-z
- 61. Sun L., Wang D., Liang J. et al.** (2010). Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 62(8): 2467–2475. doi.org/10.1002/art.27548.
- 62. Tang Y., Xie H., Chen J. et al.** (2013). Activated NF- κ B in bone marrow mesenchymal stem cells from systemic lupus erythematosus patients inhibits osteogenic differentiation through downregulating Smad signaling. *Stem cells and development*, 22(4): 668–678. doi.org/10.1089/scd.2012.0226.
- 63. Traynor A.E., Schroeder J., Rosa R.M. et al.** (2000) Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation: a phase I study. *Lancet* (London, England), 356(9231): 701–707. doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02627-1.
- 64. Tyndall A., Gratwohl A.** (1997) Blood and marrow stem cell transplants in auto-immune disease: a consensus report written on behalf of the European League against Rheumatism (EULAR) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone marrow transplantation*, 19(7), 643–645. doi.org/10.1038/sj.bmt.1700727.
- 65. Tyndall A., Black C., Finke J. et al.** (1997). Treatment of systemic sclerosis with autologous haemopoietic stem cell transplantation. *Lancet* (London, England), 349(9047), 254. doi.org/10.1016/s0140-6736(05)64864-7.
- 66. Ullah M., Liu D.D., Thakor A.S.** (2019) Mesenchymal Stromal Cell Homing: Mechanisms and Strategies for Improvement. *iScience*, 15: 421–438. doi.org/10.1016/j.isci.2019.05.004.
- 67. van Laar J.M., Farge D., Sont J.K. et al., ... EBMT/EULAR Scleroderma Study Group** (2014) Autologous hematopoietic stem cell

transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*, 311(24): 2490–2498. doi.org/10.1001/jama.2014.6368.

68. Vazquez C., Horner S.M. (2015) MAVS Coordination of Antiviral Innate Immunity. *Journal of virology*, 89(14): 6974–6977. doi.org/10.1128/JVI.01918–14.

69. Vonk M.C., Marjanovic Z., van den Hoogen F.H. et al. (2008) Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*, 67(1): 98–104. doi.org/10.1136/ard.2007.071464.

70. Wang D., Zhang H., Liang J. et al. (2013) Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in severe and refractory systemic lupus erythematosus: 4 years of experience. *Cell transplantation*, 22(12): 2267–2277. doi.org/10.3727/096368911X582769c.

71. Wang D., Feng X., Lu L. et al. (2014) A CD8 T cell/indoleamine 2,3-dioxygenase axis is required for mesenchymal stem cell suppression of human systemic lupus erythematosus. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 66(8): 2234–2245. doi.org/10.1002/art.38674.

72. Wang D., Li J., Zhang Y. et al. (2014) Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in active and refractory systemic lupus erythematosus: a multicenter clinical study. *Arthritis research & therapy*, 16(2): R79. doi.org/10.1186/ar4520.

73. Wei Q., Frenette P.S. (2018) Niches for Hematopoietic Stem Cells and Their Progeny. *Immunity*, 48(4), 632–648. doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.024.

74. Weksberg D.C., Chambers S.M., Boles N.C. et al. (2008) CD150⁺ side population cells represent a functionally distinct population of long-term hematopoietic stem cells. *Blood*, 111(4): 2444–2451. doi.org/10.1182/blood-2007-09-115006.

75. Yang G.X., Pan L.P., Zhou Q.Y. et al. (2014) Sichuan da xue xue bao. *Yi xue ban* = Journal of Sichuan University. Medical science edition, 45(2): 338–350.

76. Yang L., Bryder D., Adolfsson J. et al. (2005). Identification of Lin(-)Sca1(+)Kit(+)CD34(+)Flt3- short-term hematopoietic stem cells capable of rapidly reconstituting and rescuing myeloablated transplant recipients. *Blood*, 105(7), 2717–2723. doi.org/10.1182/blood-2004-06-2159

77. Yuan X., Qin X., Wang D. et al. (2019). Mesenchymal stem cell therapy induces FLT3L and CD1c⁺ dendritic cells in systemic lupus erythematosus patients. *Nature communications*, 10(1): 2498. doi.org/10.1038/s41467-019-10491-8.

78. Zhang H., Tao Y., Ren S. et al. (2018). Simultaneous harvesting of endothelial progenitor cells and mesenchymal stem cells from the human umbilical cord. *Experimental and therapeutic medicine*, 15(1): 806–812. doi.org/10.3892/etm.2017.5502.

79. Zhang W., Ge W., Li C. et al. (2004) Effects of mesenchymal stem cells on differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *Stem cells and development*, 13(3): 263–271. doi.org/10.1089/154732804323099190.

80. Zhang Z., Feng R., Niu L. et al. (2017) Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Inhibit T Follicular Helper Cell Expansion Through the Activation of iNOS in Lupus-Prone B6.MRL-Fas^{lpr} Mice. *Cell transplantation*, 26(6): 1031–1042. doi.org/10.3727/096368917X694660.

81. Zhao M., Tao F., Venkatraman A. et al. (2019). N-Cadherin-Expressing Bone and Marrow Stromal Progenitor Cells Maintain Reserve Hematopoietic Stem Cells. *Cell reports*, 26(3), 652–669.e6. doi.org/10.1016/j.celrep.2018.12.093/

82. Zhu Y., Feng X. (2018) Genetic contribution to mesenchymal stem cell dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Stem cell research & therapy*, 9(1): 149. doi.org/10.1186/s13287-018-0898-x.

КЛЕТЧНАЯ ТЕРАПИЯ В РЕВМАТОЛОГИИ: ВОЗМОЖНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

И.С. Никольский, Г.М. Бутенко

ГУ «Институт генетической и регенеративной
медицины НАМН Украины»

Резюме. Цель исследования: проанализировать современные экспериментальные и клинические подходы к лечению ревматологических заболеваний на основе применения стволовых клеток. **Материал и методы исследования.** В работе представлены актуальные вопросы разработки методов клеточной терапии ревматологических заболеваний на основе собственных исследований гемопоэтических стволовых и мультипотентных стромальных клеток, а также информационного поиска в Medline и PubMed и данных в периодической мировой научной литературе. **Результаты и обсуждение.** Впервые рекомендации по использованию стволовых клеток для лечения аутоиммунных заболеваний, согласованные Европейской противоревматической лигой (EULAR) и Европейской группой трансплантации крови и костного мозга (EBMT), опубликованы в 1997 г. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) после миелоабляции используется с целью замещения пораженной аутоиммунным процессом иммунной системы на здоровые донорские иммунные клетки — производные ГСК. Есть два основных препарата ГСК. Это клетки костного мозга, содержащие ГСК, и отсортированные из периферической крови CD34⁺-ГСК, мобилизованные в циркуляцию циклофосфаном и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (*granulocyte colony-stimulating factor* — GCSF). В настоящее время предпочтение отдается аутооттрансплантации ГСК, которые лучше приживляются, не индуцируют трансплантационные реакции и снижают инфекционные, аутоиммунные и онкологические риски. Кроме того, эта процедура не нуждается в глубокой миелоабляции, что обуславливает низкий уровень нежелательных осложнений. Проведенные клинические исследования свидетельствуют о повышении эффективности лечения аутоиммунных заболеваний с помощью трансплантации, особенно аутооттрансплантации ГСК. Наиболее перспективным методом клеточной терапии считается трансплантация мультипотентных стромальных клеток (МСК) разного происхождения, которые могут быть в аллогенной и аутологической комбинации. Мотивацией для использования МСК стали данные о выраженной дисфункции этих клеток при аутоиммунных заболеваниях в эксперименте и клинике. Трансплантация МСК не нуждается в кондиционировании, не индуцирует реакций несовместимости и практически не вызывает побочных реакций. На генетических и пристан-индуцированных экспериментальных моделях, а также в результате проведения клинических исследований установлены выраженные, нормализующее активность иммунной системы влияние МСК и заметный перспективный терапевтический эффект. **Выводы.** Результаты трансплантации

ГСК и МСК при ревматологических заболеваниях свидетельствуют о повышении эффективности лечения. Методы перспективны и могут быть рекомендованы к дальнейшей разработке и внедрению.

Ключевые слова: ревматология, иммунитет, клеточная терапия, стволовые клетки.

CELL THERAPY IN RHEUMATOLOGY: POSSIBLE DIRECTIONS

I.S. Nikolsky, G.M. Butenko

*State Institution of Genetic and Regenerative
Medicine of the National Academy of Medical
Sciences of Ukraine*

Abstract. Purpose of the study: to analyze modern experimental and clinical approaches to the treatment of rheumatological diseases based on the use of stem cells. **Material and methods.** The paper presents topical issues of developing methods of cell therapy for rheumatological diseases based on own research of hematopoietic stem and multipotent stromal cells, as well as information search in Medline and PubMed and data in the periodical world scientific literature. **Results and discussions.** For the first time, recommendations for the use of stem cells for the treatment of autoimmune diseases, agreed by the European Antirheumatic League (EUL) and the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT), were published in 1997. Hematopoietic stem cell (HSC) transplantation after myeloablation is used to replace the immune system affected by the autoimmune process with healthy donor immune cells — derived from HSC. There are two main HSC drugs. These are bone marrow cells containing HSCs and CD34⁺ HSCs sorted from peripheral blood, mobilized into circulation by cyclophosphamide and

GCSF (granulocyte colony — stimulating factor). Currently, preference is given to autologous transplantation of HSCs, which take root better, do not induce transplant reactions, and reduce infectious, autoimmune and oncological risks. In addition, this procedure does not require deep myeloablation, which results in a low incidence of unwanted complications. Clinical studies have shown an increase in the effectiveness of the treatment of autoimmune diseases with transplantation, especially with HSC autotransplantation. The most promising method of cell therapy is the transplantation of multipotent stromal cells (MSCs) of various origins, which can be in allogeneic and autologous combinations. The motivation for the use of MSCs was the data on the pronounced dysfunction of these cells in autoimmune diseases in the experiment and clinic. MSC transplantation does not require conditioning, does not induce incompatibility reactions, and practically does not cause adverse reactions. On genetic and pristane-induced experimental models, as well as as a result of clinical studies, a pronounced effect of MSCs, which normalizes the activity of the immune system, and a noticeable promising therapeutic effect have been established. **Conclusions.** The results of transplantation of HSCs and MSCs in rheumatological diseases indicate an increase in the effectiveness of treatment. The methods are promising and can be recommended for further development and implementation.

Key words: rheumatology, immunity, cell therapy, stem cells.

Адреса для листування

Нікольський Ігор Сергійович
ДУ «Інститут генетичної та регенеративної
медицини НАМН України»
E-mail: prof.nikolsky@gmail.com