

УДК 616.61-071-089.843:576.3/.7

DOI: <https://doi.org/10.22141/2307-1257.10.4.2021.247897>

Вороняк О.С. , Зограб'ян Р.О. 

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова, м. Київ, Україна

Можливість використання стовбурових клітин при трансплантації нирки: клінічні дослідження (огляд літератури)

For citation: *Pochki*. 2021;10(4):229-236. doi: 10.22141/2307-1257.10.4.2021.247897

Резюме. Трансплантація нирки беззаперечно залишається оптимальним методом лікування термінальної стадії ниркової недостатності, а її результат залежить від імунної реакції організму реципієнта на пересаджений орган. Побічні ефекти сучасних імуносупресивних препаратів, такі як нефротоксичність, опортуністична інфекція і підвищений ризик онкологічних захворювань, негативно впливають на довгострокові результати трансплантації. Останніми роками дослідження властивостей і можливості використання стовбурових клітин викликали значний інтерес та очікування. Біологічні характеристики стовбурових клітин, що включають багаторядну диференціацію, самонаведення, паракринний ефект, імуномодуляцію, здатність пригнічувати імунну відповідь хазяїна проти трансплантата, що лежать в основі гострого й хронічного відторгнення трансплантата, відкрили нові горизонти для застосування їх при трансплантації нирки. Проведені дослідження показують, що біологічна активність стовбурових клітин залежить від стану організму реципієнта, а безпека й ефективність їх клінічного застосування залишаються суперечливими. Використання стовбурових клітин на тваринних моделях з нирковою недостатністю показує кращі результати в післяопераційному періоді і дає можливість для проведення клінічних досліджень у контексті створення альтернативної індукційної терапії при трансплантації нирки. Літературний аналіз доклінічної ефективності застосування стовбурових клітин при хронічній нирковій недостатності й алотрансплантації нирки в лабораторних тварин показав їх унікальний потенціал для покращання функції і відновлення пошкодженої нирки, а також наявність імуносупресивних ефектів, які включають пригнічення проліферації Т-клітин, дозрівання дендритних клітин та індукцію Т-регуляторних клітин, що може покращити віддалені результати алотрансплантації нирки. Цей огляд узагальнює результати проведених раніше досліджень і має на меті надати об'єктивну точку зору, засновану на всебічному аналізі наявних у даний час переваг і недоліків впровадження терапії на основі стовбурових клітин при трансплантації нирки, і висвітлити аспекти, що потребують подальших досліджень.

Ключові слова: трансплантація нирки; стовбурові клітини; індукційна терапія; ниркова недостатність; огляд літератури

Трансплантація нирки в усьому світі визнана оптимальним методом лікування термінальної стадії хронічної ниркової недостатності, що забезпечує більш високу тривалість і якість життя пацієнтів, їх соціальну реабілітацію і має економічні переваги. Успішний результат цієї операції багато в чому залежить від імунної відповіді організму реципієнта на пересаджений орган,

тому в досягненні цього результату важливу роль відіграє імуносупресивна терапія (ІСТ).

Сучасні протоколи ІСТ, що включають блокатори рецепторів інтерлейкіну (ІЛ) -2 або антилімфоцитарні препарати, інгібітори кальциневрину, препарати мікофенолової кислоти й кортикостероїди, знижують частоту розвитку гострого відторгнення й дозволяють

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Вороняк Олександр Сергійович, лікар-хірург відділення трансплантації нирки, Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова, вул. Героїв Севастополя, 30, м. Київ, 03680, Україна; факс: (044) 454-20-03; e-mail: dr.voroniak@gmail.com; контактний тел.: +38 (093) 2546474.

For correspondence: Oleksiy Voroniak, surgeon of kidney transplantation department, Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation, Heroes of Sevastopol st., 30, Kyiv, 03680, Ukraine; fax: (044) 454-20-03; e-mail: dr.voroniak@gmail.com; phone: +38 (093) 2546474.

Full list of authors information is available at the end of the article.

досягти добрих короткострокових результатів, проте довгострокові результати виживання трансплантатів залишаються незадовільними [1]. Протягом 10 років втрачається близько 50 % трансплантатів [1], що найчастіше обумовлено розвитком хронічного відторгнення (у 40–80 % випадків за даними різних авторів) [2] і побічними ефектами імуносупресивної терапії: нефротоксичністю, серцево-судинними [3], ендокринними порушеннями [4], онкологічними захворюваннями [5] й опортуністичними інфекціями [6, 7].

Це є причиною пошуку нових методів запобігання розвитку реакції відторгнення ниркового трансплантата, уповільнення прогресування його дисфункції, зменшення доз імуносупресивних препаратів і частоти пов'язаних з ними ускладнень [8].

Отже, існує істотна потреба в нових підходах до ІСТ, яка б давала менше побічних ефектів, зберігаючи при цьому свою ефективність.

Протягом останніх років відмічається прогрес у галузі регенеративної медицини, що дозволяє розробити клітинну терапію, яку можна використовувати для репарації нирок. Проведені в деяких центрах дослідження використання стовбурових клітин (СК) у пацієнтів при трансплантації нирки показують їх безпечність і можливість застосування разом з традиційними імуносупресантами, при цьому демонструючи кращі результати виживання ниркового алотрансплантата (НАТ) порівняно зі стандартними схемами ІСТ. Ці дані становлять інтерес у контексті створення альтернативної індукційної терапії, а наявність вітчизняних клітинних препаратів і розробка технологій їх трансплантації з доведеною клінічною ефективністю дозволить покращити результати алотрансплантації нирки.

Основними клітинами, що застосовуються з такою метою, є мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) і гемопоетичні стовбурові клітини (ГСК).

МСК — це плюрипотентні недиференційовані клітини, які формуються з мезодерми й мають імунomodуючі й регенераторні властивості, можуть культивуватися й розмножуватися *in vitro* з можливістю диференціюватися в клітини тканин за певних умов [9, 10].

Міжнародне товариство клітинної терапії визначає МСК людини за такими ознаками:

1) це гетерогенна клітинна група, адгезивна до пластику в стандартних умовах культивування;

2) повинні експресувати певні поверхневі маркери, такі як CD73, CD90 і CD105, і не експресувати CD45, CD34, CD14 або CD11b, CD79a або CD19 і HLA-DR;

3) повинні диференціюватися *in vitro* в остеобласти, адипоцити й хондробласти [11, 12].

Численні дослідження *in vitro* та *in vivo* продемонстрували здатність МСК інгібувати активацію і проліферацію CD4+ Т-клітин, запобігаючи їх диференціюванню в ефекторні клітини Th1 і Th17 [13], а також зменшувати кількість CD8+ Т-цитотоксичних клітин у відповідь на алогенні подразники. Показано, що МСК також пригнічували активацію Т-клітин пам'яті, індукованих цитокінами або алоантигенами як з другорядних, так і з основних комплексів гістосумісності.

МСК мають широку імунomodуючу дію на клітини адаптивної імунної системи, модулюючи ефекторні функції і сприяючи регуляторним властивостям.

Ще однією фундаментальною імунорегуляторною властивістю МСК є їхній вплив на антигенпрезентуючі клітини. В експериментах *in vitro* МСК порушували дозрівання дендритних клітин (ДК) [14] і запобігали секреції прозапальних цитокінів ІЛ-12, інтерферону γ і фактора некрозу пухлини α [15]. Отже, ДК під дією МСК порушували презентацію алоантигену, що пригнічувало активацію ефекторних Т-клітин. Разом з посиленою секрецією протизапального цитокіну ІЛ-10 це приводило до стійкого збільшення регуляторних Т-клітин (T-regs). Крім того, МСК пригнічували міграцію ДК *in vivo* до лімфоїдних органів [14].

МСК сприяють поляризації макрофагів у напрямку протизапального фенотипу M2, знижуючи секрецію прозапальних цитокінів, одночасно регулюючи фагоцитарну активність і вивільнення ІЛ-10.

Після апоптозу МСК макрофаги продукують трансформуючий фактор росту β і сприяють індукції T-regs. Крім того, вивільнюючі трофічні фактори, МСК відіграють важливу роль у навчанні макрофагів для відновлення тканин і зменшення запалення.

Паракринні ефекти МСК обумовлені виробленням біологічно активних молекул: цитокінів, факторів росту й мікроРНК, які дають позитивні ефекти на пошкоджені тканини шляхом стимуляції ангиогенезу, тканинної регенерації і пригнічення фіброзу, апоптозу й запалення. У зв'язку з коротким терміном життя й диференціації МСК у зоні пошкодження вважається, що паракринні сигнали є первинним механізмом їх терапевтичного ефекту. Ця гіпотеза підтримується численними дослідженнями, які показують, що багато типів клітин відповідають на паракринні сигнали від МСК, що призводить до модуляції великої кількості клітинних реакцій: виживання, проліферації, міграції та експресії генів. У ситуації ішемії-реперфузії нирок МСК рухаються до ниркових тканин і відновлюють ішемічно пошкоджені ниркові каналці [10].

Завдяки своїм імунomodуючим властивостям МСК не тільки стимулюють ангиогенез, але й здатні до хемотаксису в напрямку ушкоджених тканин і виступають індукторами хемотаксису для ендогенних прогеніторів. Завдяки низькій експресії молекул лейкоцитарних антигенів людини класу I (HLA I) і відсутності основних антигенів гістосумісності II класу (HLA II), ліганду Fas і молекул коstimуляції B7-1, mB7-2, CD40 і CD40L вони набувають імунотолерантного фенотипу [16–19].

Неможливо визначити єдиний чи головний механізм, відповідальний за вплив МСК: різні медіатори, що виділяються МСК, імовірно, діятимуть спільно, щоб інгібувати алоімунну відповідь у кількох важливих точках, стимулюючи диференціацію і проліферацію T-regs, B-regs і незрілих макрофагів, ДК і M2, щоб домінувати над імунною реакцією проти трансплантата [20].

З огляду на високий проліферативний потенціал *in vitro*, завдяки паракринним ефектам, здатності по-

кращувати функціональний стан ушкоджених органів і тканин *in vivo* МСК розглядають як ефективний інструмент для клітинної терапії різних захворювань, у тому числі захворювань нирки. Як джерело для клітин може використовуватися як авто-, так і аlogenний матеріал. Але слід відзначити той факт, що процедура виділення аутологічних МСК (кістковий мозок, жирова тканина) є інвазивною і потребує певного часу для нарощування необхідної кількості клітин. Крім того, можливість кровотечі в пацієнтів з нирковою недостатністю і наявність уремії та анемії, часто незадовільний загальний стан є перешкодою для виділення аутологічного матеріалу з подальшою аутологічною трансплантацією клітин. Тому особливий інтерес як легкодоступне, безпечне джерело стовбурових клітин, які мають високий проліферативний і регенеративний потенціал і можуть негайно застосовуватись «на вимогу», без потреби узгодження з етичними нормами і юридичними аспектами, становить пуповинно-плацентарний комплекс людини.

Кордова кров (КК) є найчастішим джерелом гемопоетичних стовбурових клітин-попередників і, як було доведено багатьма авторами, містить набагато більшу частину некомітованих гемопоетичних клітин, ніж дорослий кістковий мозок [21].

Окрім того, гемопоетичні стовбурові клітини-попередники з КК мають більший потенціал проліферації та експансії, ніж їх аналоги з дорослого кісткового мозку. Гемопоетичні стовбурові клітини КК можна використовувати як підтримуючу терапію для лікування широкого спектра захворювань без підбору HLA-ідентичного донора.

Використання КК для трансплантації як джерела гемопоетичних стовбурових клітин привело до необхідності створення банків КК, у яких зразки зберігаються в замороженому стані при температурі $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом практично необмеженого часу без втрати їх біологічних властивостей [22].

Удосконалюються всі етапи технологічного процесу: виділення, криоконсервування й криогенне зберігання ядромісних клітин КК, а також методи оцінки життєздатності як ГСК, так і інших ядромісних клітин кровотворного мікросередовища на етапах їх виділення і після криоконсервування.

Клітинний трансплантат — препарат криоконсервованих ядромісних клітин пуповинної (кордової) крові людини — являє собою криоконсервовану при $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ популяцію клітин людини, що виділені з пуповинної (кордової) крові. Містить стовбурові, комітовані кровотворні й дорослі клітини крові.

Залежно від донора популяцію клітин становлять різні паростки кровотворення, що відрізняються за складом і кількісним співвідношенням елементів.

Криоконсервована пуповинна кров містить від $0,11 \times 10^9$ до $3,7 \times 10^9$ клітин, кількість мононуклеарів — 15–60 %, CD 34+ (0,5–2 %) — від 1×10^6 до 50×10^6 клітин. Життєздатних клітин — не менше за $80 \pm 10\%$ від початкової кількості.

Незрілість імунної системи новонародженого обумовлює знижену функціональну активність імунокон-

петентних клітин і значно нижчу, ніж при трансплантації кісткового мозку, частоту розвитку тяжкої реакції «трансплантат проти хазяїна». При цьому виживаність клітинного трансплантата КК не нижче, ніж клітин кісткового мозку, навіть у випадку використання меншої кількості ГСК, які вводяться з розрахунку на 1 кг маси тіла хворого.

Однак питання оптимальної кількості клітин пуповинної крові, що трансплантуються, яка необхідна для ефективного приживлення в організмі реципієнта, імунологічної сумісності та ще низка аспектів проблеми трансплантації ГСК КК потребують подальших досліджень.

Примітивні гемопоетичні клітини пуповинної крові зазвичай ідентифікують за наявності на їх поверхні глікофосфопротеїну CD34, а також на основі їх функціональних властивостей шляхом дослідження клоногенності чи колонієутворення *in vitro*.

Стовбурові клітини в індукційній терапії при ало-трансплантації нирки здатні покращувати віддалені результати завдяки імуносупресивним, імуномодуючим властивостям і паракринним ефектам.

У популяції лімфоцитів пуповинної крові, на відміну від периферичної крові й кісткового мозку дорослих донорів, переважають неактивні, незрілі лімфоцити й клітини-супресори. Це свідчить про знижену готовність Т-лімфоцитів КК до імунної відповіді. Важливою особливістю моноцитарної популяції клітин пуповинної крові є низький вміст функціонально повноцінних та активних антигенпрезентуючих клітин.

Аналіз закордонної і вітчизняної літератури засвідчив значний науковий і клінічний інтерес до застосування стовбурових клітин кордової крові (СК КК). Трансплантація СК КК на цей час переживає період розквіту — як щодо фундаментальних досліджень, так і стосовно клінічного використання в комплексному лікуванні хворих з різноманітною патологією. Ембріональні стовбурові клітини — перспективний і фактично необмежений клітинний матеріал з можливістю широкого застосування в регенеративній медицині.

Безпечність і ефективність внутрішньовенного введення клітин, отриманих з пуповини, була показана на пацієнтах з декомпенсованим цирозом печінки. Упродовж року спостереження відбувалось значне зниження об'єму асцитної рідини ($p < 0,05$) і покращання функції печінки (підвищення рівня альбуміну в сироватці крові, зниження загального рівня білірубину в сироватці крові) порівняно з контрольною групою, покращання прогнозів короткострокової виживаності за шкалою MELD (Model for End-stage Liver Disease) і шкалою Чайлда — П'ю (Child-Pugh), а також покращувалась якість життя за шкалою QOL (Quality Of Life Scale) [23].

При лікуванні цукрового діабету II типу шляхом внутрішньовенного введення МСК плаценти рівень глікозильованого гемоглобіну знизився з 9,8 до 6,7 % і підвищився рівень С-пептиду, що свідчить про покращання функції бета-клітин підшлункової залози. Побічні ефекти були відсутні [24].

Пацієнтам з ідіопатичним фіброзом легенів вводили внутрішньовенно МСК плаценти у двох дозах: 1×10^6 /кг маси тіла ($n = 4$) і 2×10^6 /кг маси тіла ($n = 4$). Загалом обидві дози добре переносились, проте спостерігалось минуше гостре (1% (0–2%)) падіння SaO_2 через 15 хвилин після інфузії клітин, але без змін гемодинаміки. Після 6-місячного спостереження посилення симптомів фіброзу порівняно з базовим рівнем не відбулося. У зв'язку з цим дослідники зробили висновок, що внутрішньовенне введення МСК плаценти є доцільним для застосування і має задовільний короткостроковий профіль безпеки в пацієнтів з таким діагнозом [25].

На сьогодні зареєстровано 79 досліджень з використанням СК при трансплантації нирок (ClinicalTrials.gov).

N. Perico et al. [26] показали, що всі пацієнти, які отримували МСК, мали стабільну функцію трансплантатів протягом періоду спостереження 5–7 років без підвищеної сприйнятливості до інфекцій чи появи новоутворень. Відмічалось зростання T-reg і пригнічення функцій CD8+ T-клітин пам'яті в реципієнтів, які отримували МСК, проте при введенні клітин на 7-й день відмічалось тимчасове підвищення сироваткового креатиніну на 7–14-й дні, тому протокол введення МСК був переглянутий. Введення СК за день до трансплантації супроводжувалося збільшенням співвідношення T-reg/CD8+ T-клітин пам'яті від вихідного рівня без тенденції до зростання рівня креатиніну крові. Проте в одного пацієнта відмічено гостре клітинне відторгнення, яке було ліквідовано пульс-терапією стероїдами.

J. Tan et al. [27] використовували аутологічні МСК для індукційної терапії при алотрансплантації нирок (АТН). У дослідження було включено 159 пацієнтів. У пацієнтів I групи використовували традиційну імуносупресивну терапію разом з МСК (53 пацієнти). У II групі використовували у два рази менші дози інгібіторів кальциневрину і також вводили МСК (52 пацієнти). У III групі використовували традиційну імуносупресивну терапію без МСК (51 пацієнт). МСК вводили в дозі $1-2 \times 10^6$ /кг при реперфузії нирок і через два тижні після операції. Вживаність пацієнтів і трансплантатів у віці від 13 до 30 місяців була однаковою в усіх групах. Через 6 місяців у 4 з 53 пацієнтів (7,5%) у першій групі (95% ДІ 0,4–14,7%; $P = 0,04$) і 4 з 52 пацієнтів (7,7%) у другій групі (95% ДІ 0,5–14,9%; $P = 0,046$) порівняно з 11 із 51 у третій групі (контрольній) (21,6%; 95% ДІ 10,5–32,6%) відмічалися кризи гострого відторгнення, підтвержені біопсією. Ниркова функція відновлювалася швидше серед обох груп пацієнтів з МСК, відбувалося підвищення рівня швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) протягом першого місяця після операції на відміну від контрольної групи. У пацієнтів, які отримували стандартні дози інгібіторів кальциневрину (ІКН), середня різниця становила 6,2 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ (95% ДІ 0,4–11,9; $P = 0,04$), а в пацієнтів з меншою дозою ІКН — 10,0 мл/хв на $1,73 \text{ м}^2$ (95% ДІ 3,8–16,2; $p = 0,002$). Також під час спостереження протягом 1 року аналіз груп, які отримали МСК, виявив значно меншу

кількість опортуністичних інфекцій, ніж у контрольній групі (коефіцієнт небезпеки 0,42; 95% ДІ 0,20–0,85; $p = 0,02$). Дослідження показало, що серед пацієнтів, які перенесли трансплантацію нирок з введенням аутологічних МСК, порівняно з тими, які отримували стандартну індукційну терапію (антитіла до рецепторів ІЛ-2), відмічалось зниження частоти гострого відторгнення, зниження ризику умовно-патогенної інфекції і краща функція нирок через 1 рік спостереження.

G. Ciancio et al. [28] вводили СК кісткового мозку донора нирки на 5-й день і 4–6-й місяць після АТН за умови індукційної терапії алемтузумабом і підтримуючої терапії такролімусом, мікофенолатом мофетилу з переходом з 4–6-го місяця на сиролімус з можливою відміною ІСТ через 1 рік. Проте дослідження було припинено, тому що введення СК кісткового мозку не змогло викликати толерантність і покращити результати таких операцій.

Egricum et al. [29] показали, що МСК виявляють протизапальні й імунорегуляторні властивості, а проведені доклінічні дослідження свідчать про потенційну користь при використанні їх при трансплантації солідних органів. Десять реципієнтів НАТ від трупних донорів отримували МСК кісткового мозку в дозі $\sim 2 \times 10^6$ /кг маси тіла на 3-й день після трансплантації. Групу контролю становили також 10 реципієнтів. Побічних ефектів при ін'єкції МСК не відзначалось. В одного реципієнта в групі з введенням МСК з ішемічною хворобою серця в анамнезі виник інфаркт міокарда без підвищення сегмента ST, приблизно через 3 години після інфузії МСК. Випадки умовно-патогенних інфекцій і гострого відторгнення були подібними в обох групах. На 7-й день після трансплантації нирки ШКФ у реципієнтів, яким вводили МСК, становила 48,6 мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ порівняно з 32,5 мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ у групі контролю і 29,3 мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ у загальній групі реципієнтів ниркових трансплантатів. Різниця в ШКФ через 1 рік спостереження виявлено не було. У реципієнтів, які отримали МСК, на 30-й день відмічалось збільшення кількості регуляторних T-клітин без суттєвої зміни кількості В-клітин порівняно з групою контролю. Одноразова інфузія МСК від третього донора після трансплантації нирки була безпечною, незважаючи на один випадок інфаркту міокарда, який не мав чіткого стосунку до введення клітин. Терапія з використанням МСК показала збільшення T-регуляторних клітин і кращу ранню функцію алотрансплантата, проте їх довгостроковий вплив ще потребує вивчення.

Q. Sun et al. [30] провели дослідження, у яке були включені 42 реципієнти НАТ. Група дослідження (21 реципієнт) отримали МСК пуповинної крові в дозі 2×10^6 /кг через периферичну вену перед трансплантацією нирки і 5×10^6 клітин через ниркову артерію під час операції. Усі реципієнти отримували стандартну індукційну терапію. Усі пацієнти перенесли введення МСК без несприятливих клінічних наслідків. Крім того, флуоресцентний аналіз показав, що МСК, введені через ниркову артерію, через 7 днів були відсутні в зразках біопсії реципієнта.

Автори стверджують, що МСК пуповинної крові можна використовувати як безпечну індукційну терапію, але терміни й частота введення цих клітин можуть мати істотний вплив на результати виживання трансплантата й реципієнта.

Регісо et al. [31] наводять багаторічні клінічні й імунологічні результати лікування чотирьох пацієнтів після трансплантації нирки від живих донорів, які отримали аутологічні мезенхімальні стовбурові клітини кісткового мозку в рамках дослідження фази I, яке було орієнтоване на безпеку й доцільність цієї клітинної терапії. Згідно з дослідженням, пацієнтам вводили МСК на 7-й день після трансплантації (n = 2) або за день перед трансплантацією (n = 2). Індукційна терапія включала базиликсимаб і низькі дози антитимочитарного глобуліну (АТГ), або лише АТГ, а також циклоспорин і мофетил мікофенолату. Усі пацієнти, яким вводили МСК, мали стабільну функцію трансплантатів протягом періоду спостереження (5–7 років), без підвищеної схильності до інфекцій чи появи новоутворень. В одного пацієнта, якому вводили МСК, циклоспорин було успішно відмінено, і в даний час проводиться монотерапія низькими дозами мофетилу мікофенолату. Дослідження показує, що терапія МСК є безпечною в довгостроковій перспективі і може сприяти появі толерантності у вибраної категорії пацієнтів. Широкий імуномоніторинг реципієнтів після трансплантації нирок, яким було введено МСК, може допомогти відбору пацієнтів для безпечної відміни підтримуючих імуносупресивних препаратів. Проведені дослідження показують, що інфузія аутологічних МСК реципієнтам ниркового трансплантата при отриманні низьких доз імуносупресивних препаратів є безпечною і не дає великих побічних ефектів навіть протягом тривалого періоду спостереження.

Припускають, що більшою мірою ефекти трансплантованих клітин пов'язані з паракринним впливом, а не з їх приживленням і диференціюванням в ушкодженій тканині. Особливий інтерес становить пуповинна кров людини. Клітини, отримані з неї, забезпечують виняткові можливості для алогенної трансплантації завдяки високому потенціалу до диференціації і проліферації і здатності модулювати імунну реакцію завдяки відсутності експресії головного комплексу гістосумісності II класу й коstimуляторних молекул [31–33]. Крім того, ці клітини мають виражені імуносупресивні властивості й можуть інгібувати проліферацію і функцію основних популяцій імунокомпетентних клітин (ДК, Т-клітини, В-клітини і НК-клітини) [34].

Усі можливі механізми дії МСК ще потребують подальших досліджень. Як аутологічні, так і алогенні МСК у клінічних дослідженнях вже широко використовуються для лікування багатьох захворювань у людей, включно із цукровим діабетом, ревматоїдним артритом, облітеруючим атеросклерозом чи реакцією «трансплантат проти хазяїна». Незважаючи на такий прогрес і позитивні результати лікування, МСК поки офіційно не входять у міжнародні протоколи лікування таких захворювань, що спонукає нас продовжувати клінічні дослідження для визначення оптимальної схеми лікування.

Висновки

Численні дослідження, експериментальні роботи з використанням лабораторних тварин за допомогою морфологічних, гістологічних, імунологічних і функціональних методів продемонстрували безпеку трансплантації як аутологічних, так і алогенних стовбурових клітин з різних джерел як індукційної терапії при трансплантації нирки.

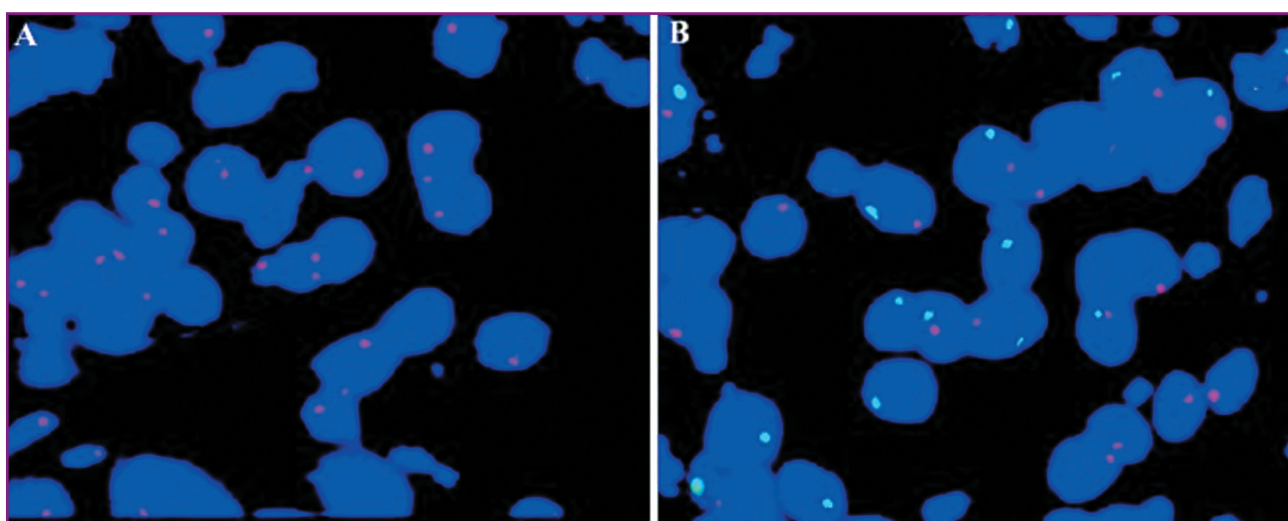


Рисунок 1. Виявлення МСК пуповинної крові в зразку біопсії НАТ реципієнта за допомогою багатозондового аналізу FISH: А) зразок біопсії жінки-реципієнта: два червоних сигнали вказують на хромосоми XX; хромосом XY виявлено не було; оригінальне збільшення зображень FISH, олійний об'єктив (× 100); В) зразок біопсії контрольного чоловіка-реципієнта: один червоний і один зелений сигнали вказують на хромосоми XY; оригінальне збільшення зображень FISH, олійний об'єктив (× 100)

Клінічні дослідження показали, що інфузія стовбурових клітин реципієнтам ниркового трансплантата є безпечною і не дає значимих побічних ефектів навіть протягом тривалого періоду спостереження (5–7 років).

Введення стовбурових клітин при трансплантації нирки може сприяти розвитку в реципієнтів довгострокового протолерогенного середовища й стабільної функції ниркового алотрансплантата на довгі роки, навіть на фоні зменшення доз імуносупресивних препаратів.

Питання вибору джерела, дози стовбурових клітин, терміну, кратності й способу їх введення для досягнення оптимального ефекту залишаються дискусійними.

Незважаючи на підтверджену безпеку й ефективність, застосування клітинних технологій у пацієнтів при трансплантації нирки можливе лише за умови проведення подальших клінічних досліджень.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів в роботу над статтею: Зограб'ян Р.О. — концепція і дизайн роботи; Вороняк О.С. — пошук й обробка матеріалів, написання тексту.

References

1. Coemans M, Süsal C, Döhler B, et al. Analyses of the short- and long-term graft survival after kidney transplantation in Europe between 1986 and 2015. *Kidney Int.* 2018 Nov;94(5):964-973. doi:10.1016/j.kint.2018.05.018.
2. Justiz Vaillant AA, author; Mohseni M, editor. *Chronic Transplantation Rejection. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.*
3. Stoumpos S, Jardine AG, Mark PB. Cardiovascular morbidity and mortality after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2015 Jan;28(1):10-21. doi:10.1111/tri.12413.
4. Tufton N, Ahmad S, Rolfe C, Rajkariar R, Byrne C, Chowdhury TA. New-onset diabetes after renal transplantation. *Diabet Med.* 2014 Nov;31(11):1284-1292. doi:10.1111/dme.12534.
5. Rama I, Grinyó JM. Malignancy after renal transplantation: the role of immunosuppression. *Nat Rev Nephrol.* 2010 Sep;6(9):511-519. doi:10.1038/nrneph.2010.102.
6. Kotton CN, Fishman JA. Viral infection in the renal transplant recipient. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Jun;16(6):1758-1774. doi:10.1681/ASN.2004121113.
7. Tsai YF, Liu FC, Kuo CF, Chung TT, Yu HP. Graft outcomes following immunosuppressive therapy with different combinations in kidney transplant recipients: a nationwide cohort study. *Ther Clin Risk Manag.* 2018 Jun 12;14:1099-1110. doi:10.2147/TCRM.S164323.
8. Foley RN, Chen SC, Solid CA, Gilbertson DT, Collins AJ. Early mortality in patients starting dialysis appears to go unregistered. *Kidney Int.* 2014 Aug;86(2):392-398. doi:10.1038/ki.2014.15.
9. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 1999 Apr 2;284(5411):143-147. doi:10.1126/science.284.5411.143.
10. Divya MS, Roshin GE, Divya TS, et al. Umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells consist of a unique population of progenitors co-expressing mesenchymal stem cell and neuronal markers capable of instantaneous neuronal differentiation. *Stem Cell Res Ther.* 2012 Dec 19;3(6):57. doi:10.1186/scrt148.
11. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006;8(4):315-317. doi:10.1080/14653240600855905.
12. Soloveva VV, Tazetdinova LG, Rizvanov AA. *Vydelenie, kul'tivirovanie i biokhimičeskii analiz pervichnykh kletok čeloveka: učebnoe posobie [Isolation, cultivation and biochemical analysis of primary human cells: a textbook]. Kazan: Kazan Federal University; 2018. 114 p. (in Russian).*
13. Luz-Crawford P, Kurte M, Bravo-Alegria J, et al. Mesenchymal stem cells generate a CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cell population during the differentiation process of Th1 and Th17 cells. *Stem Cell Res Ther.* 2013 Jun 4;4(3):65. doi:10.1186/scrt216.
14. Chiesa S, Morbelli S, Morando S, et al. Mesenchymal stem cells impair in vivo T-cell priming by dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Oct 18;108(42):17384-17389. doi:10.1073/pnas.1103650108.
15. Djouad F, Charbonnier LM, Bouffi C, et al. Mesenchymal stem cells inhibit the differentiation of dendritic cells through an interleukin-6-dependent mechanism. *Stem Cells.* 2007 Aug;25(8):2025-2032. doi:10.1634/stemcells.2006-0548.
16. Lisiany NI. Mesenchymal stem cells and immunological properties. *Fiziologičnyi Zhurnal.* 2013;59(3):126-134. (in Ukrainian).
17. Spaas JH, De Schauwer C, Cornillie P, Meyer E, Van Soom A, Van de Walle GR. Culture and characterisation of equine peripheral blood mesenchymal stromal cells. *Vet J.* 2013 Jan;195(1):107-113. doi:10.1016/j.tvjl.2012.05.006.
18. Lu Y, Liu J, Liu Y, et al. TLR4 plays a crucial role in MSC-induced inhibition of NK cell function. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015 Aug 21;464(2):541-547. doi:10.1016/j.bbrc.2015.07.002.
19. Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood.* 2006 Jan 1;107(1):367-372. doi:10.1182/blood-2005-07-2657.
20. Eggenhofer E, Benseler V, Kroemer A, et al. Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion. *Front Immunol.* 2012 Sep 26;3:297. doi:10.3389/fimmu.2012.00297.
21. Batsali AK, Kastrinaki MC, Papadaki HA, Pontikoglou C. Mesenchymal stem cells derived from Wharton's Jelly of the umbilical cord: biological properties and emerging clinical applications. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2013 Mar;8(2):144-155. doi:10.2174/1574888x11308020005.
22. Babičuk LA, Riazantsev VV, Zubova OL, Zubov PM. Hematopoietic stem cells of cord blood: new methods of isolation and cryopreservation. *Transplantologija.* 2007;9(1):13-15. (in Russian).
23. Zhang Z, Lin H, Shi M, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve liver function and ascites in decompensated liver cirrhosis patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Mar;27(Suppl 2):112-120. doi:10.1111/j.1440-1746.2011.07024.x.

24. Jiang R, Han Z, Zhuo G, et al. Transplantation of placenta-derived mesenchymal stem cells in type 2 diabetes: a pilot study. *Front Med*. 2011 Mar;5(1):94-100. doi:10.1007/s11684-011-0116-z.
25. Chambers DC, Enever D, Ilic N, et al. A phase Ib study of placenta-derived mesenchymal stromal cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiology*. 2014 Oct;19(7):1013-1018. doi:10.1111/resp.12343.
26. Perico N, Casiraghi F, Inrona M, et al. Autologous mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: a pilot study of safety and clinical feasibility. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Feb;6(2):412-422. doi:10.2215/CJN.04950610.
27. Tan J, Wu W, Xu X, et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 Mar 21;307(11):1169-1177. doi:10.1001/jama.2012.316.
28. Ciancio G, Sageshima J, Akpınar E, et al. A randomized pilot study of donor stem cell infusion in living-related kidney transplant recipients receiving alemtuzumab. *Transplantation*. 2013 Nov 15;96(9):800-806. doi:10.1097/TP.0b013e3182a0f68c.
29. Erpicum P, Weekers L, Detry O, et al. Infusion of third-party mesenchymal stromal cells after kidney transplantation: a phase I-II, open-label, clinical study. *Kidney Int*. 2019 Mar;95(3):693-707. doi:10.1016/j.kint.2018.08.046.
30. Sun Q, Huang Z, Han F, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells as induction therapy are safe and feasible in renal allografts: pilot results of a multicenter randomized controlled trial. *J Transl Med*. 2018 Mar 7;16(1):52. doi:10.1186/s12967-018-1422-x.
31. Perico N, Casiraghi F, Todeschini M, et al. Long-Term Clinical and Immunological Profile of Kidney Transplant Patients Given Mesenchymal Stromal Cell Immunotherapy. *Front Immunol*. 2018 Jun 14;9:1359. doi:10.3389/fimmu.2018.01359.
32. Wolbank S, Stadler G, Peterbauer A, et al. Telomerase immortalized human amnion- and adipose-derived mesenchymal stem cells: maintenance of differentiation and immunomodulatory characteristics. *Tissue Eng Part A*. 2009 Jul;15(7):1843-1854. doi:10.1089/ten.tea.2008.0205.
33. Parolini O, Alviano F, Bagnara GP, et al. Concise review: isolation and characterization of cells from human term placenta: outcome of the first international Workshop on Placenta Derived Stem Cells. *Stem Cells*. 2008 Feb;26(2):300-311. doi:10.1634/stemcells.2007-0594.
34. Miki T. Amnion-derived stem cells: in quest of clinical applications. *Stem Cell Res Ther*. 2011 May 19;2(3):25. doi:10.1186/scrt66.

Отримано/Received 21.10.2021

Рецензовано/Revised 03.11.2021

Прийнято до друку/Accepted 08.11.2021 ■

Information about authors

Ruben O. Zograbyan, MD, PhD, the Head of Kidney transplantation department, Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: 88rubenz@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2979-8290>.

Oleksii S. Voroniak, surgeon of kidney transplantation department, Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation NAMS Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.voroniak@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7188-5596>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

The authors' contribution: Zograbyan R.O. — conception and design of the work; Voroniak A.S. — search and processing of the material, writing the text.

A.S. Voroniak, R.O. Zograbyan

Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation, Kyiv, Ukraine

The opportunity of stem cells application in kidney transplantation: clinical studies (review)

Abstract. Kidney transplantation remains the optimal method of end-stage renal disease treatment, but the result of such operations depends on the immune response of the recipient to the transplanted organ. Side effects of modern immunosuppressive drugs, such as nephrotoxicity, opportunistic infection, and increased risk of cancer, negatively affect the long-term results of transplantation. In recent years, studies of the properties and uses of stem cells have aroused considerable interest and expectations. The biological characteristics of stem cells, including multi-row differentiation, self-guidance, paracrine effects, immunomodulation, ability to suppress the immune response against graft, have opened new horizons for their use in kidney transplantation, but according to different studies, the safety and effectiveness of stem cells clinical use remain controversial. The use of stem cells in animal models with renal failure shows better results in the postoperative period and provides an oppor-

tunity for clinical research in the context of creating alternative induction therapy in kidney transplantation. The preclinical efficiency of stem cells in the chronic renal failure model and renal allotransplantation in laboratory animals showed their unique potential to improve function and repair the damaged kidney. They also demonstrate immunosuppressive effects that realize in the inhibition of T-cell proliferation and dendritic cells maturation, the induction of T-regulatory cells, which can improve the long-term results of kidney allotransplantation. This review summarizes the results of previous studies and is aimed to provide an objective point of view based on a comprehensive analysis of currently known advantages and disadvantages of stem cell therapy in kidney transplantation and highlights aspects that require further research.

Keywords: kidney transplantation; stem cells; induction therapy; renal failure; literature review

Вороняк А.С., Зограбьян Р.А.

Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А.А. Шалимова, г. Киев, Украина

**Возможность использования стволовых клеток при трансплантации почки:
клинические исследования (обзор литературы)**

Резюме. Трансплантация почки, безусловно, остается оптимальным методом лечения терминальной стадии почечной недостаточности, а результат зависит от иммунной реакции организма реципиента на пересаженный орган. Побочные эффекты современных иммуносупрессивных препаратов, такие как нефротоксичность, оппортунистическая инфекция и повышенный риск онкологических заболеваний, негативно влияют на долгосрочные результаты трансплантации. В последние годы исследование свойств и возможности использования стволовых клеток вызвало значительный интерес и ожидания. Биологические характеристики стволовых клеток, включающие многорядную дифференциацию, самонаведение, паракринный эффект, иммуномодуляцию, способность ингибировать иммунный ответ хозяина против трансплантата, лежащие в основе острого и хронического отторжения трансплантата, открыли новые горизонты для их применения при трансплантации почки. Проведенные исследования показывают, что биологическая активность стволовых клеток зависит от состояния организма реципиента, а безопасность и эффективность их клинического применения остаются противоречивыми. Использование стволовых клеток на животных моделях с почечной недостаточностью

показывает лучшие результаты в послеоперационном периоде и дает возможность проведения клинических исследований в контексте создания альтернативной индукционной терапии при трансплантации почки. Литературный анализ доклинической эффективности применения стволовых клеток при хронической почечной недостаточности и аллотрансплантации почки у лабораторных животных показал их уникальный потенциал для улучшения функции и восстановления поврежденной почки, а также наличие иммуносупрессивных эффектов, включающих ингибирование пролиферации Т-клеток, созревание дендритных клеток и индукцию Т-регуляторных клеток, что может улучшить отдаленные результаты аллотрансплантации почки. Этот обзор обобщает результаты проведенных ранее исследований и имеет цель представить объективную точку зрения, основанную на всестороннем анализе имеющихся в настоящее время преимуществ и недостатков внедрения терапии на основе стволовых клеток при трансплантации почки, и осветить аспекты, требующие дальнейших исследований.

Ключевые слова: трансплантация почки; стволовые клетки; индукционная терапия; почечная недостаточность; обзор литературы