

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Клеточные технологии в лечении радиационных ожогов: опыт ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

К.В. Котенко, И.И. Еремин, Б.Б. Мороз, А.Ю. Бушманов, Н.М. Надежина, И.А. Галстян, О.С. Гринаковская, А.В. Аксененко, Ю.Б. Дешевой, В.Г. Лебедев, Т.С. Слободина, Ю.А. Жгутов, С.Е. Лаук-Дубицкий, П.С. Еремин

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Cell technologies in the treatment of radiation burns: experience Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre

K.V. Kotenko, I.I. Eremin, B.B. Moroz, A.Ju. Bushmanov, N.M. Nadezhina, I.A. Galstjan, O.S. Grinakovskaja, A.V. Aksejenko, Ju.B. Deshevoj, V.G. Lebedev, T.S. Slobodina, Ju.A. Zhgutov, S.E. Lauk-Dubickij, P.S. Eremin

A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Centre of the FMBA of Russia, Moscow

Лечение пациентов с радиационными ожогами и их последствий является сложной задачей. Основой терапевтической стратегии являются хирургические методы, применение которых не всегда эффективно. Более того, из-за соматического состояния пациентов или анатомических особенностей пораженной области хирургическое лечение не всегда выполнимо в полном объеме. В этой связи, разрабатываются новые эффективные терапевтические подходы. Одним из наиболее перспективных направлений является использование клеточных технологий. Специалисты ФМБЦ им. А.И. Бурназяна имеют успешный опыт лечения пациентов с местными лучевыми поражениями с помощью клеточных препаратов на основе мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в рамках клинического исследования, результатам которого посвящена данная статья.

Ключевые слова: клеточные технологии, радиационные ожоги, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки.

The treatment of patients with radiation burns and their effects is difficult. The basis for therapeutic strategy is surgical techniques, use of which is not always effective. Moreover, surgical methods are not always feasible in its entirety because of physical condition of patients and anatomical features of affected area. In this regard, new effective therapeutic approaches are developing. Use of cellular technology is one of the most promising approaches. Burnazyan FMBC specialists have successful experience of treatment patients with local radiation injury using cell preparations from multipotent mesenchymal stromal cells in the clinical trial, which resulted in the present article.

Key words: cellular technologies, radiation burns, multipotent mesenchymal stromal cells.

Аварии, возникающие при использовании в промышленности, исследовательских и медицинских центрах источников ионизирующего излучения, чаще всего имеют локальный характер и касаются пациентов и персонала. Преобладают лучевые поражения, обусловленные действием внешнего неоднородного по распределению дозы или местного облучения. Действуя на открытые части тела, они наиболее часто вызывают незаживающие, устойчивые к стандартной терапии трофические язвы, что приводит к длительному процессу реабилитации и значительно снижает качество жизни пациентов.

Основной характеристикой лучевых ожогов (местные лучевые поражения — МЛП), является отсроченность клинических проявлений. От момента контакта с источником ионизирующего излучения до первых клинических проявлений может пройти несколько недель. МЛП, в отличие от термических ожогов, характеризуются ярко выраженной дозовой зависимостью клинических проявлений: сухой эпидермит (12–15 Гр), влажная десквамация (15–20 Гр) и некроз (>25–30 Гр). Для МЛП характерно появление тяжелого болевого синдрома, часто не купируемого

даже приемом опиатов, и при поражении тяжелой и крайне тяжелой степени — развитие отдаленных последствий в виде рецидивирующих поздних лучевых язв, лучевого фиброза, контрактур, остеопороза и др. В любом случае процесс излечения МЛП длительный, трудоемкий и малозффективный [1–3].

Лучевые ожоги классифицируют следующим образом: I степень — сухая десквамация; II степень — гиперемия, отек, образование пузырей, влажная десквамация; III степень — длительно незаживающие эрозии кожи; IV степень — некроз кожи и подлежащих тканей и структур. Основные причины развития МЛП в повседневной практике — осложнения лучевой терапии или инциденты с источниками ионизирующего излучения [5–8].

Основной стратегией лечения поражений является хирургическая обработка. Однако не всегда из-за анатомических особенностей области поражения, а также соматического статуса больного такое лечение возможно. Вместе с тем, некрэктомия с последующей пластикой дефекта аутооттрансплантатом или его аналогом на сегодняшний день является самым эффективным вариантом лечения.

e-mail: cd105@mail.ru

На зарубежном рынке коммерческих препаратов широко представлены различные повязки и покрытия на основе аллогенных фибробластов кожи в сочетании с различными коллагеновыми носителями [9–11]. Так же, показана высокая эффективность применения различных клеточных продуктов при лечении кожных дефектов с нарушением трофики ткани [12], что имеет огромную важность в случае МЛП. Так же, с коллагеновыми носителями применяются мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК). Считается, что предшественники фибробластов имеют костномозговое происхождение, ММСК мигрируют из костного мозга, и через кровеносное русло — в ткани. Данный процесс происходит в физиологических условиях, но наиболее активен при необходимости реализации процессов репаративной регенерации [13].

Наряду с коллагеновыми носителями существуют и не менее эффективны в свойствах заживления ран носители на основе фибрина [14]. Результаты гистологических исследований биоптатов новообразованной дермы в процессе восстановления в модельной ране у лабораторных животных показали положительное влияние такого дермального эквивалента на основе фибрина на заживление раны [2].

Ввиду отсутствия клеточных и тканевых препаратов на российском рынке, а также основываясь на литературных данных и ранее проведенных экспериментальных работах [7, 8, 15], сотрудниками ФМБЦ им. А.И. Бурназяна был разработан в рамках научно-исследовательской работы протокол лечения радиационных ожогов с использованием аутогенных ММСК, наносимых на поверхность раны аппликационно в фибриновом клее Тиссукол Кит (рег. № ПН014732/01) и путем обкалывания зоны поражения. Протокол клинического исследования одобрен этическим комитетом ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Применение новой методики лечения проводили после предоставления пациентам в полном объеме информации о предполагаемом методе лечения и подписания ими информированного согласия.

Материал и методы

Клеточный материал был получен путем пункции подвздошной кости под местным обезболиванием. Объем аспирированного костного мозга составлял от 50 до 100 мл.

В работе использовали среду MesenCult (StemCell Technology, США) с добавлением 2 mM L-глутамина (StemCell Technology, США), 100 ед/мл пенициллина и 100 мг/мл стрептомицина (StemCell Technology, США) и 10% добавки для культивирования клеток MesenCult (StemCell Technology, США); 20 mM фосфатный буфер (BioWest, США) для отмывки клеток; 0,02% раствор трипсина с 0,05% ЭДТА (StemCell Technology, США), Lympholyte (Cedarlane, Канада) — для выделения фракции мононуклеарных клеток из костного мозга. В работе были использованы 3–4 пассажи культур ММСК, выделенных из костного мозга или жировой ткани по стандартной методике. Костный мозг развели стерильным фосфатным буфером (PBS) в 4 раза, затем наслаивали на фиколл, центрифугировали в течение 20 мин при 300 g, а затем трижды отмывали PBS и высевали в культуральные флаконы с площадью 150 см², и оставляли в CO₂-инкубаторе на 1 сут. После чего удаляли неприкрепившиеся к поверхности культу-

ральной посуды клетки и заменяли среду на свежую. Жировую ткань измельчали скальпелем, инкубировали в течение 30 мин в растворе коллагеназы при 37°C, инактивировали фермент добавлением среды с сывороткой, пропускали через клеточный фильтр с диаметром пор 100 нм и дважды отмывали центрифугированием. Клеточный осадок ресуспендировали в среде, высевали на культуральные флаконы и помещали в CO₂-инкубатор. Через сутки отмывали от клеточного дебриса и заменяли среду на новую. При достижении 70–80% монослоя клеток в первичной культуре ММСК пересевали. Плотность посадки клеток составляла 3000–5000 кл/см². Среду во флаконах с культивируемыми клетками меняли каждые 3–4 дня. Клетки культивировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂.

В настоящее время считается, что для того, чтобы отнести клетки к ММСК, они должны экспрессировать определенный набор антигенов, характерных для мезенхимальных клеток-предшественниц и не должны экспрессировать маркеры, характерные для гемопоэтических клеток. Для иммунофенотипической характеристики клетки трипсинизировали, инактивировали трипсин средой, содержащей 5% эмбриональной телячьей сыворотки, производили отмывку и подсчет клеток. 1–5×10⁵ клеток в 100 мкл фосфатного буфера окрашивали мечеными антителами согласно инструкции производителя. Фенотипирование проводили на проточном цитометре BD FACS Canto II (США). Для идентификации и характеристики культивируемых клеток был использован набор моноклональных антител CD90, CD73, CD105, CD54, CD44, CD116, CD13, CD34, CD117, CD45, CD14 (BD Bioscience, США), которые являются маркерами, характерными для мезенхимальных клеток-предшественниц. В качестве изотипического контроля к антителам использовались FITC-, APC-, PerCP- и PE-меченные IgG соответствующего класса.

Для аппликационного нанесения ММСК использовали раствор Тиссукола. Для этого предварительно приготавливали фибриновый гель, содержащий 5 мг/мл фибриногена и 25 мкг/мл тромбина (Тиссукол Кит, Baxter, Австрия) согласно инструкции производителя.

В клиническое исследование были включены 5 пациентов с МЛП II–IV степени тяжести, ниже приведены результаты с описаниями некоторых клинических случаев.

Результаты и их обсуждение

Характеристика клеточных препаратов

Клетки в полученных культурах имели фибробластоподобную форму, активно пролиферировали и обладали способностью к остео- и адипоцитарной дифференцировке под влиянием соответствующих индуцирующих факторов. Жизнеспособность культур ММСК составляла более 92%. Результаты проведенного иммунофенотипирования показали, что культивируемые ММСК экспрессировали CD90, CD73, CD105, CD54, CD44, CD116, CD13 (BD Bioscience, США) и не экспрессировали маркеры, характерные для эндотелиальных и гемопоэтических клеток — CD34, CD117, CD45, CD14 (BD Bioscience, США) (рис. 1). Таким образом, следует сделать вывод о том, что нами были получены жизнеспособные культуры ММСК костного мозга и жировой ткани человека.

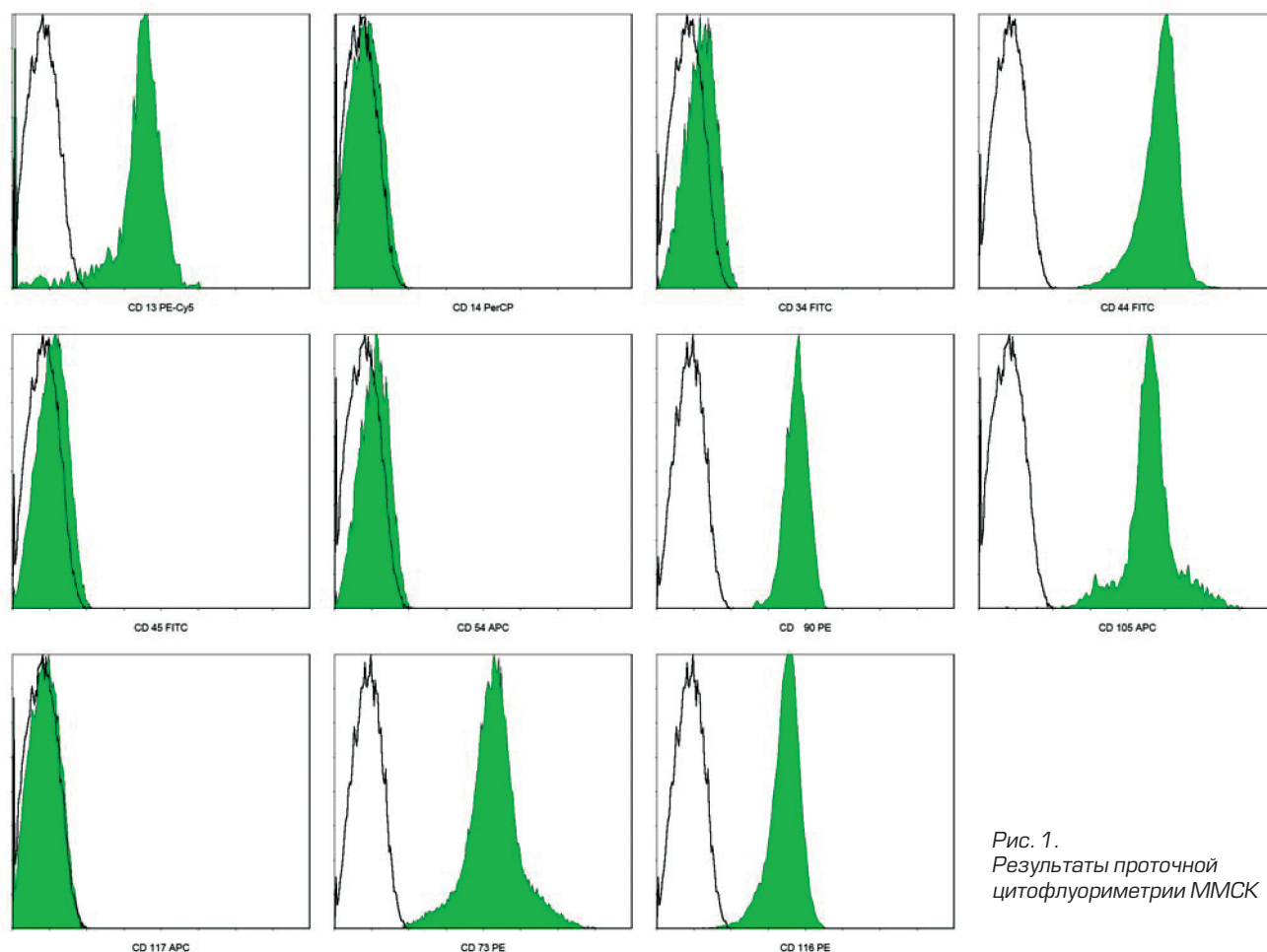


Рис. 1.
Результаты проточной
цитофлуориметрии ММСК

В настоящее время считается, что для того, чтобы отнести клетки к ММСК, они должны экспрессировать определенный набор антигенов, характерных для мезенхимальных клеток-предшественниц и не должны экспрессировать маркеры, характерные для гемопоэтических клеток. Исходя из вышеизложенного, мы определили набор иммуноцитохимических маркеров, которые использовали в своей работе.

Характеристика пациентов

Все пациенты с МЛП имели длительный (более 1 года) анамнез заболевания, получали традиционную комплексную терапию, направленную на основные патогенетические механизмы МЛП: местная терапия (неадгезивные повязки с антисептиками и антибиотиками), дезагрегационная терапия, стимуляция регенерации, дезинтоксикационная терапия, антибиотикотерапия (в соответствии с результатами исследования чувствительности флоры) — без выраженного клинического эффекта. Проведение хирургического лечения данным пациентам было невозможно, ввиду тяжелого соматического статуса и высокой степени анестезиологического риска. Поэтому терапией выбора для таких больных стало проведение клеточной терапии.

Клинический случай № 1 (мужчина, 61 год)

При поступлении: состояние больного средней степени тяжести. Диагноз: последствия острого местного лучевого поражения тканей спины тяжелой степени: лучевой фиброз, поздняя лучевая язва

(рис. 2А). ИБС: стенокардия напряжения, ФК III-IV. Постинфарктный кардиосклероз. Атеросклеротическая болезнь. Состояние после аортокоронарного шунтирования (1996 г.), ангиопластики со стентированием (2006 г.). НК II A степени.

После перенесенной ранее ангиопластики со стентированием коронарных артерий из-за неполадок оборудования и анатомических особенностей пациента, время проведения вмешательства было значительно увеличено. Через 2 дня после последней операции появился зуд кожи в межлопаточной области. Через 9 мес. — язва в межлопаточной области. На основе расчета и результатов цитогенетического анализа предполагаемая доза местного облучения составила около 20–25 Гр локально.

При поступлении в клинику у больного в проекции 3–4 грудных позвонков имелась лучевая язва размерами 5×6,5×2,5 см с подрывными краями, дно раны покрыто плотным слоем фибрина, умеренно болезненно. Язва была расположена в зоне выраженного фиброза окружающих тканей (диаметр — около 20 см). Вокруг язвы — зона гиперпигментации, интенсивность которой уменьшалась к периферии.

Для получения ММСК, у пациента было забрано 20 мл костного мозга путем стеральной пункции под местной анестезией. Клетки культивировались по вышеописанной методике, до общего количества $1\text{--}1,5 \times 10^6$. После чего, часть клеток ($3\text{--}5 \times 10^5$) пересаживалась для дальнейшей экспансии, а остальные клетки отмывали от ростовой среды, разводили в стерильном растворе NaCl и обкалывали язву по периметру в 10–15 точек.



Рис. 2. Лучевая язва в межлопаточной области (клинический случай № 1): А – состояние язвы до включения пациента в исследование; Б – состояние кожи пациента через 1 мес. после трансплантации ММСК; В – состояние кожи пациента через 1 год после трансплантации ММСК



Рис. 3. Поздняя лучевая язва на внешней стороне голени (клинический случай № 2): А – состояние язвы до включения пациента в исследование; Б – состояние после 2-кратного обкалывания язвы ММСК; В – процедура аппликационного нанесения ММСК в фибриновом клее; Г – состояние лучевой язвы через 1 мес. после аппликационного нанесения ММСК; Д – состояние лучевой язвы через 1 год после аппликационного нанесения ММСК

В результате лечения в течение 1 мес. удалось обеспечить активный рост грануляционной ткани, выраженную краевую эпителизацию и сократить размеры язвенного дефекта на 90%.

Для закрытия сохраняющегося язвенного дефекта с обильно кровоснабжаемой грануляционной тканью была успешно применена аутодермопластика марочным методом. Полная эпителизация зоны поражения была достигнута в течение последующих 6 мес. (рис. 2Б). В течение 2 лет рецидив язвы не наблюдался (рис. 2В).

Клинический случай № 2 (женщина, 74 года)

При поступлении: состояние больного средней степени тяжести. Диагноз: последствия острого местного лучевого поражения тканей нижней трети правой голени тяжелой степени: лучевой фиброз,

поздняя лучевая язва (рис. 3А). ИБС: стенокардия напряжения, ФК III-IV. Сахарный диабет, варикозная болезнь нижних конечностей, хроническая венозная недостаточность.

Больная ранее подверглась лучевой терапии по поводу базальноклеточного рака (суммарная доза облучения неизвестна). Спустя несколько месяцев после окончания лечения образовалась поздняя лучевая язва на внешней стороне голени, размером 3,5×2,5 см (часть дна язвы была представлена сухожилем, субстрат для формирования грануляционной ткани отсутствовал), резистентная к проводимой консервативной терапии.

ММСК для терапии были получены путем стерильной пункции, объем изъятых костного мозга составил около 20 мл. Использовали два способа введения ММСК. Двукратное с интервалом 10 дней

обкалывание ($1,0$ и $1,8 \times 10^6$ клеток соответственно) зоны поражения и в дальнейшем аппликационное нанесение клеток ($2,5 \times 10^6$) в фибриновом геле. Через месяц после начала клеточной терапии площадь язвы сократилась на 90%, (рис. 3Б–3Г). Полная эпителизация язвенной поверхности была достигнута через 12 мес. после начала лечения (рис. 3Д).

Клинический случай №3 (мужчина, 64 года)

При поступлении состояние больного средней степени тяжести. Диагноз: плоскоклеточный ороговевающий рак кожи $T_3N_0M_0$. Состояние после иссечения, курса лучевой терапии (суммарная доза 73 Гр). Поздняя лучевая язва средней трети наружной поверхности правой голени (рис. 4А).

Учитывая глубину и площадь поражения, локализацию язвенного дефекта, пожилой возраст больного, наличие сопутствующей соматической патологии, решено проводить терапию с использованием аутогенных ММСК. Пути введения: обкалывание язвы по периметру в 10–15 точках; аппликационное нанесение взвеси клеток на язву.

После пятикратного применения ММСК уменьшилась глубина и размер язвы до $2,6 \times 1,9$ см, усилился процесс эпителизации с нижнего полюса раны около 7 мм, по боковым краям – 5 мм, сверху – 3 мм, появились островки активной грануляции в ране. Полная эпителизация язвенной поверхности была достигнута через 6 мес. после начала лечения (рис. 4Б).

Таким образом, вместе с хирургической обработкой и традиционной консервативной терапией, применяемый метод позволил значительно сократить сроки заживления трофических язв, а также избежать больным дополнительных операций по пересадке кожи и полностью закрыть незаживающие трофические язвы небольшой площади (до 10 см^2) при лечении МЛП.

Успешное применение ММСК в комплексной терапии радиационных ожогов, обусловлено в первую очередь их секреторной активностью. ММСК вырабатывают огромный спектр цитокинов и ростовых факторов, которые в свою очередь активизируют регионарные и привлекают циркулирующие стволовые клетки в очаг поражения. Помимо этого ММСК обладают иммуносупрессивным и противовоспалительным действием.

Известно, что одним из механизмов реализации терапевтического эффекта ММСК, является так называемое трофическое действие [16], и с каждым годом в литературе встречается все большее количество данных, описывающих трофические эффекты стволовых клеток. Такие эффекты непосредственно связаны с секретируемыми ММСК биологически активными веществами различных классов. Показано, что в кондиционированной ММСК среде можно идентифицировать ангиопоэтины (Ang-1, Ang-2 и др.), факторы роста эндотелия сосудов (VEGFA, VEGFB, VEGFC и др.), трансформирующие факторы роста β ($TGF\beta_1$, $TGF\beta_3$ и др.), матриксные металлопротеазы (MMP2, MMP3, MMP11 и др.), факторы роста фибробластов (FGF1, FGF2 и др.), различные нейротрофические белки (NGF, BDNF, GDNF, NENF), специфические белки матрикса нервной ткани (основной белок миелина, периферический миелиновый белок и др.), адипокины, фактор роста гепатоцитов, гранулоцитарный и макрофагальный колониестимулирующие факторы, интерлейкины (ИЛ6-8, 10-12, 15, 17D, 18 и др.), простагландин E2 (PGE2), фактор некроза опухолей- α , белки внеклеточного матрикса (протеогликаны, коллагены, эластиновый матрикс, компоненты базальной мембраны и др.) и пр. [17–19]. Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что основная функция ММСК в тканях – регуляция регенерации. В условиях клеточной терапии ожогов ММСК, попадая в зону поражения (при аппликационном нанесении непосредственно, а при системном введении за счет хоуминга по градиенту SDF-1), вызывают активацию регенеративных процессов тканей за счет стимуляции неоангиогенеза, стимуляции прорастания нервных волокон, синтеза компонентов внеклеточного матрикса, подавления процессов апоптоза, привлечения в зону поражения стволовых клеток из периферической крови, модуляции воспаления и иммунного ответа. Показано, что при совместном культивировании ММСК с гемопоэтическими клетками *in vitro* происходит ингибирование роста Т-клеток, которые являются важными звеньями в активации иммунного ответа, модулируют свойства антиген-представляющих клеток, а также NK-клеток [20], при этом лизиса ММСК не происходит. Секреция ИЛ10 и PGE2 оказывает ингибирующее влияние на макрофаги, Т-клетки и моноциты, что в конечном итоге останавливает воспалительные



Рис. 4. Поздняя лучевая язва средней трети наружной поверхности правой голени (клинический случай № 3): А – состояние язвы до включения пациента в исследование; Б – полная эпителизация язвенной поверхности через 6 мес. после нанесения ММСК

реакции, которые происходят в месте ожога [21–23]. Таким образом, ММСК, попадая в область поражения, оказывают также и иммуномодулирующий эффект. В то же время, не смотря на множество противоречивых данных в литературе, нельзя отрицать процессы дифференцировки ММСК и слияния с клетками других типов [24–26].

Заключение

Исходя из представленных данных, применение ММСК весьма перспективно для развития и совершенствования схемы лечения местных лучевых по-

ражений. Разработка методов комплексного лечения радиационных ожогов с использованием сочетания традиционной комплексной терапии и культивированных аутологичных ММСК позволяет значительно уменьшить потребность в проведении хирургического лечения пациентов и добиться успехов в лечении тяжелых пациентов с радиационными поражениями кожи. Дополнительные экспериментальные данные позволяют определить пределы эффективности клеточной терапии с использованием ММСК и обосновать условия их применения при комплексном лечении местных лучевых поражений в клинике.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Bey E., Prat M., Duhamel P. et al.-J. Emerging therapy for improving wound repair of severe radiation burns using local bone marrow-derived stem cell administrations. *Wound Repair and Regeneration* 2010; 18: 50–8.
2. Falanga V., Iwamoto S., Chartier M. et al. Autologous bone marrow-derived cultured mesenchymal cells delivered in a fibrin spray accelerate healing in murine and human cutaneous wounds. *Tissue Engineering*. 2007; 6(13): 1299–312.
3. Lataillade J.J., Doucet C., Bey E. et al. New approach to radiation burn treatment by dosimetry-guided surgery combined with autologous mesenchymal stem cell therapy. *Regen. Med.* 2007; 5: 785–94.
4. Поляков А.В., Богданов С.Б. Хирургическое лечение ожогов IV степени. Учебно-методическое пособие для студентов, интернов, клинических ординаторов, врачей. Краснодар: КГМУ; 2010.
5. Ильин Л.А. Радиационная медицина. Руководство для врачей-исследователей и организаторов здравоохранения. М.: ИздАТ; 2001.
6. Бушманов А.Ю., Надежина Н.М., Нугис В.Ю. и др. Местные лучевые поражения кожи человека: возможности биологической индикации дозы (аналитический обзор). *Мед. Радиол. Рад. Безоп.* 2005; 50(1): 37–47.
7. Котенко К.В., Мороз Б.Б., Надежина Н.М. и др. Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток при лечении лучевых поражений кожи. *Патол. Физиол. Экспер. Терап.* 2011; 1: 2–7.
8. Мороз Б.Б., Онищенко Н.А., Лебедев В.Г. и др. Влияние мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга на течение местных лучевых поражений у крыс после локального облучения. *Рад. Биол. Радиоэк.* 2009; 49(6): 688–93.
9. Зорин В.Л., Зорина А.И., Петракова О.С. и др. Дермальные фибробласты для лечения дефектов кожи. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2009; IV(4): 26–40.
10. Зорина А., Зорин В., Черкасов В. Аутологичные дермальные фибробласты в коррекции возрастных и рубцовых дефектов кожи. *Эстет. Мед.* 2011; 10(2): 173–9.
11. Зорина А., Зорин В., Черкасов В. Дермальные фибробласты: разнообразие фенотипов, физиологических функций, возможности терапевтического применения для коррекции дефектов кожи. *Косметика и медицина* 2011; 2: 12–26.
12. Топузов Э.Г., Рубцов М.А., Пинаев Г.П. и др. Применение клеточных технологий в лечении трофических язв, обусловленных хронической венозной недостаточностью. *Амбулаторная хирургия* 2007; 2: 49–51.
13. Бозо И.Я., Деев Р.В., Пинаев Г.П. «Фибробласт» — специализированная клетка или функциональное состояние клеток мезенхимного происхождения? *Цитология* 2010; 2(52): 99–109.

14. Юдинцева Н. М., Плещак Н. М., Смагина Л. В. и др. Восстановление соединительной ткани в результате трансплантации на раны экспериментальных животных дермального эквивалента на основе фибрина. *Цитология* 2010; 9(52): 724–8.
15. Расулов М.Ф., Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е. Трансплантация прекультивированных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга — новый способ регенерационной клеточной терапии ожоговых ран. В: Шумакова В.И., Онищенко Н.А., редакторы. Биологические резервы клеток костного мозга и коррекция органных дисфункций. Москва: Лавр, 2009. С. 177–204.
16. Caplan A.I., Dennis J.E. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *Cell Biochem.* 2006; 98(5): 1076–84.
17. Hardy S.A., Maltman D.J., Przyborski S.A. Mesenchymal stem cells as mediators of neural differentiation. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 2008; 3(1): 43–52.
18. Prockop D.J., Oh J.Y. Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs): role as guardians of inflammation. *Mol. Ther.* 2012; 20(1): 14–20.
19. Salgado A.J., Reis R.L., Sousa N. et al. Adipose tissue derived stem cells secretome: soluble factors and their roles in regenerative medicine. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 2010; 5(2): 103–10.
20. Jorgensen C., Djouad F., Apparailly F. et al. Engineering mesenchymal stem cells for immunotherapy. *Gene Ther.* 2003; 10: 928–31.
21. Salazar-Onfray F., Lopez M.N., Mendoza-Naranjo A. Paradoxical effects of cytokines in tumor immune surveillance and tumor immune escape. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007; 18: 171–82.
22. Goodwin J., Bankhurst A., Messner R. Suppression of human T-cell mitogenesis by prostaglandin. Existence of a prostaglandin producing suppressor cell. *J. Exp. Med.* 1977; 146: 1719–34.
23. Minakuchi R., Wacholtz M., Davis L. et al. Delineation of the mechanism of inhibition of human T cell activation by PGE2. *J. Immunol.* 1990; 145: 2616–25.
24. Song Y.H., Pinkernell K., Alt E. Stem cell induced cardiac regeneration: fusion/mitochondrial exchange and/or transdifferentiation? *Cell Cycle.* 2011; 10(14): 2281–6.
25. Kemp K., Gordon D., Wraith D.C. et al. Fusion between human mesenchymal stem cells and rodent cerebellar Purkinje cells. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2011; 37(2): 166–78.
26. Spees J.L., Olson S.D., Ylostalo J. et al. Differentiation, cell fusion, and nuclear fusion during ex vivo repair of epithelium by human adult stem cells from bone marrow stroma. *PNAS USA* 2003; 100(5): 2397–402.

Поступила 15.03.2012