

Я. И. Исайкина¹, И. И. Саванович², А. В. Сикорский²

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии»¹,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»²

В обзоре рассмотрены перспективы использования мезенхимальных стволовых клеток в лечении воспалительных заболеваний кишечника у детей. Проанализированы иммуномодулирующие свойства данных клеток и возможное их влияние на течение воспаления при болезни Крона и язвенном колите, а также результаты применения клеточной терапии для лечения воспалительных заболеваний кишечника в проведенных и проводимых на сегодняшний день доклинических и клинических испытаниях. Положительные результаты применения мезенхимальных стволовых клеток позволяют рассматривать данный вид терапии как перспективный в комплексном лечении воспалительных заболеваний кишечника.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, мезенхимальные стволовые клетки.

Ja. I. Isaykina, I. I. Savanovich, A. V. Sikorsky

PROSPECTS OF USING MESENCHYMAL STEM CELLS THERAPY FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES IN CHILDREN

The review considered the possible prospects of using mesenchymal stem cells therapy for the treatment of inflammatory bowel diseases in children. Immunomodulatory properties of this type of stem cells and their possible influence on the course of inflammation in case of Crohn's disease and ulcerative colitis, as well as the results of the application of cellular therapy for the treatment of inflammatory bowel diseases in the continuing and in the conducted preclinical and clinical trials were analyzed.

The positive results of using the mesenchymal stem cells allow to consider this approach as one of the most promising methods of complex treatment of inflammatory bowel diseases.

Key words: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, mesenchymal stem cells.

Актуальность проблемы. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), в структуру которых входят болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК) и недифференцированный колит, являются в настоящее время одной из глобальных медико-социальных проблем детской гастроэнтерологии, что обусловлено тяжестью течения хронического воспаления, длительностью терапии, негативным влиянием на рост и развитие ребенка, риском серьезных осложнений, коморбидностью, ранней инвалидизацией, снижением качества жизни как самого пациента, так и его семьи [1–4].

Самая высокая распространенность ВЗК наблюдается в промышленно развитых странах и составляет в среднем 0,3 % и выше, при этом у 25 % пациентов ВЗК начинается в возрасте до 18 лет и четверть из этой группы составляют дети до 10 лет [4, 6]. Например, первичная заболеваемость болезнью Крона в Германии составляет до 6,6, язвенным колитом 3,0–3,9 на 100 000 населения, а распространенность соответственно при БК – от 100 до 200, при ЯК от 160 до 250 на 100 000 населения. Распространенность болезни Крона среди детей превышает в западных странах такую при язвенном колите. Так по данным

педиатрического регистра ВЗК немецко-говорящих стран (CEDATA-GPGE registry) доля пациентов с БК составляет 64,3 %, с ЯК – 29 % ЯК, недифференцированным колитом – 6,7 % [6]. При этом динамика заболеваемости БК за последние десятилетия в возрастной группе от 10 до 18 лет увеличилась почти в два раза, что свидетельствует об «омоложению» патологии [6].

Научные данные последних лет демонстрируют некоторую стабилизацию роста заболеваемости ВЗК в странах Западной Европы и Северной Америки и противоположную тенденцию в виде роста в новых индустриальных странах [6].

БК – хроническое, рецидивирующее заболевание неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением любого отдела ЖКТ, а также внекишечными проявлениями. Язвенный колит отличается диффузным воспалением слизистой оболочки толстой кишки с инициацией, как правило, процесса в прямой кишке с последующим распространением в проксимальном направлении. Термин «неклассифицированный колит» используется в тех случаях, когда, несмотря на тщательно проведенный анализ анамнеза, клинического осмотра, результаты эндоскопического исследования и гистологической оценки множественных биоптатов слизистой оболочки кишечника, а также лучевой диагностики, невозможно однозначно высказаться в пользу ЯК, болезни Крона или другого колита [1–4].

Несмотря на значительные достижения в вопросах диагностики и лечения, этиология ВЗК не установлена [1, 8–10]. В основе классической концепции патогенеза лежит генетическая детерминированность, иммунная дисрегуляция, дефекты эпителиального барьера слизистых желудочно-кишечного тракта, нарушение состава кишечной микробиоты, а также выступающие в роли триггеров потенциальные патогены окружающей среды, в том числе и питание [1, 8–11]. Недавние исследования доказывают, что, помимо эпителиальных и иммунных клеток, важную роль в патологическом процессе играют стромальные клетки кишечника [1, 12, 13]. Взаимодействие

данных факторов ведет к потере иммунологической толерантности и аномальной пролонгированной активации иммунной системы. В зависимости от нозологической формы ее следствием становится хроническое воспаление кишечной стенки и/или других отделов желудочно-кишечного тракта, а также внекишечные проявления [1, 12, 13].

Цель терапии ВЗК у детей – достижение и удержание длительной бесстероидной ремиссии (без постоянного приема ГКС), что включает заживление зон поражения, остановку прогрессирования заболевания и осложнений, минимизацию риска хирургического вмешательства и своевременное его выполнение при наличии показаний. Выбор объема консервативного и/или хирургического лечения определяется возрастом, длительностью заболевания (стаж заболевания), протяженностью поражения, наличием внекишечных проявлений, эффективностью ранее проводившейся терапии, риском развития осложнений, согласием пациента и/или его законных представителей на планируемый объем терапии, комплаентностью и другими факторами [2–4]. Задачами лечения педиатрических пациентов является также обеспечение нормального роста и развития ребенка, улучшение качества жизни, содействие адаптации в социально-психологической и образовательной сфере [2–4].

На сегодняшний день болезнь Крона в детском возрасте не подлежит полному излечению как при применении консервативных, так и хирургических методов. После достижения ремиссии пациенты должны находиться на длительной поддерживающей терапии. Излечение больных ЯК можно достичь путем колпроктэктомии, однако данная тактика рассценивается как «терапия отчаяния». В этой связи при достижении ремиссии пациенты с ЯК должны также длительно оставаться на поддерживающей терапии [2–4].

В настоящий момент патогенетическое лечения ВЗК в основном направлено на контроль иммунного воспаления. С этой целью используются глюкокортикостероиды, продукты для энтерального питания, иммунодепрессанты, салицилаты, генно-инженерные био-

логические препараты, антибактериальные, антимикотические и противовирусные лекарственные препараты [2–4].

Датские ученые под руководством Pia Munkholm, среди больных БК, получавших лечение глюкокортикостероидами (ГКС), лишь у 44 % наблюдали стойкую ремиссию в течение первого года, в то время как у 36 % формировалась стероидозависимость и у 20 % стероидорезистентность. Такая же закономерность отмечается и при использовании ГКС в лечении ВЗК у детей [13]. Признание важной роли фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний привело к разработке моноклональных антител, направленных на ингибцию этого цитокина (инфликсимаба, адалимумаба) [2–4]. Внедрение биологических препаратов в схему лечения педиатрического ВЗК позволило значительно увеличить долю пациентов, достигающих стабильной ремиссии в короткие сроки. Однако у 30 % пациентов не удается добиться снижения активности заболевания на фоне применения блокаторов TNF- α . Актуальной проблемой при лечении пациентов с ВЗК биологическими препаратами является потеря чувствительности/ответа, что проявляется рецидивом или увеличением степени активности заболевания, несмотря на коррекцию дозы и сокращения интервалов введения [2–4].

Углубление понимания иммунопатологического процесса при ВЗК изменило парадигму их лечения, которая заключается не только в контроле симптомов и улучшении качества жизни, но и контроле за структурными повреждениями кишечника, что должно способствовать улучшению не только настоящих, но и отдаленных исходов заболевания. В этой связи во всем мире идет поиск терапевтического воздействия на новые патологические мишени структурных поврежденных кишечника. К ним относится дисфункция эпителиального барьера, стромальные клетки, кишечные эпителиальные клетки и другие [12].

Иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства мезенхимальных стволовых клеток. Благодаря внедрению в медицинскую практику достижений фундаментальных исследований в области клеточной биологии,

стало возможным разрабатывать новые способы лечения, одним из которых является использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК), обладающих иммуносупрессирующими свойствами, которые проявляются в ингибировании, как пролиферации, так и функциональной активности цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных киллерных (ЕК) клеток и Т-хелперов [16]. Так, в исследованиях *in vitro* доказана способность МСК супрессировать пролиферацию лимфоцитов, активированную аллогенными антигенами в смешанной культуре или митогенами ряда фитогемагглютининов [16–18].

Иммуномодулирующие свойства МСК могут проявляться как при межклеточном взаимодействии их с клеткой-мишенью, так и в виде паракринного эффекта этих клеток. Но в любом случае триггерами иммуносупрессивной активации МСК являются противовоспалительные цитокины INF γ и TNF α , а также активированные Т лимфоциты [16–18]. Взаимодействуя с клеткой-мишенью, МСК приводят к анергии Т лимфоцитов через контакт Т-клеточного рецептора и главного комплекса гистосовместимости при отсутствии костимулирующих молекул B7-1, B7-2 и CD40 на МСК [16–18]. С другой стороны, эксперименты с использованием полупроницаемой мембраны, препятствующей межклеточному контакту, или кондиционной среды доказали, что ингибирующий эффект МСК на иммунные клетки обусловлен секрецией клетками ряда растворимых факторов [12, 16–18].

Известный факт, что после внутривенного введения большинство МСК локализуется в легких и продолжительность жизни этих клеток ограничена, еще раз подтверждает, что паракринный эффект – синтез цитокинов, ростовых факторов и хемакинов является основным механизмом иммуномодуляторного и противовоспалительного действия МСК [12, 18]. МСК продуцируют такие биологически активные вещества, как индоламин 2,3-диоксигеназа (IDO), активирующий превращение триптофана в его катаболит кинуренин – ингибитор функциональной активности Т-лимфоцитов и активатор их апоптоза, простагландин E₂ (PGE₂), ингибирующий

Т-клеточную пролиферацию и блокирующий дифференцировку моноцитов в дендритные клетки и HLA-G5, который значительно подавляет как пролиферацию Т-клеток, так и цитотоксическую активность цитотоксических лимфоцитов и натуральных киллеров ЦТЛ и ЕК клеток [19]. С другой стороны, рост уровня IDO, PGE₂ и HLA-G5 стимулирует генерацию T-reg, т. е. способствуют развитию толерантности. МСК способны ингибировать дифференцировку наивных Т хелперов в Th17, секретирующих провоспалительные IL-17, TNF α , IL-6, IL-22 и ассоциирующихся с аутоиммунными процессами и аллергическими реакциями, и более того индуцировать Т регуляторный фенотип с продукцией IL-4, IL-5, IL-13, IL-10 [12, 13, 20, 21]. Важно отметить, что секреция IDO, PGE₂ в МСК и иммуносупрессивная активность клеток возрастают под воздействием провоспалительных цитокинов – IFN γ , TNF α , IL-1 α и IL-1 β [20, 21].

Противовоспалительный эффект МСК обеспечивается миграцией этих клеток в область воспаления по хемотаксическому градиенту и секрецией активных биологических молекул, ингибирующих продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, G-CSF, TNF α) и пролиферацию Т-лимфоцитов. МСК индуцирует системный ответ, что выражается в изменении соотношения Th1/Th2 в сторону противовоспалительного Th2 профиля и генерацией T-reg лимфоцитов [20, 21]. Это сопровождается снижением секреции IFN γ , TNF α , IL-2 и более активной продукцией IL-4 [20, 21].

Применение мезенхимальных стволовых клеток при моделировании воспаления кишечника. Механизм противовоспалительного действия МСК до конца не изучен. Но доклинические исследования на животных подтвердили терапевтический эффект МСК при лечении иммуноопосредованных воспалительных заболеваний. Различные научные группы в экспериментах наблюдали, что внутрибрюшинное введение МСК предотвращает развитие острого колита и ослабляет хроническое воспаление толстой кишки, способствует восстановлению слизистой у мышей и крыс с химически индуцированным воспалением кишечника [24, 25]. При этом значительно

снижаются уровень провоспалительных цитокинов IFN γ , TNF α , IL-1, IL-6, IL-17 в крови животных и инфильтрация участков кишечника макрофагами и Т лимфоцитами, с параллельным ростом Treg [24, 25]. Gonzalez-Rey E. et al. (2009) продемонстрировали крайне высокое содержание Th1 типа и макрофагов в лимфотических узлах и IFN γ , TNF α в крови мышей с индуцированным острым и хроническим колитом и снижение этих показателей у животных до нормы после внутрибрюшинного введения МСК. Кроме того, МСК стимулировали пролиферацию Treg (CD4+CD25+Foxp3+) и синтез IL-10, противовоспалительное действие которых было подтверждено в эксперименте по *in vivo* деплеции Treg и IL-10, что приводило к развитию колита у мышей даже на фоне введения МСК [25]. На мышинной модели было также продемонстрировано, что МСК обладают способностью усиливать пролиферативную активность и ускорять дифференцировку клеток кишечного эпителия. Так, введение МСК приводило к уменьшению воспаления слизистой оболочки кишечника и полному восстановлению за счет активизации пролиферативных процессов: гиперплазии эпителия толстой кишки и усиленного образования мелких и крупных фолликулов в слизистой оболочке и в подслизистом слое; увеличении количества бокаловидных клеток в эпителии; увеличении высоты и числа кишечных ворсин в слизистой подвздошной кишки по сравнению с контрольной группой животных. Наиболее выражено репарация отмечалась у животных с хроническим процессом через 2 месяца после введения МСК [26]. Sala E et al. наблюдали редукцию колита и маркеров воспаления кишечника у мышей после инъекции МСК по сравнению с контролем, притом только 1 % МСК был обнаружен в месте воспаления, большинство же клеток формировали агрегаты в перитонеальной полости, которые кроме МСК содержали макрофаги, В и Т лимфоциты и активно синтезировали иммунные регуляторные молекулы FOXP3, IL-10, трансформирующий фактор роста (TGF β) и аргиназу II, которые активировали МСК к синтезу противовоспалительного белка TNF- α -stimulated

gene 6 protein (TSG6) [27]. TSG-6, как установлено молекулярными методами исследования, взаимодействует с рецептором CD44 на резидентных макрофагах, что приводит к уменьшению TLR2 ядерной транслокации транскрипционного ядерного фактора (NF)- κ B, который регулирует транскрипцию многих провоспалительных молекул (TNF, ИЛ-1, ИЛ-6, макрофагальный воспалительный пептид (MIP) и др.) и играет ведущую роль в патогенезе ряда хронических воспалительных процессов. Это ослабляет каскад воспалительных реакций, инициированный резидентными макрофагами и, возможно, другими клетками перитонеума [28].

Применение мезенхимальных стволовых клеток в терапии воспалительных заболеваний кишечника. В мире имеется опыт клинического применения МСК у взрослых пациентов с ВЗК. По результатам клинических исследований на 2017 г. более 200 пациентов с резистентной к лечению свищевой формой БК получили инъекции МСК локально и около 2/3 из них ответили на клеточную терапию, причем у более чем 50 % пациентов наблюдался полный ответ. При рефрактерной люминальной БК опубликованы результаты по 49 пациентам, получившим внутривенно инфузии МСК, и 60 % из которых ответили на терапию, а 40 % – достигли полной ремиссии. В настоящее время при проведении клеточной терапии используют МСК, полученные из различных источников: костный мозг, жировая ткань, плацента; введение клеток пациенту осуществляют как локально, так и системно.

Первые клинические исследования проводились с введением аутологичных МСК. Так, группа Garcia-Olmo впервые в 2003 г. сообщила о случае успешного заживления перианального свища после локальной инъекции МСК, полученных из аутологичной жировой ткани, у пациента с БК резистентного к иммуносупрессивной терапии [28]. В 2005 г. этой группой были опубликованы результаты I фазы клинического исследования по применению инъекций аутологичных МСК пяти пациентам со свищевой формой БК, страдающих ректовагинальными и/или кишечно-кожными свищами. Исследование продемонстрировало

полное закрытие у трех из четырех пациентов ректовагинальных свищей (75 %) и у трех из четырех случаев кишечно-кожных свищей (75 %) через восемь недель после лечения [28]. В исследованиях по внутривенному введению аутологичных МСК участвовало ограниченное число пациентов, и результаты не показали высокую эффективность. Так, Duijvestein et al. вводили аутологичные МСК из костного мозга по $1-2 \times 10^6$ клеток/кг двукратно с интервалом через неделю 10 пациентам с воспалительной формой БК резистентной к стероидам и иммуномодуляторам. Снижение индекса активности заболевания (CDAI) более чем на 70 от исходного уровня наблюдали только у 3 пациентов через 6 недель после лечения [31]. Dhere T. et al. исследовал эффект применения различных доз аутологичных МСК (от 2×10^6 /кг до 10×10^6 /кг) при люминальной форме БК у 12 пациентов, у которых отмечалась резистентность к проводимой терапии (11 человек получали инфликсимаб, адалимумаб, иммуносупрессоры – 6-меркаптопурин или метотрексат, один пациент – инфликсимаб, адалимумаб, ведолизумаб, цертолизумаб, иммуносупрессоры). Через 2 месяца после однократного внутривенного введения клеток у 5 пациентов зафиксировано снижение индекса активности БК > 100 , а у 7 – прогрессирование заболевания) [32].

Так как МСК являются гипоиммунными клетками, что связано с отсутствием экспрессии молекул HLA II класса и костимулирующих молекулы CD80, CD86 и CD40, а также успешное использование с отсутствием осложнений аллогенных МСК для лечения реакции «трансплантат против хозяина» явилось толчком для исследования эффективности аллогенных МСК. Onken et al. вводили аллогенные МСК из костного мозга системно 10 пациентам с воспалительной формой БК, резистентной к стероидам и иммуномодуляторам, причем у всех пациентов CRP был больше 5 мг/л, а индекс активности БК выше 220. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: с высокой дозой МСК (8×10^6 /кг) и низкой – 2×10^6 /кг. В результате CDAI снизился более чем на 100 баллов у 3 пациентов через 14 дней после лечения, и один пациент достиг

клинической ремиссии (CDAI < 150) к 7-му дню [33]. Князев О. В. с соавт. в исследовании с участием 132 пациентов с ВЗК, 59 из которых получали клеточную терапию МСК системно, доказали, что введение аллогенных МСК позволяет отказаться от иммуносупрессоров, значительно уменьшить дозу или отказаться от приема глюкокортикостероидов (ГСК), причем частота развития рецидива заболевания после трансплантации МСК была ниже, чем при стандартной терапии [33].

Имеются публикации по исследованию эффективности многократного введения МСК. Так М. Forbes с соавт. опубликовали результаты II фазы клинического исследования NCT01090817, включающего 16 пациентов с эндоскопически подтвержденной активной люминальной формой БК (медиана CDAI составляла 327 (256–603)) рефрактерной к анти-TNF- α терапии инфликсимабом, которые получали инфузию аллогенных МСК еженедельно в течение 4 недель. Эффективность клеточной терапии МСК подтверждалась снижением CDAI до 203 на 42 день у 15 пациентов, 12 (80 %) из них показали клинический ответ, у 7 (47 %) подтвержденный эндоскопически, и у 8 (53 %) пациентов после МСК отмечалась клиническая ремиссия [35].

Liang et al. вводили аллогенные МСК костного мозга и МСК, полученные из пуповины 7 пациентам, у 4 из которых была БК и у 3 – ЯК, на фоне стероидов и иммуномодуляторов, лечение которыми не дало значимого клинического эффекта. Через 3 месяца после введения МСК пять пациентов достигли ремиссии, при этом у двух пациентов ремиссия сохранялась более 2 лет. Гистологический анализ показал сокращение у пациентов области воспаления и инфильтрации лимфоцитами в слизистой. [35]. В работах Zhang et al. эффективность МСК, полученных из пупочного канатика, в лечении люминальной формы БК изучалась с привлечением 82 пациентов, 41 из которых получил клеточную терапию. Через 1 год в группе пациентов, получивших МСК, наблюдалось достоверное снижение как CDAI на 62 пункта по сравнению с контролем (23 пункта), так и дозировки кортикостероидов [37].

В настоящее время Еврокомиссией одобрен препарат Alofisel (darvadstrocel), предназначенный для лечения параректальных свищей у пациентов с болезнью Крона. Лекарственное средство является суспензией аллогенных МСК жировой ткани. Основой для одобрения препарата дарвадстроцел стали результаты исследования ADMIRE-CD III фазы в котором участвовало 212 пациентов, половина из которых получала инъекции МСК локально в дозе 120×10^6 клеток. Клинический и инструментальный анализы в течение 6 месяцев показали закрытие фистул у ~ 50 % (53/107) пациентов, получивших МСК, уже в среднем через 6,7 недель по сравнению с 34 % (36/105) в группе плацебо через 14,6 недель, при этом нежелательные явления у пациентов с МСК отмечались в 2 раза реже [38,39, 40]. Дальнейшее наблюдение показало, что прием дарвадстроцел позволяет поддерживать долгосрочную ремиссию у пациентов с БК и через 1 год 56 % пациентов после введения препарата оставались в комплексной ремиссии по сравнению с 39 % в контроле [40]. В настоящее время в США проходит 1 фаза клинического испытания NCT 02150551 по изучению безопасности и переносимости применения аллогенных МСК для лечения пациентов детского возраста с ВЗК. Препарат МСК вводится еженедельно в дозе $>1 \times 10^6$ /кг в течение 4 недель [41]. Первое аналогичное клиническое испытание эффективности использования аллогенных МСК проводится в Беларуси в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии.

Таким образом, роль мезенхимальных клеток в патогенезе ВЗК позволяет рассматривать их в качестве перспективной терапевтической мишени. Результаты клинических исследований подтверждают, что применение МСК с их мощным иммуносупрессивным, противовоспалительным и регенеративным потенциалом может быть одной из составляющих комплексной терапии ВЗК. Наибольшим эффектом обладают аллогенные МСК, введение которых как локально, так и системно способствует достижению «глубокой ремиссии», что имеет высокую прогностическую

ценность. Однако необходимы дальнейшие клинические исследования для подтверждения эффективности применения МСК у детей с воспалительными заболеваниями кишечника, так как опубликованных работ, посвященных данной проблеме в педиатрической практике, на сегодняшний день недостаточно.

Литература

1. Mamula, P. Pediatric Inflammatory Bowel Disease / P. Mamula, A. B. Grossman, R. N. Baldassano [et al.] – Third Edition: Springer, 2017. – P. 754.
2. Ruemmele, F. M. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease / F. M. Ruemmele, G. Veres, K. L. Kolho [et al.] // *J. Crohns Colitis*. – 2014. – Vol. 8, № 10. – P. 1179–1207.
3. Turner, D. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care—An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / D. Turner, F. M. Ruemmele, E. Orlanski-Meyer [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2018. – Vol. 67. – P. 257–291.
4. Turner, D., Ruemmele F. M., Orlanski-Meyer E. et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis—An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition / D. Turner, F. M. Ruemmele, E. Orlanski-Meyer [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2018. – Vol. 67. – P. 292–310.
5. Benchimol, E. I. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends / E. I. Benchimol, K. J. Fortinsky, P. Gozdyra [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2011. – Vol. 17. – P. 423–439.
6. Buderus, S. Inflammatory bowel disease in pediatric patients: Characteristics of newly diagnosed patients from the CEDATA-GPGE Registry / S. Buderus, D. Scholz, R. Behrens [et al.] // *Dtsch Arztebl Int.* – 2015 Feb 20.;112(8). – P. 121–7.
7. Ng, S. C. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies / S. C. Ng, H. Y. Shi, N. Hamidi [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Dec 23;390(10114). – P. 2769–2778.
8. Michael, J. Rosen. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents / Michael J. Rosen, Ashish Dhawan, Shehzad A. Saeed // *JAMA Pediatr.* – 2015. – Nov; 169(11). – P. 1053–1060.
9. Levine A. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases / A. Levine, R. Sigall Boneh, E. Wine // *Gut*. – 2018 Sep;67(9). – P. 1726–1738.
10. Holm, H. Uhlig. Translating Immunology into Therapeutic Concepts for Inflammatory Bowel Disease / Holm H. Uhlig, Fiona Powrie // *Annual Review of Immunology*. – 2018. – Vol. 36. – P. 755–81.
11. Piovani, D. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses / D. Piovani, S. Danese, L. Peyrin-Biroulet [et al.] // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 157. – P. 647–659.
12. Barnhoorn, M. C., Hakuno S. K., Bruckner R. S. et al. Stromal Cells in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease / M. C. Barnhoorn, S. K. Hakuno, R. S. Bruckner [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2020. – P. 1–15 doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa009.
13. Gonçalves, F. Cell membrane and bioactive factors derived from mesenchymal stromal cells: Cell-free based therapy for inflammatory bowel diseases / F. Gonçalves, A. H. Paz // *World J. Stem Cells*. – 2019. – Sep 26; 11(9). – P. 618–633.
14. Munkholm, Pia. Findings from the European Collaborative Inflammatory Bowel Disease Database / Pia Munkholm // *J. Gastroenterol Hepatol.* – 2007. – Oct;3(10). – P. 760–762.
15. Pariente, B. Treatments for Crohn's Disease—Associated Bowel Damage: A Systematic Review / B. Pariente, Hu Shurong, D. Bettenworth [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – Vol. 17, Issue 5, April. – P. 847–856.
16. Le Blanc, K. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study / K. Le Blanc, F. Frassoni, L. Ball [et al.]. – *Lancet*. – 2008. – Vol. May 10;371(9624). – P. 1579–86.
17. Di Nicola, M. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli / M. Di Nicola, C. Carlo-Stella, M. Magni [et al.] // *Blood*. – 2002. – Vol. 99. – P. 3838–3843.
18. Abreu, S. C. Extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells: a therapeutic option in respiratory diseases / S. C. Abreu, D. J. Weiss, P. R. Rocco // *Stem Cell Res Ther.* – 2016. – Apr 14; № 7(1). – P. 53.
19. Козлов, В. А. Триптофан и indoleamine-2,3-диоксигеназа (IDO) в патогенезе иммунокомпromитированных заболеваний / В. А. Козлов, Д. В. Демина // *Медицинская иммунология*. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 225–240.
20. Ghannam, S. Mesenchymal stem cells inhibit human Th17 cell differentiation and function and induce a T regulatory cell phenotype / S. Ghannam, J. Pene, G. Torcy-Moquet [et al.] // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 185(1). – P. 302–12.

21. Renner, P. Mesenchymal stem cells require a sufficient, ongoing immune response to exert their immunosuppressive function / P. Renner, E. Eggenhofer, A. Rosenauer [et al.] // *Transplant proc.* – 2009. – Vol.41(6). – P. 2607–11.
22. Augello, A. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway / A. Augello, R. Tasso, S. M. Negrini [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2005. – Vol. 35. – P. 1482–1490.
23. Spaggiari, G. M. MSCs inhibit monocyte-derived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: central role of MSC-derived prostaglandin E2 / G. M. Spaggiari, H. Abdelrazik, F. Becchetti [et al.] // *Blood.* – 2009. – Vol. 113. – P. 6576–6583.
24. Zhang, Q. Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis / Q. Zhang, S. Shi, Y. Liu [et al.] // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 183(12). – P. 7787–98.
25. Gonzalez-Rey, E. Human adult stem cells derived from adipose tissue protect against experimental colitis and sepsis / E. Gonzalez-Rey, P. Anderson, M. A. Gonzalez [et al.] // *Gut.* – 2009. – Vol. 58(7). – P. 929–39.
26. Князев, О. В. Трансплантация мезенхимальных стромальных клеток костного мозга на модели язвенного колита / О. В. Князев, С. Г. Хомерики, И. Е. Трубицына, А. Г. Конопляников // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2017. – № 144 (8). – С. 62–66.
27. Sala, E. Mesenchymal Stem Cells Reduce Colitis in Mice via Release of TSG6, Independently of Their Localization to the Intestine / E. Sala, M. Genua, L. Petti [et al.] // *Gastroenterology.* – 2015. – Vol. 149(1). – P. 163–176.
28. Choi, H. Anti-inflammatory protein TSG-6 secreted by activated MSCs attenuates zymosan-induced mouse peritonitis by decreasing TLR2/NF- κ B signaling in resident macrophages / H. Choi, R. H. Lee, N. Bazhanov [et al.] // *Blood.* – 2011. – Vol. 118(2). – P. 330–8.
29. Garcia-Olmo, D. Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn's disease: a new cell-based therapy / D. Garcia-Olmo, M. Garcia-Arranz, L. G. Garcia [et al.] // *Int J Colorectal Dis.* – 2003. – Vol. 18. – P. 451–454.
30. Garcia-Olmo, D. A phase I clinical trial of the treatment of Crohn's fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation / D. Garcia-Olmo, M. Garcia-Arranz, D. Herreros [et al.] // *Dis Colon Rectum.* – 2005. – Vol. 48. – P. 1416–1423.
31. Duijvestein, M. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment for refractory luminal Crohn's disease: results of a phase I study / M. Duijvestein, A. C. Vos, H. Roelofs [et al.] // *Gut.* – 2010. – Vol. 59. – P. 1662–1669.
32. Dhere, T. The safety of autologous and metabolically fit bone marrow mesenchymal stromal cells in medically refractory Crohn's disease – a phase 1 trial with three doses / T. Dhere, I. Copland, M. Garcia [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2016. – Vol. 44. – P. 471–81.
33. Onken, J. Successful outpatient treatment of refractory Crohn's disease using adult mesenchymal stem cells / J. Onken, J. Hanson, M. Pandak, L. Custer // *American College of Gastroenterology Annual Meeting.* – 2006.
34. Князев, О. В. Использование мезенхимальных стромальных клеток в комплексной терапии язвенного колита / О. В. Князев, В. И. Парфенов, А. Г. Конопляников // *Терапевтический архив.* – 2016. – Т. 88, № 2. – С. 44–48.
35. Forbes, G. M. A Phase 2 Study of Allogeneic Mesenchymal Stromal Cells for Luminal Crohn's Disease Refractory to Biologic Therapy / G. M. Forbes, M. J. Sturm, R. W. Leong [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* – 2014. – Vol. 12(1). – P. 64–71.
36. Liang, J. Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in seven patients with refractory inflammatory bowel disease / J. Liang, H. Zhang, D. Wang [et al.] // *Gut.* – 2012. – Vol. 61. – P. 468–469.
36. Zhang, J. Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Treatment for Crohn's Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial / J. Zhang, S. Lv, X. Liu [et al.] // *Gut Liver.* – 2018. – Vol. 12(1). – P. 73–78.
37. Panes, J. Expanded allogeneic adipose derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial / J. Panes, D. Garcia-Olmo, G. Van Assche [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388. – P. 1281–90.
38. Panés, J., García-Olmo D., Van Assche G. et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease / J. Panés, D. García-Olmo, G. Van Assche [et al.] // *Gastroenterology.* – 2018. – Vol. 154(5). – P. 1334–1342.
39. Kotze, P. G. Darvadstrocel for the treatment of patients with perianal fistulas in Crohn's disease / P. G. Kotze, A. Spinelli, J. Warusavitarne [et al.] // *Drugs Today (Barc).* – 2019. – Vol. Feb;55(2). – P. 95–105.
40. Children's National Medical Center Washington, District of Columbia, United States Safety and Tolerability Of Allogeneic Mesenchymal Stromal Cells in Pediatric Inflammatory Bowel Disease // *ClinicalTrials.gov.*, NCT 02150551.

Поступила 26.05.2020 г.