

Проблемы клинических испытаний эффективности клеточной терапии сегодня

А.Г. Попандопуло, В.В. Турчин, М.В. Солопов, В.В. Буше

*Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака
Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики
283045, г. Донецк, Ленинский просп., 47*

Резюме

Основной целью статьи является дискуссия на тему эффективности клеточной терапии. Нами проанализированы, на примере некоторых направлений, тенденции в проведении клинических испытаний по определению эффективности клеточной терапии. В работе обсуждаются вопросы концептуальных подходов применения клеточной терапии, ее клинических результатов, выявленных проблем.

Ключевые слова: клинические испытания, клеточная терапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Попандопуло А.Г., e-mail: pag.lctc@mail.ru

Для цитирования: Попандопуло А.Г., Турчин В.В., Солопов М.В., Буше В.В. Проблемы клинических испытаний эффективности клеточной терапии сегодня. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41 (1): 16–32. doi: 10.18699/SSMJ20210102

Problems of clinical trials of cell therapy effectiveness today

A.G. Popandopulo, V.V. Turchyn, M.V. Solopov, V.V. Bushe

*Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named after Gusak V.K.
of the Ministry of Health of the Donetsk People's Republic
283045, Donetsk, Leninskij av., 47*

Abstract

Summary. The main purpose of the article is to discuss the effectiveness of cell therapy. We have analyzed as example the areas trends in clinical trials to determine the effectiveness of cell therapy. The conceptual approaches to cell therapy application, results of clinical trials, identified problems have been discussed in the paper.

Key words: clinical trials, cell therapy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Popandopulo A.G., e-mail: pag.lctc@mail.ru

Citation: Popandopulo A.G., Turchyn V.V., Solopov M.V., Bushe V.V. Problems of clinical trials of cell therapy effectiveness today. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (1): 16–32. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210102

Введение

Несмотря на многочисленные успешные доклинические исследования клеточной терапии, клинические испытания часто демонстрируют разнонаправленную эффективность. Это приводит к формированию у части аудитории мнения,

выраженного на страницах научных и публицистических изданий, о том, что клеточная терапия не эффективна в принципе, и что это тупиковое научное направление. Отбросив в сторону эмоции и субъективные впечатления, хотелось бы разобраться, каково на сегодняшний день положение клеточной терапии, на основании анализа

результатов зарегистрированных клинических испытаний.

Идея применения живых клеток для лечения болезней возникла не по прихоти ученых. Для этого существовала объективная необходимость. Многие болезни не имеют эффективных способов лечения традиционными медицинскими средствами (фармакологическими, хирургическими, ортопедическими, физиотерапевтическими и т.д.), например, боковой амиотрофический склероз [1], при этом могут быть решены, по крайней мере, потенциально, с помощью клеточной терапии, о чем мы можем судить по результатам ее применения на животных моделях. В то же время физиологические процессы традиционно используемых (мыши, крысы), а также более крупных модельных животных (кролики, собаки, свиньи и др.) во многом схожи с человеческими, но не всегда и не во всем идентичны. Поэтому клеточная терапия может показать себя безопасной и эффективной на животной модели, но не быть таковой, или не в такой степени, у человека. Для перехода клеточной терапии из потенциальной области в реальную необходимы клинические испытания.

Нова ли идея лечения людей трансплантацией клеток? Некоторые виды клеточной терапии уже давно освоены человечеством. Гемотрансфузия впервые успешно применена Р. Оттенбергом в 1907 г. Э.Д. Томас в 1969 г. осуществил трансплантацию костного мозга (гемопоэтических стволовых клеток, ГСК). Искусственно выращенные фибробласты и кератиноциты активно применяются в комбустиологии и хирургии с конца 1970-х годов [2]. Но широкого масштаба клинические исследования клеточной терапии достигли в последние десятилетия в связи с открытиями в области СК.

Концепции применения клеточной терапии

Как могут применяться клеточные препараты в клинике? Самым первым и очевидным путем является замещение дефектных клеток или восполнение отсутствующих. Яркими примерами успешного подхода в этом направлении можно считать трансплантацию костного мозга/ГСК при лечении тяжелых генетических, онкологических или иммунологических заболеваний системы крови [3, 4], а также трансплантацию донорских островков Лангерганса больным диабетом I типа [5]. К данному подходу относится трансплантация фибробластов при лечении ожоговых и долго незаживающих ран, трансплантация эквивалентов кожи и т.д. Еще не вошли в клиническую

практику, но активно исследуются заместительные терапии при сердечно-сосудистых [6] и нейродегенеративных заболеваниях [7, 8]. Сложным остается вопрос источников клеток для заместительной терапии. Мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (ММСК) – доступный источник получения клеток костной, хрящевой и жировой ткани. Большие надежды возложены на индуцированные плюрипотентные СК (ИПСК) – потенциальный источник практически любых типов аутологичных клеток [9].

Другим направлением является паракринное воздействие, в нем главный акцент сделан на ММСК и ГСК. Эти клетки секретируют различные факторы (цитокины, факторы роста и др.), которые в пораженной ткани способны оказывать противовоспалительный эффект, стимулировать локальные регенеративные механизмы, защищать функциональные клетки от апоптоза, стимулировать локальную васкуляризацию и др. [10, 11]. ММСК являются эффективными иммуномодуляторами и способны паракринным путем снижать иммунный ответ организма при органных трансплантациях и аутоиммунных процессах [12]. Одобрен и коммерчески доступен с 2012 года препарат Prochymal (remestemcel-L) на основе ММСК, который применяется главным образом для предотвращения развития реакции «трансплантат против хозяина» при пересадке костного мозга [13, 14].

Живые клетки могут быть использованы для доставки лекарственных средств. Это направление активно разрабатывается в области онкологии, при этом особое внимание уделяется ММСК, так как они обладают естественным тропизмом к опухолям [15]. Как правило, клетки насыщают онкопрепаратами или генетически модифицируют для стимуляции синтеза и секреции антионкогенных факторов, которые высвобождаются в опухоли [16]. Такой подход позволяет задействовать препарат локально и в меньшей дозе, что позволяет избегать системной токсичности, которая имеет место при традиционной химиотерапии.

Результаты клинических испытаний

Позволим себе очень коротко остановиться на изложении современных клинических наработок по лечению двух наиболее социально значимых групп заболеваний.

Заболевания сердца. Так как сердечно-сосудистые патологии остаются главной причиной смерти в России и мире, а интервенционные и медикаментозные методы лечения хоть и замедляют прогрессирование, но не устраняют причину па-

тологий, то поиск новых методов лечения – насущная проблема. Интерес к клеточной терапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) наблюдается уже давно, но прорывов во врачебной практике не произошло, так как ряд методик не оправдал надежд, а остальные проходят доклинические и клинические испытания. Тем не менее первые «пилотные» исследования на людях [17] и полноценные клинические испытания [18–20] указывают, что терапия СК и клетками-предшественниками безопасна и способна благоприятно влиять на сердечную функцию.

В ранних исследованиях предполагали, что трансплантированные клетки способны дифференцироваться в кардиомиоциты и обновлять сердечную ткань. Позже было доказано, что взрослые СК и клетки-предшественники не обладают значимым кардиомиогенным потенциалом [21] и не способны ремускуляризовать миокард [22–24]. Некоторые СК способны образовывать щелевые соединения с кардиомиоцитами (гетероклеточное сращивание). Но имеет ли это взаимодействие терапевтический эффект – вопрос малоизученный [25]. Согласно современным представлениям, взрослые СК реализуют свой терапевтический эффект на ткани сердца паракринным путем [26], секретируя ростовые факторы, цитокины, металлопротеиназы, и стимулируют регенеративные процессы в поврежденной ткани. На физиологическом уровне действие СК на сердце состоит в остановке ремоделирования миокарда за счет увеличения перфузии патологической ткани посредством неоангиогенеза, стимулирования образования новых кардиомиоцитов, улучшения их выживаемости и уменьшения фиброза [26].

Banerjee и др. [6] разделяют терапевтические клетки для лечения ССЗ на три поколения. Клеточные препараты первого поколения основаны на клетках из зрелых тканей, таких как костный мозг и жировая ткань. К ним относят скелетные миобласты, моноклеарные клетки костного мозга (МККМ), ММСК, CD34⁺/CD133⁺-клетки, клетки стромально-васкулярной фракции жировой ткани (КСВФ) и др. Препараты второго поколения основаны на клетках-предшественниках сердечной ткани, плюрипотентных СК и генетически-модифицированных клетках. Третье поколение – это комбинации нескольких типов клеток предыдущих поколений.

В течение последних двух десятилетий в мире интенсивно проводятся клинические испытания клеточной терапии ССЗ I/II фазы. Основной акцент сделан на остром инфаркте миокарда (ОИМ), рефрактерной стенокардии, ишемической кардиомиопатии (ИКМП), неишемической

дилатационной кардиомиопатии и др. Исследования начались с использования МККМ для лечения ОИМ, целью которого было ограничение некроза кардиомиоцитов за счет воздействия СК. Клетки вводились интракоронарно. Результаты ранних исследований – TOPCARE-AMI, BOOST, Leuven AMI и FINCELL [6], свидетельствуют об улучшении показателя фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и уменьшении зоны инфаркта. Однако более поздние испытания – TIME, LateTIME, SWISS AMI, BOOST-2, MiHeart/AMI [6], не смогли выявить положительного влияния внутрикороной инфузии МККМ на клиническую картину ОИМ. В итоге трансплантация МККМ не была признана эффективной для лечения ОИМ [18]. В то же время метаанализ испытаний, в которых МККМ использовались для терапии ИКМП [27], указывает на улучшение ФВЛЖ в среднем на 4,33 %, а также снижение конечно-систолического и конечно-диастолического объема ЛЖ. К 2025 г. ожидается завершение клинического исследования III фазы REPEAT (NCT01693042), в котором оценивается однократная и многократная инфузия МККМ 676 пациентам с ИКМП. Испытания МККМ при лечении неишемической дилатационной КМП не дали обнадеживающих результатов: достигается незначительное улучшение ФВЛЖ, но функциональное состояние пациента остается без изменений [28].

В исследовании PreSERVE-AMI [29] оценивали терапию CD34⁺-клетками при ОИМ и наблюдали улучшение ФВЛЖ, размера инфаркта и выживаемости. Анализ 304 пациентов (из трех независимых исследований) с рефрактерной стенокардией, получавших терапию CD34⁺-клетками, свидетельствует об улучшении продолжительности физической нагрузки, снижении частоты приступов стенокардии и смертности в течение 12 месяцев наблюдения [30].

Есть сообщения о положительных результатах использования ММСК в лечении инфаркта миокарда. ММСК участвуют в восстановлении сердца, так как оказывают иммуномодулирующих и антифибротических эффекты, стимулируют неоангиогенез и активируют эндогенные пути восстановления сердца [26]. В ММСК отсутствуют молекулы МНС II, что дает возможность использовать эти клетки для аллогенной трансплантации. Пациентам с ОИМ введение аллогенных ММСК из костного мозга безопасно, уменьшает количество эпизодов желудочковой тахикардии, улучшает ФВЛЖ [31]. Ожидается публикация отчета о клиническом испытании II фазы этой терапии на 220 пациентах (NCT00877903). У 116 пациентов с ОИМ, которым интракоронарно-

но вводили ММСК пуповины, уменьшились размеры рубца, а ФВЛЖ увеличилась на 7,8 % [32]. В исследовании RIMECARD [33] пациентам с сердечной недостаточностью также вводились аллогенные ММСК из пуповины. После 12 месяцев наблюдения состояние больных улучшилось по классификаторам NYHA и MLHFQ, ФВЛЖ возросла на 7 %.

В клиническом исследовании I/II фазы POSEIDON оценивалась терапия аутологичными и аллогенными ММСК у пациентов с ИКМП [34]. Положительный эффект на ремоделирование левого желудочка выявили в обеих группах, но снижение конечно-диастолического объема ЛЖ было выше только в последней, что связывают с действием ММСК молодых здоровых доноров. Улучшения у пациентов с неишемической дилатационной КМП наблюдали после аллогенной трансплантации ММСК в исследовании POSEIDON-DCM [35].

Высоким кардиорепаративным потенциалом обладает фракция Stro-1⁺ и Stro-3⁺ ММСК костного мозга, которая демонстрирует более высокую скорость удвоения и секрецию паракринных факторов по сравнению с целевой фракцией ММСК [36]. В данный момент проводится исследование III фазы трансэндокардиальной инъекции этой популяции клеток (DREAM HF-1, NCT02032004) с участием более 600 пациентов с сердечной недостаточностью.

Большой клинический интерес к КСВФ вполне оправдан, так как их терапевтическую дозу получают малоинвазивным методом липосакции и обработки липоаспирата, без этапа культивирования. КСВФ содержит мультипотентные и CD34⁺-клетки [37]. Клинические исследования КСВФ в терапии ССЗ малочисленны и находятся на начальном этапе. В исследовании PRECISE инъекции 40 и 80 млн КСВФ получал 21 пациент с ИКМП [37]. Введение клеток оказалось безопасным, но улучшений по классификации NYHA не наблюдали. Терапия КСВФ при сердечной недостаточности также исследуется во II фазе клинического испытания SCIENCE (NCT02673164).

Среди клеточных препаратов второго поколения наибольший интерес представляют c-kit⁺ прогениторные клетки сердца (ПКС), кардиосферные клетки, кардиопоэтические клетки, эмбриональные СК и ИПСК. ПКС участвуют в процессах регенерации взрослого сердца. В ответ на сигналы из поврежденных клеток ПКС усиливают образование внеклеточных нановезикул, содержащих регуляторные молекулы [38], ключевая роль среди которых принадлежит регуляторным микро-РНК, способным инициировать регенеративную программу в зрелых кардиомиоцитах –

дифференцировку с последующей пролиферацией. По мнению некоторых исследователей, ПКС – это разновидность ММСК, локализуемых в эпикарде и субэпикарде [39]. В пользу этого свидетельствуют экспрессия у ПКС маркеров CD105 и CD90, характерный для ММСК дифференцировочный потенциал. ПКС впервые клинически исследовали на пациентах с ИКМП (SCPIO, I фаза) [40]. У 14 больных после терапии эхокардиографически наблюдали увеличение ФВЛЖ на 8,2 %, в отличие от 7 контрольных пациентов. Через 12 месяцев у 9 человек методом кардио-MPT обнаружили уменьшение размера зоны инфаркта. Однако следует отметить, что в данном исследовании, несмотря на положительный клинический эффект, возникли проблемы с характеристикой ПКС, что привело к отзыву результатов исследования из журнала Lancet [41].

Кардиосферные клетки представляют собой гетерогенную популяцию фибробластоподобных клеток, которые получают из эксплантатов сердца. Они демонстрируют терапевтическую эффективность в доклинических и ранних клинических исследованиях. Однако исследования CADUCEUS [42] и ALLSTAR [43] не показали положительных результатов в терапии ИКМП. Продолжается изучение эффективности применения кардиосферных клеток при неишемической дилатационной КМП [44].

Путем обработки ММСК коктейлем рекомбинантных факторов (TGF-β1, BMP-4, активин-А, ретиноевая кислота, IGF-1, FGF-2, α-тромбин и IL-6) получают кардиопоэтические клетки [45], которые обладают фенотипом сердечных клеток-предшественников. В исследовании CHART-1 [19, 46] оценивался эффект их трансэндокардиальной инъекции при хронической сердечной недостаточности по набору параметров: опросник MLHFQ, дистанция 6-минутной ходьбы, конечно-систолический и конечно-диастолический объем ЛЖ. В результате наблюдали лишь умеренный положительный эффект у пациентов с тяжелой стадией дилатации сердца при количестве инъекций в диапазоне 17–19.

Использование плюрипотентных СК для регенеративной медицины сердца представляет на сегодняшний день наибольший интерес, так как из этих клеток можно получать кардиомиоциты, способные интегрироваться с сердцем пациента. Клинические исследования этих клеток пока ограничены из-за этических соображений и недостаточной изученности. Результаты доклинических исследований на крупных животных свидетельствуют о приживаемости клеток-предшественников сердца, которые получали из эмбриональных СК [44]. Тем не менее их использо-

вание несет проблемы и риски: сложный процесс масштабирования клеток до клинически значимых уровней, необходимость иммуносупрессии для минимизации отторжения трансплантата, онкогенность и, особенно остро, аритмогенез [47]. Этот эффект не проявлялся на мелких животных, у которых ЧСС от 250 до 600 уд/мин, но обнаружен у приматов с ЧСС 120–150 уд/мин. У приматов аритмии протекали бессимптомно и прекращались спустя 2–3 недели, но в экспериментах на свиньях наблюдались летальные исходы [48]. Один из способов решения проблемы аритмогенеза заключается в использовании фибринового пластыря, включающего кардиомиогенные клетки-предшественники, полученные из плюрипотентных клеток, который располагают эпикардially. Согласно результатам пока единственного клинического исследования I фазы (ESCORT), клетки-предшественники сердца в составе фибринового пластыря не вызывают аритмий и признаков образования опухоли у пациентов с сердечной недостаточностью [49]. Использование ИПСК предпочтительнее по сравнению с эмбриональными СК, так как получение этого типа плюрипотентных клеток путем репрограммирования не создает этических проблем. Доклинические исследования трансплантации кардиомиоцитов, полученных из ИПСК, свидетельствуют об улучшении сердечной функции у приматов [50] и свиней [51]. Перед расширенным внедрением эмбриональных СК и ИПСК в клинические испытания требуется проведение большего количества исследований для понимания, как из этих клеток формировать кардиомиоциты, которые будут способны связываться с резидентными кардиомиоцитами без неблагоприятных последствий.

Комбинированная клеточная терапия – новый многообещающий подход в лечении ССЗ. Эта концепция возникла после обнаружения увеличения количества эндогенных $c\text{-kit}^+$ ПКС и активности клеточного цикла после инъекций ММСК в свиньи сердца [22]. В результате возникло предположение о синергетическом взаимодействии между ММСК и ПКС в процессе регенерации сердца. Доклинические исследования на модели ИКМП свиней продемонстрировали усиление кардиорепаративных эффектов комбинированных доз аутологических ПКС и ММСК по сравнению с одними ММСК. Комбинированный продукт улучшил ФВЛЖ на $\approx 7\%$ по сравнению с $2,9\%$ при использовании одних только ММСК [52]. Эти доклинические результаты проходят проверку в клинических условиях в исследовании CONCERT-HF (NCT02501811), рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы II, посвященном изучению безопасности и

эффекту совместного и отдельного применения аутологических ММСК и ПКС [53].

Два десятилетия клинических испытаний клеточной терапии ССЗ в фазах I и II показали скромные, а в некоторых случаях и отрицательные результаты. Тем не менее опыт этих исследований сформировал дальнейшую дорожную карту в разработке клеточной терапии сердца. Как оказалось, клеточные продукты первого поколения не способны замещать поврежденный миокард. Однако положительное паракринное действие этих клеток имеет смысл применять в клинике, например, для ослабления симптомов болезни и подготовки пациента к последующим операциям. Большого внимания заслуживают клетки второго поколения и комбинированная клеточная терапия. Целесообразно направить усилия на решение проблем в исследовании плюрипотентных СК, так как их продукты способны участвовать в непосредственной регенерации сердечной ткани.

Онкологические заболевания. Наиболее существенных клинических результатов на сегодняшний день удалось достичь в заместительной ГСК-терапии гемобластозов, как правило, после миелоаблативной терапии [3, 4], которая прочно вошла в клиническую практику несмотря на высокий риск осложнений. Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), которая развивается более чем у 50% пациентов, представляет собой одну из ключевых проблем данной терапии [54]. Согласно метаанализу L. Zhao et al. [55], применение ММСК при трансплантации ГСК снижает шанс возникновения хронической формы РТПХ, способствует улучшению общей выживаемости. ММСК из пуповинной крови оказались более эффективны, чем из костного мозга. При этом риск развития РТПХ был меньше, если ММСК применялись после трансплантации ГСК, чем до нее.

Важным направлением в лечении онкологических заболеваний является адоптивная клеточная иммунотерапия. Она представляет собой трансплантацию аутологических иммунных клеток, которые подверглись *in vitro* размножению и модификации с целью усиления противораковой функции. Наиболее простой с технологической точки зрения является терапия лимфокин-(цитокин-)активированными клетками (ЛАК). Она основана на размножении и активации Т-лимфоцитов, полученных из периферической крови, с последующим введением пациенту. В результате активации Т-клетки приобретают неспецифическую противораковую активность (подобно натуральным киллерам). Клинические испытания ЛАК-терапии I/II фазы проводили при гемобластозах [56], раке желудка [57] и почек [58]. Терапия показала невысокую токсичность.

Иммунный ответ наблюдался лишь у части пациентов. Отмечали тенденцию к повышению средней выживаемости и снижению частоты рецидивов. В целом ЛАК-терапия хорошо показала себя на животных моделях, но пока не продемонстрировала эффективность при клинических испытаниях [59]. Это связывают с низким уровнем цитотоксической активности и экспансии Т-клеток у человека и, как следствие, низкой клеточной дозой на единицу массы тела по сравнению с таковой, испытанной на животных моделях. Возможно, эффективность удастся повысить с помощью подбора более оптимальных факторов активации.

Часто у организма развивается активный противоопухолевый иммунный ответ, который проявляется в проникновении (инфильтрации) лимфоцитов в опухоль (опухоль инфильтрующая лимфоциты, ОИЛ). Это смешанная популяция клеток, основу которой составляют цитотоксические Т-лимфоциты, специфичные к онкоантигенам или компонентам опухолевого микроокружения. Такие клетки можно извлечь из опухоли после ее резекции, размножить *in vitro* и ввести обратно пациенту. ОИЛ проявляют более выраженную противораковую активность, чем ЛАК [60]. Клинические испытания ОИЛ-терапии проводили при раке шейки матки [61], молочной железы [62], почек [63], легких [64] и наблюдали различную степень иммунной реактивности. Но наилучшие результаты получили при меланоме (общий иммунный ответ на терапию до 50 %) [65, 66]. Недостатком данной терапии является трудозатратность: необходимость резекции опухоли, ее процессинг для извлечения ОИЛ, длительная экспансия. В доклинических исследованиях ОИЛ-терапия показала большую эффективность после химио- или радиотерапии (в результате уменьшения в опухоли популяций лимфоидных и миелоидных регуляторных клеток), но клинически это пока не подтверждено [67].

Многие опухоли не вызывают иммунного ответа организма. С помощью методов генной инженерии можно получить Т-лимфоциты с искусственными рецепторами, способными эффективно распознавать опухолевые антигены или их комбинации. Чаще всего применяют Т-лимфоциты периферической крови с генномодифицированным Т-клеточным рецептором (гТКР) или химерным антигенным рецептором (CAR). гТКР способны распознавать антигены, только связанные с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГС), в том числе внутриклеточные, а CAR распознают любые поверхностные антигены. CAR представляет собой конструкцию, состоящую из внеклеточного антиген-связывающего домена (аналогичного

scFv-фрагменту антител) и внутриклеточных сигнальных доменов [68]. Кроме пептидных антигенов CAR способны распознавать углеводные и гликолипидные антигены [60]. В клинических испытаниях гТКР-терапии I/II фазы наблюдали активный иммунный ответ у 19–67 % пациентов при меланоме, синовиальной саркоме, колоректальной аденокарциноме [69–72]. гТКР-терапия может применяться аутологично либо в отношении гистосовместимых пациентов. Она не применима к опухолям, которые не экспрессируют ГКГС.

На 2020 г. зарегистрировано более 200 клинических испытаний CAR Т-терапий. Ее высокая эффективность продемонстрирована на гемобластозах: уровень ремиссии при остром лимфобластном лейкозе и неходжкинских лимфомах достигал 80 % [73, 74]. Эта терапия вышла на рынок под брендовыми названиями Kymriah [75] и Yescarta [76]. Однако ее стоимость на сегодняшний день высока – более 400 тыс. долл. США. Проводятся клинические испытания CAR Т-терапии против солидных опухолей [77]. Перспективным считается комбинированная иммунотерапия CAR Т-клетками и ингибиторами контрольных точек, чтобы ограничить защитные опухолевые механизмы и повысить эффективность CAR Т-терапии [78]. Недостатки CAR Т-терапии проистекают из ее преимуществ: усиленная цитотоксическая активность и длительное присутствие в организме [79]. С CAR Т-терапией связаны такие побочные эффекты, как синдром высвобождения цитокинов (СВЦ), В-клеточная аплазия, синдром распада опухоли и анафилаксия [80]. Синдром высвобождения цитокинов – частое и опасное осложнение CAR Т-терапии, связанное с массовой активацией Т-клеток и, как следствие, высвобождением большого числа цитокинов («цитокиновый шторм»); сопровождается лихорадкой, повышением концентрации IL-6 и IFN-γ, гипотензией, гипоксией и неврологическими симптомами.

Главный и общий недостаток гТКР и CAR-терапии заключается в нецелевой токсичности [81]. Например, гТКР против маркеров меланомы атаковали также нормальные меланоциты, клетки сетчатки и внутреннего уха [82]. Для снижения нецелевой токсичности важен аккуратный подбор целевых антигенов, желателен специфический к определенному типу рака. Если это невозможно, то подбирать следует антигены, которые не экспрессируются в жизненно важных тканях.

Общим для терапий на основе различных Т-лимфоцитов (ЛАК, ОИЛ, гТКР, CAR) является необходимость лимфодеплеции перед введением клеток и поддерживающая терапия IL-2

[65, 83, 84]. Эти меры сопровождаются многочисленными побочными эффектами. Например, лимфодеплеция приводит к краткосрочной лимфо- и нейтропении, которая проходит через 7–10 дней [85].

Дендритные клетки (ДК) – это специализированные антиген-презентирующие клетки. ДК обладают уникальной способностью захватывать, обрабатывать и представлять пептидные фрагменты на своей поверхности. После созревания ДК мигрируют в лимфоузлы, где взаимодействуют с наивными Т-клетками и запускают их дифференцировку в Т-хелперы разных типов. ДК можно использовать для получения противораковых вакцин для стимуляции противоопухолевой антиген-специфичной Т-клеточной цитотоксичности [86]. ДК-вакцина показала свою эффективность при раке предстательной железы (иммунный ответ у 77 % пациентов) и почечно-клеточном раке (61 %) [87]. В случае меланомы наблюдали увеличение безрецидивной и общей выживаемости [88]. На рынок вышла первая ДК-вакцина для лечения рака простаты – Provenge. В редких случаях ДК-вакцина может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний.

Интересен подход в использовании живых клеток как платформы для доставки противораковых средств. Чаще всего в таком качестве рассматриваются ММСК. Они обладают характерной способностью мигрировать в зону воспаления, включая опухоль [15]. К доставляемым средствам могут относиться цитотоксические препараты, индукторы апоптоза, несущие лекарства микро- или наночастицы, антиангиогенные факторы, иммуномодуляторы и др. [16]. Однако в случае внутривенного введения естественного опухолевого тропизма (<1 % [89]) недостаточно для доставки эффективной дозы препарата [90], а широкое распределение клеток по другим тканям приводит к нецелевой токсичности. Низкий тропизм можно компенсировать внутриартериальным или локальным путем введения [91], доставкой онкотропных вирусов, способных амплифицировать онколитический эффект [92], а нецелевую токсичность – применением неактивных форм препарата, который активируется в опухоли [93, 94]. Все эти подходы находятся либо на доклинической, либо на ограниченной клинической стадии испытаний и пока не могут свидетельствовать о терапевтической эффективности. Есть данные [95], что ММСК способны влиять на прогрессирование опухоли, способствовать образованию метастазов, в том числе в случае опухолей, в норме не склонных к метастазированию. Это является существенным препятствием для применения ММСК в онкологии.

Обсуждение

Открытия в области СК и клеточной терапии в целом привели к невиданному прежде расцвету энтузиазма у биологов и медиков во всем мире. Успех в применении клеточной терапии на животных вызвал естественное желание как можно быстрее реализовать его в клинике и решить прежде неразрешимые проблемы. Был период, когда клеточная терапия считалась панацеей от всех болезней. При этом понимание патофизиологических процессов и механизмов действия терапевтических клеток шло в ущерб скорости развертывания исследований. Все это породило волну многочисленных и плохо обоснованных клинических испытаний, которые во многих случаях привели к отрицательным или неубедительным результатам. Такие скороспелые исследования часто были плохо спланированы, не учитывали эффект плацебо.

У авторов сложилось следующее общее впечатление об эффективности клеточной терапии на фоне тысяч проводимых клинических исследований. В подавляющем большинстве случаев они демонстрируют безопасность и доступность той или иной терапии. Успешные результаты, убедительно доказывающие их эффективность, есть (заместительная ГСК-терапия, CAR Т-клеточная терапия, ДК-вакцина и др.), но они пока немногочисленны. Гораздо больше данных об умеренной терапевтической пользе, часто сопоставимой с традиционным лечением. Большинство же результатов демонстрируют низкую эффективность. В целом эффективность клинического этапа по сравнению с доклиническим существенно ниже ожидаемого.

Почему же на модельных организмах терапия работает, а у человека нет? Самое очевидное предположение – физиологические различия между человеком и модельным организмом. При планировании клинического исследования нужно иметь основанное на надежных научных данных четкое представление о физиологических механизмах, задействованных при той или иной клеточной терапии (поведение терапевтических клеток *in vivo*, характер их воздействия на звенья патогенеза и т.д.), и учитывать межвидовые различия этих механизмов (если они есть). В ряде случаев доклинические исследования целесообразно проводить в несколько этапов: сначала на малых животных моделях (мыши, крысы), а затем на более крупных (например, свиньях), физиологически приближенных к человеку.

Но кроме хотя бы теоретического представления о возможных механизмах воздействия клеточной терапии на патологический процесс,

по нашему мнению, необходимо более детально определиться с объектом воздействия. В течение последних десятилетий накопился большой объем знаний в области биологии клеток, в том числе стволовых. Пришло более зрелое представление о терапевтических клетках как об инструменте (ценном, но одном из многих) в руках медиков, который обладает понятным функционалом и направленностью действия на определенные звенья патогенеза. При этом зачастую подбор пациентов в исследование проводится исходя из определенной нозологической единицы, согласно медицинским классификаторам, с учетом только стадийности и/или активности заболевания. При этом не всегда учитываются превалирующие патогенетические механизмы развития данного патологического процесса в момент воздействия клеточным агентом у конкретного пациента. Например, диабет I типа может развиваться в результате врожденной патологии, метаболического синдрома, травмы, острого панкреатита, химического отравления, аутоиммунного процесса и т.д. Патологические механизмы, формирующие экскреторную недостаточность, разные, соответственно должны различаться подходы лечения на ранних этапах, а нозология по клиническим параметрам одна.

Аналогичная ситуация складывается и в исследованиях, связанных с разработкой принципов клеточной терапии при онкологической патологии и сердечной недостаточности. Например, в случае опухолевого процесса необходимо в каждом конкретном случае установить, какого типа патогенетический механизм задействован. Если нет выработки противоопухолевых антител, то целесообразно «обучить» организм распознавать опухоль, применив, например, ДК-вакцину. Если противораковый иммунитет есть, но слабо выражен, целесообразно провести *ex vivo* активацию Т-клеток, применив ЛАК- или ОИЛ-терапию. Если иммунофенотип опухоли четко определен, то целесообразно применить CAR или gTKR Т-клеточную терапию.

При дисфункции миокарда для достижения терапевтического эффекта также целесообразно нацеливать клеточную терапию на определенное звено патогенеза. Так, в очаге инфаркта выделяют зону некроза и перинфарктную зону, которая включает ишемизированный и гибернирующий миокард. Ишемизированный миокард поврежден умеренно и не содержит мертвых клеток; при отсутствии обширного инфаркта и стандартной терапии его сократимость может восстановиться в течение нескольких дней. В гибернирующем миокарде дисфункция возникает вследствие хронического снижения кровотока, достаточного для

поддержания жизнеспособности клеток, но в состоянии сниженной метаболической активности, и его функции восстанавливаются дольше (в течение нескольких недель и даже месяцев), что может послужить причиной развития сердечной недостаточности и ИКМП. Поэтому потенциальной мишенью для воздействия терапевтических клеток, механизм действия которых направлен не на заместительную, а на «регуляторную» функцию, является именно гибернирующий миокард [96]. В недавнем исследовании продемонстрировали, что полилактиновый пластырь с ММСК положительно влияет на гибернирующий миокард за счет усиления эндогенного биогенеза митохондрий [97].

Способ введения – важнейший вопрос для определения оптимальной терапии. Не до конца изученные механизмы действия различных популяций СК делают эту задачу достаточно сложной, но решаемой. Способ введения клеток будет зависеть от требуемого терапевтического эффекта. Например, некоторые исследователи при проведении клинических испытаний в кардиологии рекомендуют использовать трансэндокардиальную инъекцию, а для достижения эффективного паракринного действия – внутрикоронарную [98]. С нашей точки зрения, такой подход является логичным, так как доставка терапевтического клеточного материала при системном введении зависит от адекватности перфузии в зоне интереса. И даже теория «стволовой ниши» не сможет оказать практического эффекта, так как попросту отсутствуют физические условия миграции клеточного субстрата в патологический очаг. В ранних клинических испытаниях ММСК вводили внутривенно, что наиболее удобно, однако при этом не учитывался размер клеток. Диаметр ММСК 15–30 мкм [99], что затрудняет их прохождение через вены и капилляры (8–20 мкм) [91], поэтому введенные внутривенно ММСК скапливаются в легких, печени и селезенке [100, 101], и до целевой ткани доходят <1 % введенных клеток [89]. Такой размер ММСК связан с условиями культивирования *in vitro*, так как *in vivo* размер ММСК ~10 мкм [102]. Возможно, если подобрать условия культивирования ММСК, близкие к физиологическим, и сохранить малый размер клеток, то проблему удастся частично решить [103, 104]. Другим подходом для разрешения проблемы может стать введение вазодилататоров перед трансплантацией клеток [105].

Безусловно, неадекватно подобранный способ введения клеток в зону терапевтического воздействия, без учета происходящих в ней патофизиологических процессов, не только может, но и обязан оказывать негативное воздействие на кли-

нический результат, и приведет к определенным выводам.

Еще одна сложная проблема – дозозависимость. В клинических испытаниях часто присутствует эмпирический подбор клеточной дозы. Поэтому целесообразно перед началом клинических исследований выполнить доклинические испытания на крупных животных, которые позволят обоснованно определить эффективную клеточную дозу в зависимости от типа клеток и исследуемой патологии. Например, в случае ЛАК-терапии наращивание достаточного количества клеток для мышцы не составляет большого труда, в то время как для человека получить аналогичное дозо-массовое соотношение практически очень сложно. И если для реализации прямого заместительного «протезирующего» эффекта, например, в комбустиологии или в ортопедии, понятие «дозы» еще хоть как-то можно эмпирически определить, то для реализации «стимулирующего» эффекта это сделать сложнее. При этом стоит учитывать, что длительный этап культивирования для получения нужного количества клеток может также сказываться на их терапевтическом потенциале. Клетки при этом могут менять свой фенотип, морфологию и некоторые функции. Это связано с тем, что условия в культуре отличаются от физиологических (другой субстрат и трехмерная конфигурация клеток, характер питания, отличия в составе сигнальных молекул и др.). Клетки испытывают стресс и вынуждены приспосабливаться, теряя часть своих свойств. Кроме того, при длительном культивировании в них могут происходить генетические aberrации, приводящие к клеточной трансформации. Частично решить проблему можно более точным подбором компонентов ростовой среды и обеспечением более физиологических условий роста (например, путем снижения уровня кислорода в CO_2 -инкубаторе).

Часто возникает ситуация, когда похожие клинические испытания демонстрируют неодинаковые, а порой и противоположные результаты. Это может быть связано с отсутствием четких стандартов проведения клинических испытаний клеточной терапии. Клеточный препарат может быть получен из разных тканевых источников (ГСК из костного мозга или пуповинной крови, ММСК из костного мозга или жировой ткани и т.д.), аутологичного или аллогенного происхождения. В разных исследованиях могут отличаться критерии характеристик клеточного препарата, методы контроля качества, пути введения и концентрация клеток. Причиной разнородности результатов исследований могут быть различия в методах оценки результатов терапии. Например, в ранних клинических исследованиях клеточной терапии

сердца для визуализации использовались методы вентрикулографии и эхокардиографии. Применение этих методов вскрыло проблемы с их точностью и вариабельностью. Позже в усовершенствованных испытаниях стали использовать метод кардио-MPT, который благодаря своей точности уже стал «золотым стандартом» для оценки сердечных показателей. Отдельной проблемой является подбор доноров при аллогенных трансплантациях: количество, возрастной интервал, стадия заболевания, сопутствующие патологии и т.д.

Для получения расширенной картины действия клеточной терапии в клинические исследования стоит включать как можно больше конечных точек, в том числе показатели качества жизни. Например, в области кардиологии снижение натрийуретического пептида В-типа и N-концевого натрийуретического пептида про-В-типа в ответ на стандартную терапию сердечной недостаточности подтверждает пригодность этих показателей в качестве суррогатных маркеров [106]. Уровни TNF- α и С-реактивного белка стоит использовать в качестве суррогатных конечных точек в клинических испытаниях, так как содержание этих молекул отражает иммунную дисфункцию и окислительное повреждение миокарда [107]. Часто используемые в исследованиях суррогатные конечные точки ФВЛЖ и объем желудочка связаны с клиническими исходами, такими как смертность, количество госпитализаций и сердечных приступов. Поэтому требуется долгосрочная оценка действия лечения.

Все вышесказанное затрудняет сравнение результатов близких по своей сути клинических испытаний и однозначно влияет на выработку суждений об эффективности терапии в целом.

Заключение

Клеточная терапия – направление регенеративной медицины, которое находится на ранних этапах развития. Проведенные клинические исследования ее использования в лечении сердечных, онкологических и других заболеваний не показали прорывных успехов, которые бы уже сегодня изменили рутинную клиническую практику. Некоторые перспективные методы клеточной терапии до сих пор находятся на этапах фаз I/II и III. Но впечатление о том, что она способна улучшать жизнь пациента, остается обоснованным и убедительным. Уроки, полученные из имеющихся результатов, позволяют отказаться от неэффективных типов клеток или терапевтических подходов и более тщательно спланировать будущие исследования. Практика огульного ограничения исследований в этом направлении заведомо

обречена на провал. Мы столкнулись с фактом, что в ранних клинических исследованиях, которые с точки зрения современных представлений о клеточной терапии должны были быть обречены на провал, наблюдались случаи выраженного клинического эффекта. Возможно, это связано с эффектом плацебо, возможно – с проводимой параллельно стандартной медикаментозной терапией. Возможно... А если нет? Значит, нам еще многое предстоит уточнить и понять. И сделать это без этапа клинических испытаний попросту нереально при самой тщательной проработке доклинических этапов.

Однако перед переходом перспективных доклинических исследований в фазу клинических необходимо аргументировано выбирать тип клеток и форму терапии, проводить тщательный анализ пациентов, с обязательным учетом как патогенеза интересующей нозологии, так и физиологии клеточных трансплантатов и многое другое. Помочь решить эту проблему может создание экспертных координационных органов по вопросу клеточной терапии при том или ином заболевании, которые могли бы разработать соответствующие стандарты и более тщательно консультировать клинические исследования на стадии планирования. Клинические испытания необходимо проводить при условии соблюдения законодательных, а также био- и медико-этических норм. Исследователи должны придерживаться принципов информированности, добровольности и бескорыстности.

Наш анализ эффективности клеточной терапии на основе клинических исследований не может быть полным, так как данный вопрос сложный и разносторонний и выражает главным образом мнение нашей группы. Заболевания выбраны нами в качестве примера и не покрывают всего спектра проводимых клинических исследований. Мы видим, что клеточная терапия, хотя медленно и с трудом, но продолжает развиваться и не является тупиковым направлением. Трудности на ее пути связаны с чрезвычайной сложностью терапевтического объекта, многие аспекты биологии которого еще мало изучены. Мы убеждены, что клеточная терапия, достигнув зрелого технологического состояния, сможет существенно улучшить жизнь пациентов.

Список литературы / References

1. Abati E., Bresolin N., Comi G., Corti S. Advances, challenges, and perspectives in translational stem cell therapy for amyotrophic lateral sclerosis. *Mol. Neurobiol.* 2019; 56 (10): 6703–6715. doi: 10.1007/s12035-019-1554-x
2. O'Connor N.E., Mulliken J.B., Banks-Schlegel S., Kehinde O., Green H. Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells. *Lancet.* 1981; 317: 75–78.
3. Bozdağ S.C., Yüksel M.K., Demirer T. Adult stem cells and medicine. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018; 1079: 17–36. doi: 10.1007/5584_2018_184
4. Morgan R.A., Gray D., Lomova A., Kohn D.B. Hematopoietic stem cell gene therapy: progress and lessons learned. *Cell Stem Cell.* 2017; 21 (5): 574–590. doi: 10.1016/j.stem.2017.10.010
5. Shapiro A.M.J., Pokrywczynska M., Ricordi C. Clinical pancreatic islet transplantation. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017; 13 (5): 268–277. doi: 10.1038/nrendo.2016.178
6. Banerjee M., Bolli R., Hare J. Clinical studies of cell therapy in cardiovascular medicine: recent developments and future directions. *Circ. Res.* 2018; 123 (2): 266–287. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.311217
7. Sugaya K., Vaidya M. Stem cell therapies for neurodegenerative diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018; 1056: 61–84. doi: 10.1007/978-3-319-74470-4_5
8. Yasuhara T., Kameda M., Sasaki T., Tajiri N., Date I. Cell therapy for Parkinson's disease. *Cell Transplant.* 2017; 26 (9): 1551–1559. doi: 10.1177/0963689717735411
9. Moradi S., Mahdizadeh H., Šarić T., Kim J., Harati J., Shahsavarani H., Greber B., Moore J.B. Research and therapy with induced pluripotent stem cells (iPSC): social, legal, and ethical considerations. *Stem Cell Res. Ther.* 2019; 10 (1): 341. doi: 10.1186/s13287-019-1455-y
10. Liang X., Ding Y., Zhang Y., Tse H.-F., Lian Q. Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy: current status and perspectives. *Cell Transplant.* 2014; 23 (9): 1045–1059. doi: 10.3727/096368913X667709
11. Burdon T.J., Paul A., Noiseux N., Prakash S., Shum-Tim D. Bone marrow stem cell derived paracrine factors for regenerative medicine: current perspectives and therapeutic potential. *Bone Marrow Res.* 2011; 2011: 207326. doi: 10.1155/2011/207326
12. Regmi S., Pathak S., Kim J.O., Yong C.S., Jeong J.H. Mesenchymal stem cell therapy for the treatment of inflammatory diseases: Challenges, opportunities, and future perspectives. *Eur. J. Cell Biol.* 2019; 98 (5-8): 151041. doi: 10.1016/j.ejcb.2019.04.002
13. Locatelli F., Algeri M., Trevisan V., Bertaina A. Remestemcel L for the treatment of graft versus host disease. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2017; 13 (1): 43–56. doi: 10.1080/1744666X.2016.1208086
14. Kurtzberg J., Prockop S., Teira P., Bittencourt H., Lewis V., Chan K.W., Horn B., Yu L., Talano J.A., Nemecek E., Mills C.R., Chaudhury S. Allogeneic human mesenchymal stem cell therapy (remestemcel-L, Prochymal) as a rescue agent for severe refractory acute graft-versus-host disease in pediatric patients. *Biol.*

Blood Marrow Transplant. 2014; 20 (2): 229–235. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.11.001

15. Kidd S., Spaeth E., Dembinski J.L., Dietrich M., Watson K., Klopp A., Battula V.L., Weil M., Andreeff M., Marini F.C. Direct evidence of mesenchymal stem cell tropism for tumor and wounding microenvironments using in vivo bioluminescent imaging. *Stem Cells.* 2009; 27 (10): 2614–2623. doi: 10.1002/stem.187

16. Hagenhoff A., Bruns C.J., Zhao Y., von Lütichau I., Niess H., Spitzweg C., Nelson P.J. Harnessing mesenchymal stem cell homing as an anticancer therapy. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2016; 16 (9): 1079–1092. doi: 10.1080/14712598.2016.1196179

17. Menasche P., Hagege A.A., Scorsin M., Pouzet B., Desnos M., Duboc D., Schwartz K., Vilquin J.T., Marolleau J.P. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet.* 2001; 357 (9252): 279–280. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03617-5

18. Mathur A., Arnold R., Assmus B., Bartunek J., Belmans A., Böni H., Crea F., Dimmeler S., Dowlut S., Fernandez-Aviles F., Galinanes M., Garcia-Dorado D., Hartikainen J., Hill J., Hogardt-Noll A., Homsy C., Janssens S., Kala P., Kastrup J., Martin J., Menasche P., Miklik R., Mozid A., San Roman J.A., Sanz-Ruiz R., Tendera M., Wojakowski W., Ylä-Herttuala S., Zeiher A. The effect of intracoronary infusion of bone marrow-derived mononuclear cells on all-cause mortality in acute myocardial infarction: rationale and design of the BAMi trial. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 (11): 1545–1550. doi: 10.1002/ehf.829

19. Bartunek J., Terzic A., Davison B.A., Filipatos G.S., Radovanovic S., Beleslin B., Merkely B., Musialek P., Wojakowski W., Andreka P., ... CHART Program. Cardiopoietic cell therapy for advanced ischaemic heart failure: results at 39 weeks of the prospective, randomized, double blind, sham-controlled CHART-1 clinical trial. *Eur. Heart J.* 2017; 38: 648–660. doi: 10.1093/eurheartj/ehw543

20. Perin E.C., Willerson J.T., Pepine C.J., Henry T.D., Ellis S.G., Zhao D.X., Silva G.V., Lai D., Thomas J.D., Kronenberg M.W., Martin A.D., Anderson R.D., Traverse J.H., Penn M.S., Anwaruddin S., Hatzopoulos A.K., Gee A.P., Taylor D.A., Cogle C.R., Smith D., Westbrook L., Chen J., Handberg E., Olson R.E., Geither C., Bowman S., Francescon J., Baraniuk S., Piller L.B., Simpson L.M., Loghin C., Aguilar D., Richman S., Zierold C., Bettencourt J., Sayre S.L., Vojvodac R.W., Skarlatos S.I., Gordon D.J., Ebert R.F., Kwak M., Moye L.A., Simari R.D.; Cardiovascular Cell Therapy Research Network (CCTRN). Effect of transendocardial delivery of autologous bone marrow mononuclear cells on functional capacity, left ventricular function, and perfusion in chronic heart failure: the FOCUSCCTRN trial. *JAMA.* 2012; 307 (16): 1717–1726. doi: 10.1001/jama.2012.418

21. Van Berlo J.H., Kanisicak O., Maillet M., Vagnozzi R.J., Karch J., Lin S.C., Middleton R.C., Mar-

ban E., Molkentin J.D. c-kit⁺ cells minimally contribute cardiomyocytes to the heart. *Nature.* 2014; 509 (7500): 337–341. doi: 10.1038/nature13309

22. Hatzistergos K.E., Quevedo H., Oskouei B.N., Hu Q., Feigenbaum G.S., Margitich I.S., Mazhari R., Boyle A.J., Zambrano J.P., Rodriguez J.E., Dulce R., Pattany P.M., Valdes D., Revilla C., Heldman A.W., McNiece I., Hare J.M. Bone marrow mesenchymal stem cells stimulate cardiac stem cell proliferation and differentiation. *Circ. Res.* 2010; 107 (7): 913–922. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.222703

23. Zhang S., Wang D., Estrov Z., Raj S., Willerson J.T., Yeh E.T. Both cell fusion and transdifferentiation account for the transformation of human peripheral blood CD34-positive cells into cardiomyocytes in vivo. *Circulation.* 2004; 110 (25): 3803–3807. doi: 10.1161/01.CIR.0000150796.18473.8E

24. Quevedo H.C., Hatzistergos K.E., Oskouei B.N., Feigenbaum G.S., Rodriguez J.E., Valdes D., Pattany P.M., Zambrano J.P., Hu Q., McNiece I., Heldman A.W., Hare J.M. Allogeneic mesenchymal stem cells restore cardiac function in chronic ischemic cardiomyopathy via trilineage differentiating capacity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106 (33): 14022–14027. doi: 10.1073/pnas.0903201106

25. Mayourian J., Cashman T.J., Ceholski D.K., Johnson B.V., Sachs D., Kaji D.A., Sahoo S., Hare J.M., Hajjar R.J., Sobie E.A., Costa K.D. Experimental and computational insight into human mesenchymal stem cell paracrine signaling and heterocellular coupling effects on cardiac contractility and arrhythmogenicity. *Circ. Res.* 2017; 121 (4): 411–423. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310796

26. Golpanian S., Wolf A., Hatzistergos K.E., Hare J.M. Rebuilding the damaged heart: mesenchymal stem cells, cell-based therapy, and engineered heart tissue. *Physiol. Rev.* 2016; 96 (3): 1127–1168. doi:10.1152/physrev.00019.2015

27. Xiao C., Zhou S., Liu Y., Hu H. Efficacy and safety of bone marrow cell transplantation for chronic ischemic heart disease: a meta-analysis. *Med. Sci. Monit.* 2014; 20: 1768–1777. doi: 10.12659/MSM.892047

28. Xiao W., Guo S., Gao C., Dai G., Gao Y., Li M., Wang X., Hu D. A randomized comparative study on the efficacy of intracoronary infusion of autologous bone marrow mononuclear cells and mesenchymal stem cells in patients with dilated cardiomyopathy. *Int. Heart J.* 2017; 58 (2): 238–244. doi: 10.1536/ihj.16-328

29. Quyyumi A.A., Vasquez A., Kereiakes D.J., Klapholz M., Schaer G.L., Abdel-Latif A., Frohwein S., Henry T.D., Schatz R.A., Dib N., Toma C., Davidson C.J., Barsness G.W., Shavelle D.M., Cohen M., Poole J., Moss T., Hyde P., Kanakaraj A.M., Druker V., Chung A., Junge C., Preti R.A., Smith R.L., Mazzo D.J., Pecora A., Losordo D.W. PreSERVE-AMI: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of intracoronary administration of autologous

- CD34+ cells in patients with left ventricular dysfunction post STEMI. *Circ. Res.* 2017; 120 (2): 324–331. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.308165
30. Henry T.D., Losordo D.W., Traverse J.H., Schatz R.A., Jolicoeur E.M., Schaer G.L., Clare R., Chiswell K., White C.J., Fortuin F.D., Kereiakes D.J., Zeiher A.M., Sherman W., Hunt A.S., Povsic T.J. Autologous CD34+ cell therapy improves exercise capacity, angina frequency and reduces mortality in no-option refractory angina: a patient-level pooled analysis of randomized double-blinded trials. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (23): 2208–2216. doi: 10.1093/eurheartj/ehx764
31. Hare J.M., Traverse J.H., Henry T.D., Dib N., Strumpf R.K., Schulman S.P., Gerstenblith G., DeMaria A.N., Denktas A.E., Gammon R.S., Hermiller J.B.Jr, Reisman M.A., Schaer G.L., Sherman W. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (24): 2277–2286. doi: 10.1016/j.jacc.2009.06.055
32. Gao L.R., Chen Y., Zhang N.K., Yang X.L., Liu H.L., Wang Z.G., Yan X.Y., Wang Y., Zhu Z.M., Li T.C., Wang L.H., Chen H.Y., Chen Y.D., Huang C.L., Qu P., Yao C., Wang B., Chen G.H., Wang Z.M., Xu Z.Y., Bai J., Lu D., Shen Y.H., Guo F., Liu M.Y., Yang Y., Ding Y.C., Yang Y., Tian H.T., Ding Q.A., Li L.N., Yang X.C., Hu X. Intracoronary infusion of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells in acute myocardial infarction: double-blind, randomized controlled trial. *BMC Med.* 2015; 13: 162. doi: 10.1186/s12916-015-0399-z
33. Bartolucci J., Verdugo F.J., Gonzalez P.L., Larrea R.E., Abarzua E., Goset C., Rojo P., Palma I., Lamich R., Pedreros P.A., Valdivia G., Lopez V.M., Nazal C., Alcayaga-Miranda F., Cuenca J., Brobeck M.J., Patel A.N., Figueroa F.E., Khoury M. Safety and efficacy of the intravenous infusion of umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with heart failure: a phase 1/2 randomized controlled trial (RIMECARD trial [Randomized Clinical Trial of Intravenous Infusion Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Cardiopathy]). *Circ. Res.* 2017; 121 (10): 1192–1204. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310712
34. Hare J.M., Fishman J.E., Gerstenblith G., DiFede Velazquez D.L., Zambrano J.P., Suncion V.Y., Tracy M., Gherin E., Johnston P.V., Brinker J.A., Breton E., Davis-Sproul J., Schulman I.H., Byrnes J., Mendizabal A.M., Lowery M.H., Rouy D., Altman P., Wong Po Foo C., Ruiz P., Amador A., da Silva J., McNiece I.K., Heldman A.W., George R., Lardo A. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transendocardial injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. *JAMA.* 2012; 308 (22): 2369–2379. doi: 10.1001/jama.2012.25321
35. Hare J.M., DiFede D.L., Rieger A.C., Florea V., Landin A.M., El-Khorazaty J., Khan A., Mushtaq M., Lowery M.H., Byrnes J.J., Hendel R.C., Cohen M.G., Alfonso C.E., Valasaki K., Pujol M.V., Golpanian S., Gherin E., Fishman J.E., Pattany P., Gomes S.A., Delgado C., Miki R., Abuzeid F., Vidro-Casiano M., Premier C., Medina A., Porras V., Hatzistergos K.E., Anderson E., Mendizabal A., Mitrani R., Heldman A.W. Randomized comparison of allogeneic versus autologous mesenchymal stem cells for nonischemic dilated cardiomyopathy: POSEIDON-DCM Trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 69 (5): 526–537. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.009
36. See F., Seki T., Psaltis P.J., Sondermeijer H.P., Gronthos S., Zannettino A.C., Govaert K.M., Schuster M.D., Kurlansky P.A., Kelly D.J., Krum H., Itescu S. Therapeutic effects of human STRO-3-selected mesenchymal precursor cells and their soluble factors in experimental myocardial ischemia. *J. Cell Mol. Med.* 2011; 15 (10): 2117–2129. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01241.x
37. Henry T.D., Pepine C.J., Lambert C.R., Traverse J.H., Schatz R., Costa M., Povsic T.J., Anderson D.R., Willerson J.T., Kesten S., Perin E.C. The Athena trials: autologous adipose-derived regenerative cells for refractory chronic myocardial ischemia with left ventricular dysfunction. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2017; 89 (2): 169–177. doi: 10.1002/ccd.26601
38. Sahoo S., Losordo D.W. Exosomes and cardiac repair after myocardial infarction. *Circ. Res.* 2014; 114 (2): 333–344. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.300639
39. Keith M.C., Bolli R. «String theory» of c-kit(pos) cardiac cells: a new paradigm regarding the nature of these cells that may reconcile apparently discrepant results. *Circ. Res.* 2015; 116 (7): 1216–1230. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305557
40. Chugh A.R., Beache G.M., Loughran J.H., Mewton N., Elmore J.B., Kajstura J., Pappas P., Tatooles A., Stoddard M.F., Lima J.A., Slaughter M.S., Anversa P., Bolli R. Administration of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: the SCIPIO trial: surgical aspects and interim analysis of myocardial function and viability by magnetic resonance. *Circulation.* 2012; 126 (11, Suppl. 1): 54–64. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.092627
41. The Lancet Editors. Retraction-Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): Initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet.* 2019; 393 (10176): 1084. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30542-2
42. Makkar R.R., Smith R.R., Cheng K., Malliaras K., Thomson L.E., Berman D., Czer L.S., Marban L., Mendizabal A., Johnston P.V., Russell S.D., Schuleri K.H., Lardo A.C., Gerstenblith G., Marban E. Intracoronary Cardiosphere-Derived Cells for Heart Regeneration After Myocardial Infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet.* 2012; 379 (9819): 895–904. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60195-0

43. Kapelios C.J., Nanas J.N., Malliaras K. Allo-geneic cardiosphere-derived cells for myocardial regeneration: current progress and recent results. *Future Cardiol.* 2016; 12 (1): 87–100. doi: 10.2217/fca.15.72
44. Nakamura K., Murry C.E. Function follows form – a review of cardiac cell therapy. *Circ. J.* 2019; 83 (12): 2399–2412. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0567
45. Behfar A., Yamada S., Crespo-Diaz R., Nesbitt J.J., Rowe L.A., Perez-Terzic C., Gaussin V., Homsy C., Bartunek J., Terzic A. Guided cardiopoiesis enhances therapeutic benefit of bone marrow human mesenchymal stem cells in chronic myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56 (9): 721–734. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.066
46. Teerlink J.R., Metra M., Filippatos G.S., Davison B.A., Bartunek J., Terzic A., Gersh B.J., Povsic T.J., Henry T.D., Alexandre B., Homsy C., Edwards C., Seron A., Wijns W., Cotter G., CHART Investigators. Benefit of cardiopoietic mesenchymal stem cell therapy on left ventricular remodelling: results from the Congestive Heart Failure Cardiopoietic Regenerative Therapy (CHART-1) study. *Eur. J. Heart Fail.* 2017; 19 (11): 1520–1529. doi: 10.1002/ehf.898
47. Stevens K.R., Murry C.E. Human pluripotent stem cell-derived engineered tissues: Clinical considerations. *Cell Stem Cell.* 2018; 22 (3): 294–297. doi: 10.1016/j.stem.2018.01.015
48. Romagnuolo R., Masoudpour H., Porta-Sanchez A., Qiang B., Barry J., Laskary A., Qi X., Masse S., Magtibay K., Kawajiri H., Wu J., Valdman Sadikov T., Rothberg J., Panchalingam K.M., Titus E., Li R.K., Zandstra P.W., Wright G.A., Nanthakumar K., Ghugre N.R., Keller G., Laflamme M.A. Human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes regenerate the infarcted pig heart but induce ventricular tachyarrhythmias. *Stem Cell Rep.* 2019; 12 (5): 967–981. doi: 10.1016/j.stemcr.2019.04.005
49. Menasche P., Vanneaux V., Hagege A., Bel A., Cholley B., Parouchev A., Cacciapuoli I., Al-Daccak R., Benhamouda N., Blons H., Agbulut O., Tosca L., Trouvin J.H., Fabreguettes J.R., Bellamy V., Charron D., Tartour E., Tachdjian G., Desnos M., Larghero J. Transplantation of human embryonic stem cell-derived cardiovascular progenitors for severe ischemic left ventricular dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71 (4): 429–438. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.047
50. Shiba Y., Gomibuchi T., Seto T., Wada Y., Ichimura H., Tanaka Y., Ogasawara T., Okada K., Shiba N., Sakamoto K., Ido D., Shiina T., Ohkura M., Nakai J., Uno N., Kazuki Y., Oshimura M., Minami I., Ikeda U. Allogeneic transplantation of iPS cell-derived cardiomyocytes regenerates primate hearts. *Nature.* 2016; 538 (7625): 388–391. doi: 10.1038/nature19815
51. Kawamura M., Miyagawa S., Fukushima S., Saito A., Miki K., Ito E., Sougawa N., Kawamura T., Daimon T., Shimizu T., Okano T., Toda K., Sawa Y. Enhanced survival of transplanted human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes by the combination of cell sheets with the pedicled omental flap technique in a porcine heart. *Circulation.* 2013; 128 (11 Suppl 1): 87–94. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000366
52. Karantalis V., Suncion-Loescher V.Y., Bagnano L., Golpanian S., Wolf A., Sanina C., Premer C., Kanelidis A.J., McCall F., Wang B., Balkan W., Rodriguez J., Rosado M., Morales A., Hatzistergos K., Natsumeda M., Margitich I., Schulman I.H., Gomes S.A., Mushtaq M., DiFede D.L., Fishman J.E., Pattany P., Zambrano J.P., Heldman A.W., Hare J.M. Synergistic effects of combined cell therapy for chronic ischemic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66: 1990–1999. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.879
53. Bolli R., Hare J.M., March K.L., Pepine C.J., Willerson J.T., Perin E.C., Yang P.C., Henry T.D., Traverse J.H., Mitrani R.D., Khan A., Hernandez-Schulman I., Taylor D.A., DiFede D.L., Lima J.A.C., Chugh A., Loughran J., Vojvodic R.W., Sayre S.L., Bettencourt J., Cohen M., Moye L., Ebert R.F., Simari R.D.; Cardiovascular Cell Therapy Research Network (CCTRN). Rationale and design of the CONCERT-HF (Combination of mesenchymal and c-kit(+) cardiac stem cells as regenerative therapy for heart failure) trial. *Circ. Res.* 2018; 122: 1703–1715. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312978
54. Shipounova I.N., Petinati N.A., Bigildeev A.E., Zezina E.A., Drize N.I., Kuzmina L.A., Parovichenikova E.N., Savchenko V.G. Analysis of results of acute graft-versus-host disease prophylaxis with donor multipotent mesenchymal stromal cells in patients with hemoblastoses after allogeneic bone marrow transplantation. *Biochemistry (Moscow).* 2014; 79 (12): 1363–1370. doi: 10.1134/S0006297914120104
55. Zhao L., Chen S., Yang P., Cao H., Li L. The role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation: prevention and treatment of graft-versus-host disease. *Stem Cell Res. Ther.* 2019; 10 (1): 182. doi: 10.1186/s13287-019-1287-9
56. Laport G.G., Sheehan K., Baker J., Armstrong R., Wong R.M., Lowsky R., Johnston L.J., Shizuru J.A., Miklos D., Arai S., Benjamin J.E., Weng W.K., Negrin R.S. Adoptive immunotherapy with cytokine-induced killer cells for patients with relapsed hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011; 17 (11): 1679–1687. doi: 10.1016/j.bbmt.2011.05.012
57. Jiang J.T., Shen Y.P., Wu C.P., Zhu Y.B., Wei W.X., Chen L.J., Zheng X., Sun J., Lu B.F., Zhang X.G. Increasing the frequency of CIK cells adoptive immunotherapy may decrease risk of death in gastric cancer patients. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (48): 6155–6162. doi: 10.3748/wjg.v16.i48.6155
58. Liu L., Zhang W., Qi X., Li H., Yu J., Wei S., Hao X., Ren X. Randomized study of autologous cytokine-induced killer cell immunotherapy in metastatic renal carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18 (6): 1751–1759. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2442

59. Parkhurst M.R., Riley J.P., Dudley M.E., Rosenberg S.A. Adoptive transfer of autologous natural killer cells leads to high levels of circulating natural killer cells but does not mediate tumor regression. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17 (19): 6287–6297. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1347
60. Rohaan M.W., Wilgenhof S., Haanen J.B.A.G. Adoptive cellular therapies: the current landscape. *Virchows Arch.* 2019; 474 (4): 449–461. doi: 10.1007/s00428-018-2484-0
61. Stevanović S., Draper L.M., Langan M.M., Campbell T.E., Kwong M.L., Wunderlich J.R., Dudley M.E., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Restifo N.P., Rosenberg S.A., Hinrichs C.S. Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33 (14): 1543–1550. doi: 10.1200/JCO.2014.58.9093
62. Lee H.J., Kim Y.A., Sim C.K., Heo S.H., Song I.H., Park H.S., Park S.Y., Bang W.S., Park I.A., Lee M., Lee J.H., Cho Y.S., Chang S., Jung J., Kim J., Lee S.B., Kim S.Y., Lee M.S., Gong G. Expansion of tumor-infiltrating lymphocytes and their potential for application as adoptive cell transfer therapy in human breast cancer. *Oncotarget.* 2017; 8 (69): 113345–113359. doi: 10.18632/oncotarget.23007
63. Andersen R., Westergaard M.C.W., Kjeldsen J.W., Müller A., Pedersen N.W., Hadrup S.R., Met Ö., Seliger B., Kromann-Andersen B., Hasselager T., Donia M., Svane I.M. T-cell responses in the microenvironment of primary renal cell carcinoma-implications for adoptive cell therapy. *Cancer Immunol. Res.* 2018; 6 (2): 222–235. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0467
64. Ben-Avi R., Farhi R., Ben-Nun A., Gorodner M., Greenberg E., Markel G., Schachter J., Itzhaki O., Besser M.J. Establishment of adoptive cell therapy with tumor infiltrating lymphocytes for non-small cell lung cancer patients. *Cancer Immunol. Immunother.* 2018; 67 (8): 1221–1230. doi: 10.1007/s00262-018-2174-4
65. Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Hughes M.S., Phan G.Q., Citrin D.E., Restifo N.P., Robbins P.F., Wunderlich J.R., Morton K.E., Laurencot C.M., Steinberg S.M., White D.E., Dudley M.E. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17 (13): 4550–4557. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116
66. Nguyen L.T., Saibil S.D., Sotov V., Le M.X., Khoja L., Ghazarian D., Bonilla L., Majeed H., Hogg D., Joshua A.M., Crump M., Franke N., Spreafico A., Hansen A., Al-Habeeb A., Leong W., Easson A., Reedijk M., Goldstein D.P., McCreedy D., Yasufuku K., Waddell T., Cypel M., Pierre A., Zhang B., Boross-Harmer S., Cipollone J., Nelles M., Scheid E., Fyrsta M., Lo C.S., Nie J., Yam J.Y., Yen P.H., Gray D., Motta V., Elford A.R., DeLuca S., Wang L., Effendi S., Ellenchery R., Hirano N., Ohashi P.S., Butler M.O. Phase II clinical trial of adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and low-dose interleukin-2. *Cancer Immunol. Immunother.* 2019; 68 (5): 773–785. doi: 10.1007/s00262-019-02307-x
67. Goff S.L., Dudley M.E., Citrin D.E., Somerville R.P., Wunderlich J.R., Danforth D.N., Zlott D.A., Yang J.C., Sherry R.M., Kammula U.S., Klebanoff C.A., Hughes M.S., Restifo N.P., Langan M.M., Shelton T.E., Lu L., Kwong M.L., Ilyas S., Klemen N.D., Payabyab E.C., Morton K.E., Toomey M.A., Steinberg S.M., White D.E., Rosenberg S.A. Randomized, prospective evaluation comparing intensity of lymphodepletion before adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes for patients with metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2016; 34 (20): 2389–2397. doi: 10.1200/JCO.2016.66.7220
68. June C.H., O'Connor R.S., Kawalekar O.U., Ghassemi S., Milone M.C. CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science.* 2018; 359 (6382): 1361–1365. doi: 10.1126/science.aar6711
69. Johnson L.A., Morgan R.A., Dudley M.E., Cassard L., Yang J.C., Hughes M.S., Kammula U.S., Royal R.E., Sherry R.M., Wunderlich J.R., Lee C.C., Restifo N.P., Schwarz S.L., Cogdill A.P., Bishop R.J., Kim H., Brewer C.C., Rudy S.F., VanWaes C., Davis J.L., Mathur A., Ripley R.T., Nathan D.A., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. *Blood.* 2009; 114 (3): 535–546. doi: 10.1182/blood-2009-03-211714
70. Robbins P.F., Morgan R.A., Feldman S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Nahvi A.V., Helman L.J., Mackall C.L., Kammula U.S., Hughes M.S., Restifo N.P., Raffeld M., Lee C.C., Levy C.L., Li Y.F., El-Gamil M., Schwarz S.L., Laurencot C., Rosenberg S.A. Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (7): 917–924. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2537
71. Morgan R.A., Chinnasamy N., Abate-Daga D., Gros A., Robbins P.F., Zheng Z., Dudley M.E., Feldman S.A., Yang J.C., Sherry R.M., Phan G.Q., Hughes M.S., Kammula U.S., Miller A.D., Hessian C.J., Stewart A.A., Restifo N.P., Quezada M.M., Alimchandani M., Rosenberg A.Z., Nath A., Wang T., Bielekova B., Wuest S.C., Akula N., McMahon F.J., Wilde S., Mosetter B., Schendel D.J., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. Cancer regression and neurological toxicity following anti-MAGE-A3 TCR gene therapy. *J. Immunother.* 2013; 36 (2): 133–151. doi: 10.1097/CJI.0b013e3182829903
72. Parkhurst M.R., Yang J.C., Langan R.C., Dudley M.E., Nathan D.A., Feldman S.A., Davis J.L., Mor-

- gan R.A., Merino M.J., Sherry R.M., Hughes M.S., Kammula U.S., Phan G.Q., Lim R.M., Wank S.A., Restifo N.P., Robbins P.F., Laurencot C.M., Rosenberg S.A. T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Mol. Ther.* 2011; 19 (3): 620–626. doi: 10.1038/mt.2010.272
73. Almond L.M., Charalampakis M., Ford S.J., Gourevitch D., Desai A. Myeloid sarcoma: presentation, diagnosis, and treatment. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017; 17 (5): 263–267. doi: 10.1016/j.clml.2017.02.027
74. Locke F.L., Neelapu S.S., Bartlett N.L., Siddiqui T., Chavez J.C., Hosing C.M., Ghobadi A., Budde L.E., Bot A., Rossi J.M., Jiang Y., Xue A.X., Elias M., Aycock J., Wiecek J., Go W.Y. Phase 1 Results of ZUMA-1: A multicenter study of KTE-C19 anti-CD19 CAR T cell therapy in refractory aggressive lymphoma. *Mol. Ther.* 2017; 25 (1): 285–295. doi: 10.1016/j.ymthe.2016.10.020
75. Bach P.B., Giral S.A., Saltz L.B. FDA approval of tisagenlecleucel: promise and complexities of a \$475 000 cancer drug. *JAMA.* 2017; 318 (19): 1861–1862. doi: 10.1001/jama.2017.15218
76. Fala L. Yescarta (Axicabtagene Ciloleucel) second CAR T-cell therapy approved for patients with certain types of large B-cell lymphoma. *Am. Health Drug Benefits.* 2018; 11: 109–111.
77. Mirzaei H.R., Rodriguez A., Shepphird J., Brown C.E., Badie B. Chimeric antigen receptors T cell therapy in solid tumor: challenges and clinical applications. *Front. Immunol.* 2017; 8: 1850. doi: 10.3389/fimmu.2017.01850
78. Mohanty R., Chowdhury C.R., Arega S., Sen P., Ganguly P., Ganguly N. CAR T cell therapy: A new era for cancer treatment (Review). *Oncol. Rep.* 2019; 42 (6): 2183–2195. doi: 10.3892/or.2019.7335
79. Kebriaei P. CAR T-cell therapies: Overcoming the challenges and new strategies. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017; 17 (Suppl 2): 74–78.
80. Bonifant C.L., Jackson H.J., Brentjens R.J., Curran K.J. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol. Ther. Oncolytics.* 2016; 3: 16011. doi: 10.1038/mto.2016.11
81. Di Stasi A., Tey S.K., Dotti G., Fujita Y., Kennedy-Nasser A., Martinez C., Straathof K., Liu E., Durett A.G., Grilley B., Liu H., Cruz C.R., Savoldo B., Gee A.P., Schindler J., Krance R.A., Heslop H.E., Spencer D.M., Rooney C.M., Brenner M.K. Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (18): 1673–1683. doi: 10.1056/NEJMoal106152
82. Linette G.P., Stadtmauer E.A., Maus M.V., Rapoport A.P., Levine B.L., Emery L., Litzky L., Bagg A., Carreno B.M., Cimino P.J., Binder-Scholl G.K., Smetthurst D.P., Gerry A.B., Pumphrey N.J., Bennett A.D., Brewer J.E., Dukes J., Harper J., Tayton-Martin H.K., Jakobsen B.K., Hassan N.J., Kalos M., June C.H. Cardiovascular toxicity and titin cross-reactivity of affinity-enhanced T cells in myeloma and melanoma. *Blood.* 2013; 122 (6): 863–871. doi: 10.1182/blood-2013-03-490565
83. Linnemann C., Schumacher T.N., Bendle G.M. T-cell receptor gene therapy: critical parameters for clinical success. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131 (9): 1806–1816. doi: 10.1038/jid.2011.160
84. Morgan R.A., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Hughes M.S., Yang J.C., Sherry R.M., Royal R.E., Topalian S.L., Kammula U.S., Restifo N.P., Zheng Z., Nahvi A., de Vries C.R., Rogers-Freezer L.J., Mavroukakis S.A., Rosenberg S.A. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science.* 2006; 314 (5796): 126–129. doi: 10.1126/science.1129003
85. Haanen J.B. Immunotherapy of melanoma. *EJC Suppl.* 2013; 11 (2): 97–105. doi: 10.1016/j.ejcsup.2013.07.013
86. Palucka K., Banchereau J. Cancer immunotherapy via dendritic cells. *Nat. Rev. Cancer.* 2012; 12 (4): 265–277. doi: 10.1038/nrc3258
87. Widén K., Mozaffari F., Choudhury A., Mellstedt H. Overcoming immunosuppressive mechanisms. *Ann. Oncol.* 2008; 19 (Suppl 7): 241–247. doi: 10.1093/annonc/mdn459
88. Титов К.С., Демидов Л.В., Шубина И.Ж., Хайленко В.А., Киселевский М.В., Вихрова А.С. Технологии клеточной иммунотерапии в лечении больных со злокачественными новообразованиями. *Вестн. ПГМУ.* 2014; (1): 42–47.
- Titov K.S., Demidov L.V., Shubina I.Zh., Khaylenko V.A., Kiselevsky M.V., Vikhrova A.S. Technologies of cell immunotherapy in treatment of cancer patients. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Russian State Medical University.* 2014; 1: 42–47. [In Russian].
89. Bansal A., Pandey M.K., Demirhan Y.E., Nesbitt J.J., Crespo-Diaz R.J., Terzic A., Behfar A., DeGrado T.R. Novel (89)Zr cell labeling approach for PET-based cell trafficking studies. *EJNMMI Res.* 2015; 5: 19. doi: 10.1186/s13550-015-0098-y
90. Levy O., Brennen W.N., Han E., Rosen D.M., Musabeyezu J., Safae H., Ranganath S., Ngai J., Heinelt M., Milton Y., Wang H., Bhagchandani S.H., Joshi N., Bhowmick N., Denmeade S.R., Isaacs J.T., Karp J.M. A prodrug-doped cellular Trojan Horse for the potential treatment of prostate cancer. *Biomaterials.* 2016; 91: 140–150. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.03.023
91. Krueger T.E.G., Thorek D.L.J., Denmeade S.R., Isaacs J.T., Brennen W.N. Concise review: mesenchymal stem cell-based drug delivery: the good, the bad, the ugly, and the promise. *Stem Cells Transl. Med.* 2018; 7 (9): 651–663. doi: 10.1002/sctm.18-0024
92. Dembinski J.L., Spaeth E.L., Fueyo J., Gomez-Manzano C., Studeny M., Andreeff M., Marini F.C. Reduction of nontarget infection and systemic toxicity

- by targeted delivery of conditionally replicating viruses transported in mesenchymal stem cells. *Cancer Gene Ther.* 2010; 17 (4): 289–297. doi: 10.1038/cgt.2009.67
93. Denmeade S.R., Isaacs J.T. Engineering enzymatically activated «molecular grenades» for cancer. *Oncotarget.* 2012; 3 (7): 666–667. doi: 10.18632/oncotarget.562
94. Von Einem J.C., Guenther C., Volk H.D., Grütz G., Hirsch D., Salat C., Stotzer O., Nelson P.J., Michl M., Modest D.P., Holch J.W., Angele M., Bruns C., Niess H., Heinemann V. Treatment of advanced gastrointestinal cancer with genetically modified autologous mesenchymal stem cells: Results from the phase 1/2 TREAT-ME-1 trial. *Int. J. Cancer.* 2019; 145 (6): 1538–1546. doi: 10.1002/ijc.32230
95. Albarenque S.M., Zwacka R.M., Mohr A. Both human and mouse mesenchymal stem cells promote breast cancer metastasis. *Stem Cell Res.* 2011; 7 (2): 163–171. doi: 10.1016/j.scr.2011.05.002
96. Kloner R.A. Stunned and hibernating myocardium: where are we nearly 4 decades later? *J. Am. Heart Assoc.* 2020; 9 (3): e015502. doi: 10.1161/JAHA.119.015502
97. Hocum Stone L.L., Swingen C., Wright C., Qi S.S., Rasette M., McFalls E.O., Kelly R.F. Recovery of hibernating myocardium using stem cell patch with coronary bypass surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2020; In Press. doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.12.073
98. Vrtovec B., Poglajen G., Lezaic L., Sever M., Socan A., Domanovic D., Cernelc P., Torre-Amione G., Haddad F., Wu J.C. Comparison of transendocardial and intracoronary CD34+ cell transplantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2013; 128 (11 Suppl 1): S42–S49. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000230
99. Schrepfer S., Deuse T., Reichenspurner H., Fischbein M.P., Robbins R.C., Pelletier M.P. Stem cell transplantation: the lung barrier. *Transplant. Proc.* 2007; 39 (2): 573–576. doi: 10.1016/j.transproceed.2006.12.019
100. Gholamrezanezhad A., Mirpour S., Bagheri M., Mohamadnejad M., Alimoghaddam K., Abdolazadeh L., Saghari M., Malekzadeh R. In vivo tracking of 111In-oxine labeled mesenchymal stem cells following infusion in patients with advanced cirrhosis. *Nucl. Med. Biol.* 2011; 38 (7): 961–967. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2011.03.008
101. Lee R.H., Pulin A.A., Seo M.J., Kota D.J., Ylostalo J., Larson B.L., Semprun-Prieto L., Delafontaine P., Prockop D.J. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6. *Cell Stem Cell.* 2009; 5 (1): 54–63. doi: 10.1016/j.stem.2009.05.003
102. Toma C., Wagner W.R., Bowry S., Schwartz A., Villanueva F. Fate of culture-expanded mesenchymal stem cells in the microvasculature: in vivo observations of cell kinetics. *Circ. Res.* 2009; 104 (3): 398–402. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.187724
103. Zanetti A., Grata M., Etling E.B., Panday R., Villanueva F.S., Toma C. Suspension-expansion of bone marrow results in small mesenchymal stem cells exhibiting increased transpulmonary passage following intravenous administration. *Tissue Eng. Part C. Methods.* 2015; 21 (7): 683–692. doi: 10.1089/ten.TEC.2014.0344
104. Alimperti S., Lei P., Wen Y., Tian J., Campbell A.M., Andreadis S.T. Serum-free spheroid suspension culture maintains mesenchymal stem cell proliferation and differentiation potential. *Biotechnol. Prog.* 2014; 30 (4): 974–983. doi: 10.1002/btpr.1904
105. Fischer U.M., Harting M.T., Jimenez F., Monzon-Posadas W.O., Xue H., Savitz S.I., Laine G.A., Cox C.S.Jr. Pulmonary passage is a major obstacle for intravenous stem cell delivery: the pulmonary first-pass effect. *Stem Cells Dev.* 2009; 18 (5): 683–692. doi: 10.1089/scd.2008.0253
106. Porapakkhram P., Porapakkhram P., Zimmet H., Billah B., Krum H. B-type natriuretic peptide-guided heart failure therapy: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170 (6): 507–514. doi: 10.1001/archinternmed.2010.35
107. Chow S.L., Maisel A.S., Anand I., Bozkurt B., de Boer R.A., Felker G.M., Fonarow G.C., Greenberg B., Januzzi J.L.Jr, Kiernan M.S., Liu P.P., Wang T.J., Yancy C.W., Zile M.R. Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135 (22): e1054–e1091. doi: 10.1161/CIR.0000000000000490

Сведения об авторах:

Андрей Геннадьевич Попандопуло, д.м.н., проф., e-mail: pag.lctc@mail.ru

Виктор Васильевич Турчин, e-mail: turchin.dn@mail.ru

Максим Витальевич Солопов, e-mail: mxsolopov@yandex.ru

Виктория Валерьевна Буше, к.б.н., e-mail: dolchivita@i.ua

Information about the authors:

Andrei G. Popandopulo, doctor of medical sciences, professor, e-mail: pag.lctc@mail.ru

Victor V. Turchyn, e-mail: turchin.dn@mail.ru

Maxim V. Solopov, e-mail: mxsolopov@yandex.ru

Victoria V. Bushe, candidate of biological sciences, e-mail: dolchivita@i.ua

Поступила в редакцию 09.11.2020

Принята к публикации 19.01.2021

Received 09.11.2020

Accepted 19.01.2021