

Емельянова И.В., Углова Т.А., Исайкина Я.И.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

Yamelyanova I., Uglova T., Isaikina Y.

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Мезенхимальные стволовые клетки в терапии приобретенной апластической анемии

Mesenchymal stem cells in treatment
for acquired aplastic anemia

Резюме

В статье изложены основные иммунопатологические механизмы приобретенной апластической анемии (ПАА). Обсуждается роль мезенхимальных стволовых клеток в патогенезе данной патологии и потенциальное их терапевтическое использование у пациентов с ПАА.

Ключевые слова: апластическая анемия, мезенхимальные стволовые клетки, цитокины, лимфоциты.

Abstract

The article describes the main immunopathological mechanisms of acquired aplastic anemia (AA). The role of mesenchymal stem cells in the pathogenesis of this pathology and potential therapeutic use in patients with AA are discussed.

Keyword: aplastic anemia, mesenchymal stem cells, cytokine, lymphocyte.

Приобретенная апластическая анемия – это жизнеугрожающее нарушение функции костного мозга (КМ), характеризующееся его инволюцией без признаков дисплазии или фиброза и цитопенией в периферической крови [1]. Клиническими проявлениями ПАА являются анемический и геморрагический синдромы, а также инфекционные осложнения, спектр и тяжесть которых определяются глубиной и длительностью нейтропении [1, 2]. Частота встречаемости 1–3 случая на 1 млн детского населения [2]. До внедрения современных методов терапии годовичная выживаемость пациентов с ПАА не превышала 20% [3]. Аллогенная родственная HLA-идентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с использованием циклофосфида с анти-тимоцитарным глобулином в качестве режима кондиционирования

и циклоспорина и метотрексата в качестве профилактики «трансплантат против хозяина» предпочтительнее с частотой приживления 95% [4, 5]. К сожалению только 20% пациентов и, соответственно, могут рассчитывать в качестве терапии первой линии. Иммуносупрессивная терапия (ИСТ) родственного донора, базируется на механизмах развития ПАА, а именно на иммунопатологических процессах, приводящих к истощению гемопоэтических клеток (ГСК) и их микроокружения, снижающего потенциал ГСК [7]. Эти процессы в последние десятилетия на основе трансплантационной терапии и аутологичной ретрансплантации, получившего аллогенную трансплантацию, интенсивной иммуносупрессивной терапии. В настоящее время установлены механизмы патогенеза при ПАА. Доказана потенциальная роль CD4+ лимфоцитов: Т-хелперов (Th1, Th2) и регуляторных Т-лимфоцитов (Tregs). Выявлено, что у пациентов с ПАА, получающих ИСТ, увеличено соотношение Th1/Th2, продуцирующих IFN-γ и IL-2. При достижении ремиссии соотношение Th1/Th2 нормализуется, снижается рост уровня Th2-клеток при рецидиве ПАА [9]. Клонирование Th1-клеток и их пересадка функционально эти доминирующие CD4+ лимфоциты, способные индуцировать CD4+ клетки и ингибировать возникновение ПАА [11].

Tregs (CD4+CD25+FoxP3+) – клетки, подавляющие развитие аутоиммунных реакций. У пациентов с ПАА, получающих ИСТ, уровень Tregs является фактором благоприятного исхода. Tregs у пациентов с ПАА имеют ослабленную способность к подавлению нормальных гемопоэтических клеток, включая продукцию IFN-γ [10]. Уровень IFN-γ у пациентов с ПАА связан с тяжестью заболевания и ответом на ИСТ [12]. IFN-γ Tbet [13]. В экспериментальных моделях IFN-γ, нарушая генерацию гемопоэтических клеток, приводя к истощению КМ [14]. Установлено также, что истощение гемопоэтических клеток-предшественников происходит в результате индукции апоптоза CD34+ клеток. Предполагается, что уровень внутриклеточного IFN-γ в костном мозге пациентов с ПАА может быть маркером ИСТ и возникновения рецидива ПАА. Таким образом, клиническим исходом связывают повышение уровня TNF-α в Т-клетках костного мозга, CD4+ клеток [17].

и циклоспорина и метотрексата в качестве профилактики реакции «трансплантат против хозяина» представляют собой эффективное лечение с частотой приживления 95% и общей выживаемостью около 90% [4, 5]. К сожалению только 20% пациентов с ПАА имеют родственного донора и, соответственно, могут рассчитывать на выполнение трансплантации в качестве терапии первой линии [6].

Иммуносупрессивная терапия (ИСТ) для пациентов, не имеющих родственного донора, базируется на основных патогенетических механизмах развития ПАА, а именно на иммунологически опосредованных процессах, приводящих к истощению пула гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и их микроокружения, а также к нарушению пролиферативного потенциала ГСК [7]. Эти процессы были постулированы в 70-х годах прошлого столетия на основании эффективности иммуносупрессивной терапии и аутологичной реконституции гемопоэза у пациента, получившего аллогенную трансплантацию костного мозга после интенсивной иммуносупрессивной терапии [8].

В настоящее время установлены основные факторы аутоиммунитета при ПАА. Доказана потенциальная роль в патогенезе заболевания CD4+ лимфоцитов: Т-хелперов (Th)1, Th2, Th17, регуляторных Т-лимфоцитов (Tregs). Выявлено, что у пациентов с ПАА, рефрактерных к терапии, увеличено соотношение IFN- γ /IL-4 вследствие повышения уровня Th1, продуцирующих IFN- γ и IL-2, при нормальном уровне Th2. При достижении ремиссии соотношение IFN- γ /IL-4 нормализуется, отмечается рост уровня Th2-клеток при сохранении повышенного уровня Th1-клеток [9]. Клонирование Th1-клеток при ПАА ограничено [10, 11]. Функционально эти доминирующие CD4+Th1-клоны секретируют IFN- γ и фактор некроза опухоли (TNF)- α , способны лизировать аутологичные CD34+ клетки и ингибировать возникновение гемопоэтических колоний [11].

Tregs (CD4+CD25+FoxP3+)-клетки играют фундаментальную роль в развитии аутоиммунных реакций. У пациентов с ПАА число Tregs коррелирует с тяжестью заболевания и ответом на ИСТ [10, 21]. Высокий уровень Tregs является фактором благоприятного прогноза [10]. Выявлено, что Tregs у пациентов с ПАА имеют ослабленную миграционную способность из-за более низкой экспрессии CXCR4, а также обладают сниженной способностью к подавлению нормальных эффекторных функций Т-клеток, включая продукцию IFN- γ [10]. Некоторые авторы повышение уровня IFN- γ у пациентов с ПАА связывают с активной транскрипцией гена IFN- γ Tbet [13]. В экспериментальной мышинной модели показано, что IFN- γ , нарушая генерацию общих миелоидных предшественников и дифференцировку клеток, приводит к развитию аплазии костного мозга [14]. Установлено также, что образование *in vitro* колоний гемопоэтических клеток-предшественников человека уменьшается вследствие индукции апоптоза CD34+ клеток, индуцируемого IFN- γ [15]. Предполагается, что уровень внутриклеточного IFN- γ в Т-клетках в крови и костном мозге пациентов с ПАА может служить фактором прогноза ответа на ИСТ и возникновение рецидива заболевания [16]. С неблагоприятным клиническим исходом связана и внутриклеточная экспрессия TNF- α в Т-клетках костного мозга, также индуцирующим апоптоз CD34+ клеток [17].

Повышение уровня Tregs при ПАА коррелирует со снижением уровня Th17, и, следовательно, со снижением IL-17A, цитокина, который координирует воспаление путем индуцирования хемокинов (CXCL6 и CXCL1), факторов роста (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)), IL-6 и молекул адгезии [10].

Несмотря на накопленный опыт, совершенствующиеся сопроводительную и трансфузионную терапии, общая выживаемость пациентов с ПАА, получающих ИСТ, не превышает 75%, а бессобытийная выживаемость – 40%. Гематологический ответ на ИСТ отмечается у 60–70% пациентов. Однако у 30% – возникают рецидивы заболевания, у 10–15% – клональные изменения (миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз) [18]. Поиск новых подходов к ИСТ при ПАА нацелен на потенциальное воздействие на микроокружение ГСК. Нормальный гемопоэз регулируется в костном мозге расширенной сетью специализированных ниш, поддерживая самообновление ГСК и организуя их пролиферацию и дифференцировку по всем типам клеток крови. Ключевыми клеточными компонентами гемопоэтического микроокружения костного мозга являются остеобласты, синусоидальные эндотелиальные клетки, макрофаги, адипоциты и ретикулярные клетки, организующие поддержание, пролиферацию и дифференциацию ГСК и клеток-предшественников. Остеобласты, адипоциты и ретикулярные клетки стромы костного мозга образуются из общей клетки-предшественника – мезенхимальной стволовой клетки (МСК) [19, 20].

Seshi в своих исследованиях с декстеровой культурой продемонстрировал, что отселектированные МСК способны поддерживать гемопоэз, поскольку на их поверхности выявлялась одновременно экспрессия нескольких гемопоэтических ростовых факторов и рецепторов молекул адгезии, включая Г-КСФ, ФСК (с-kit-лиганд, CD117), VCAM-1 (CD-106), ICAM-1 (CD54) и ALCAM (CD-166) [21].

Исследования по совместному культивированию ГСК и МСК показали, что МСК поддерживают, в основном, самовоспроизведение ранних клеток-предшественников гемопоэза, но не пролиферацию и дифференцировку зрелых гемопоэтических клеток [22]. Они обладают способностью поддерживать миелопоэз и лимфопоэз, а также способны укреплять активные сайты гемопоэза в негемопоэтических органах. Сокращение посттрансплантационного периода нейтропении и тромбоцитопении при введении пациенту МСК наблюдалось в ряде клинических исследований [23]. Положительный эффект МСК на ускорение посттрансплантационного восстановления гемопоэза был установлен в рандомизированном исследовании с участием 24 пациентов, которым была проведена аллогенная трансплантация ГСК с котрансплантацией МСК от «третьего» донора [24]. В модели на мышах показано, что около 25% МСК, экспансированных *in vitro*, после внутривенного введения животному осуществляют хоуминг в костный мозг, где, предположительно, под воздействием микроокружения могут дифференцироваться в клетки стромы костного мозга, сохраняя свою функциональную активность в поддержке костномозгового кроветворения как описано, выделяя растворимые цитокины, так и «контагиозно» [20].

Исследованиями последних лет активно модулируют иммунный ответ с помощью электрического поля. Электрическое поле стимулирует пролиферацию иммунных клеток, включая естественные киллерные (NK) клетки, которые действуют как ингибиторы пролиферации и дифференциации клеток. Электрическое поле также стимулирует экспрессию CD4+ хелперов и модулирует G0-G1 фазы клеточного цикла, что приводит к повышенной пролиферативной активности, в частности, в отношении T-лимфоцитов. Исследования показывают, что иммуномодулирующее действие электрического поля связано с секретацией факторов, которые стимулируют пролиферацию T-лимфоцитов, находящихся в состоянии покоя. Электрическое поле также стимулирует выработку интерферона- γ (IFN- γ) T-лимфоцитами, что выражается в усилении противовоспалительного ответа. Этот феномен MCK может быть использован в лечении пациентов с АА, у которых по результатам исследования иммунный ответ 1-го типа ассоциирован с подавлением иммуносупрессивных свойств MCK. В организме провоспалительный ответ усиливается.

Поскольку МСК и их потомство являются стромами костного мозга, пациенты с ПАА МСК могут быть частью различных патогенетических механизмов, влияющих на способность МСК с точки зрения факторов роста или ингибиторов пролиферации также возможно нарушение регуляции экспрессии генов. МСК могут быть дерегулированы, что приводит к различным проявлениям ПАА. Но в литературе нет единого мнения на роль МСК в развитии ПАА. В исследованиях показано, что МСК содержат внутренние и/или внешние стимулы для пролиферации, сниженный клонированный потенциал, aberrantную дифференциацию, экспрессию T-клеток, продукцию TNF- α . Исследования продемонстрировали, что в иммуносупрессивные свойства ПАА, следовательно, это свидетельствует о роли ПАА у взрослых пациентов и в развитии тяжелой ПАА.

Ускорение гемопоэтического пролиферативного цикла и функции (репарационный эффект) костного мозга (МКБ) пациентам с ПАА указывает на способность микроокружения костного мозга стимулировать гемопоэз. Все вышеизложенное позволяет считать ИСТ как потенциальный фактор иммунотерапии в комплексной иммунотерапии для пациентов с ПАА. ИСТ.

Исследованиями последних лет установлено, что МСК *in vitro* и *in vivo* модулируют иммунный ответ путем взаимодействия с широким спектром иммунных клеток, включая Т-лимфоциты, В-лимфоциты, естественные киллерные (NK) клетки и дендритные клетки [25]. МСК действуют как ингибиторы пролиферации Т-лимфоцитов, в частности таких субпопуляций как CD4+ хелперы и CD8+ цитотоксические лимфоциты, блокируя G0–G1 фазы клеточного цикла, а также супрессируют их функциональную активность, в частности, опосредованный лизис [15]. Предполагается, что иммуномодулирующий эффект МСК проявляется как локальной секрецией факторов, которые супрессируют пролиферацию CD8+ лимфоцитов, находящихся в близости от МСК, так и индукцией системного ответа, что выражается в изменении соотношения Th1/Th2 в сторону противовоспалительного Th2 профиля, или генерацией Tregs лимфоцитов. Этот феномен МСК может быть использован для лечения пациентов с АА, у которых по результатам исследований Т-клеточный иммунный ответ 1-го типа ассоциируется с тяжестью заболевания [15]. Иммуносупрессивные свойства МСК напрямую связаны с концентрацией в организме провоспалительных цитокинов – IFN γ , TNF α , IL-1 α и IL-1 β [26].

Поскольку МСК и их потомство являются одними из основных компонентов стромы костного мозга, разумно предположить, что у пациентов с ПАА МСК могут быть частично дефектными и вовлеченными в различные патогенетические механизмы. Гемопоэтическая поддерживающая способность МСК с точки зрения производства гемопоэтических факторов роста или ингибиторов или генерации внеклеточного матрикса также возможно нарушается. Кроме того, иммунные функции МСК могут быть deregулированы, что способствует развитию или сохранению проявлений ПАА. Но в настоящее время в литературе нет однозначного мнения на роль МСК в развитии ПАА. Так, в некоторых исследованиях показано, что МСК костного мозга у пациентов с аплазией содержат внутренние и/или вторичные дефекты, включая слабую пролиферацию, сниженный клоногенный потенциал, повышенный апоптоз, aberrантную дифференцировку и неадекватное подавление активации Т-клеток, продукцию TNF- и IFN- γ *in vitro* [27, 28]. Другие исследования продемонстрировали нормальные иммунофенотипические и иммуносупрессивные свойства МСК у пациентов с ПАА [1, 29]. Возможно, это свидетельствует о различиях в патогенетических механизмах ПАА у взрослых пациентов и у детей и/или между тяжелой ПАА и сверхтяжелой ПАА.

Ускорение гемопоэтического приживления и улучшение стромальной функции (репарационный эффект) после котрансплантации аллогенной МСК пациентам с ПАА указывает на потенциальную немаловажную роль микроокружения костного мозга в патогенезе АА [30, 31].

Все вышеизложенное позволяет рассматривать трансплантацию МСК как потенциальный фактор иммуносупрессии и адъювантной клеточной иммунотерапии для пациентов с ПАА, не отвечающих на стандартную ИСТ.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Bueno C., Roldan M., Anguita E., Romero-Moya D., Martín-Antonio B. (2014) Bone marrow mesenchymal stem cells from patients with aplastic anemia maintain functional and immune properties and do not contribute to the pathogenesis of the disease. *Haematologica*, vol. 99, pp. 1168–1175.
2. Young N.S., Kaufman D.W. (2008) The Epidemiology of Acquired Aplastic Anemia. *Haematologica*, vol. 93, pp. 489–492.
3. Heimpel H. (2000) Aplastic anemia before bone marrow transplantation and antilymphocyte globulin. *Acta Haematol.*, vol. 103, pp. 11–15.
4. Scheinberg P., Young N.S. (2012) How I treat acquired aplastic anemia. *Blood*, vol. 120, pp. 1185–1196.
5. Dufour C., Pilon M., Socié G. (2015) Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant. *Br J Haematol.*, vol. 169, pp. 565–573.
6. Maury S., Bacigalupo A., Anderlini P. (2009) Improved outcome of patients older than 30 years receiving HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia using fludarabine-based conditioning: a comparison with conventional conditioning regimen. *Haematologica*, vol. 94, pp. 1312–1315.
7. Sakaguchi H., Nishio N., Hama A. (2014) Peripheral blood lymphocyte telomere length as a predictor of response to immunosuppressive therapy in childhood aplastic anemia. *Haematologica*, vol. 99, pp. 1312–1316.
8. Mathé G., Amiel J., Schwarzenberg L., Choay J. (1970) Bone Marrow Graft in Man after Conditioning by Antilymphocytic Serum. *Br Med J.*, vol. 2(5702), pp. 131–136.
9. Giannakoulas N., Karakantza M., Theodorou G. (2004) Clinical relevance of balance between type 1 and type 2 immune responses of lymphocyte subpopulations in aplastic anaemia patients. *Br J Haematol.*, vol. 124, pp. 97–105.
10. Kordasti S., Marsh J., Al-Khan S. (2012) Functional characterization of CD4+ T cells in aplastic anemia. *Blood*, vol. 119, pp. 2033–2043.
11. Zeng W., Maciejewski J., Chen G. (2001) Limited heterogeneity of T cell receptor BV usage in aplastic anemia. *J Clin Invest.*, vol. 108, pp. 765–773.
12. Sutton K., Shereck E., Nemecek E. (2013) Immune markers of disease severity and treatment response in pediatric acquired aplastic anemia. *Pediatr Blood Cancer*, vol. 60, pp. 455–460.
13. Solomou E., Keyvanfar K., Young N. (2006) T-bet, a Th1 transcription factor, is up-regulated in T cells from patients with aplastic anemia. *Blood*, vol. 107, pp. 3983–3991.
14. Uccelli A., Moretta L., Pistoia V. (2008) Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol.*, vol. 8, pp. 726–736.
15. Sarmadi V., Tong C., Vidyadaran S. (2010) Mesenchymal stem cells inhibit proliferation of lymphoid origin haematopoietic tumour cells by inducing cell cycle arrest. *Med J Malaysia*, vol. 65, pp. 209–214.
16. Sloan E., Kim S., Maciejewski J.P. (2002) Intracellular interferon-gamma in circulating and marrow T-cells detected by flow cytometry and the response to immunosuppressive therapy in patients with aplastic anemia. *Blood*, vol. 100, pp. 1185–1191.
17. Dufour C., Corcione A., Svahn J. (2001) Interferon gamma and tumour necrosis factor alpha are overexpressed in bone marrow T lymphocytes from paediatric patients with aplastic anaemia. *Br J Haematol.*, vol. 115, pp. 1023–1031.
18. Saracco P., Quarello P., Iori A. (2008) Cyclosporin A response and dependence in children with acquired aplastic anaemia: a multicenter retrospective study with long-term observation follow-up. *Br J Haematol.*, vol. 140, pp. 197–205.
19. Garcia-Castro J., Trigueros C., Madrenas J., Perez-Simon J., Rodriguez R., Menendez P. (2008) Mesenchymal stem cells and their use as cell replacement therapy and disease modelling tool. *Cell Mol Med.*, vol. 12(6B), pp. 2552–2565.
20. Walenda T., Bork S., Horn P., Weinmayer A. (2007) Mesenchymal stem cell proliferation and maintenance. *Stem Cells*, vol. 25, pp. 337–350.
21. Seshi B., Kumar S., Sellers D. (2007) Mesenchymal stem cells: a review of their specific for multiple mesenchymal stem cell differentiation. *Stem Cells*, vol. 25, pp. 103–110.
22. Zhang Y., Chai C., Jiang X., Teoh C.H. (2007) Mesenchymal stem cells with human mesenchymal stem cell properties. *Stem Cells*, vol. 25, pp. 103–110.
23. Lazarus H., Koc O., Devine S.J. (2007) Expanded mesenchymal stem cells for the treatment of patients. *Biology of Blood Marrow Transplantation*, vol. 13, pp. 103–110.
24. Wareiko U., Isaikina Y., Savva N., et al. (2007) Stvolovih kletok na vasstanovleniye postraznogo protiv hoziaina" posle allogennoi transplantatsii. *Immunologii v pediatrii*, vol. 12, pp. 103–110.
25. Wareiko U., Isaikina Y., Savva N., et al. (2003) HLA expression and immunoregulatory properties of fetal mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, vol. 21, pp. 103–110.
26. Krampera M., Cosmi L., Angelini R. (2007) Activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Biology of Blood Marrow Transplantation*, vol. 13, pp. 103–110.
27. Chao Y., Peng C., Harn H. (2010) Potent immunosuppressive activity of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord. *Stem Cells*, vol. 28, pp. 715–723.
28. Lu S., Yang S. (2012) Impaired function of mesenchymal stem cells on CD4(+) T cells in aplastic anemia. *Blood*, vol. 120, pp. 1185–1196.
29. Yu Y., Takahashi Y., Yoshimi A. (2007) T cell receptor expression is not decreased in children with aplastic anemia. *Blood*, vol. 110, pp. 103–110.
30. Fouillard L., Bensidhoum M., Bori M. (2007) Mesenchymal stem cells in the bone marrow of a patient with acute leukemia. *Leukemia*, vol. 17, pp. 474–476.
31. Wang H., Yan H., Wang Z., Zhu Y. (2007) Mesenchymal and hematopoietic stem cells. *Stem Cells*, vol. 25, pp. 103–110.

Manuscript Received: 03.08.2017
 Manuscript Contacts: druglova@mail.ru

21. Walenda T, Bork S, Horn P, Wein F. (2010) Co-culture with mesenchymal stromal cells increases proliferation and maintenance of haematopoietic progenitor cells. *J Cell Mol Med.*, vol. 14, pp. 337–350.
22. Seshi, B., Kumar S., Sellers D. (2000) Human bone marrow stromal cell: coexpression of markers specific for multiple mesenchymal cell lineages. *Blood Cells Mol. Dis.*, vol. 26, pp. 234–246.
23. Zhang Y., Chai C., Jiang X., Teoh S., Leong K. (2006) Co-culture of umbilical cord blood CD34+ cells with human mesenchymal stem cells. *Tissue Eng.*, vol. 12, pp. 2161–2170.
24. Lazarus H., Koc O., Devine S.M. (2005) Cotransplantation of HLA-identical sibling culture-expanded mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in hematologic malignancy patients. *Biology of Blood Marrow Transplantation*, vol. 11, pp. 389–398.
25. Mareiko U., Isaikina Y., Savva N., Aleinikova O. (2013) Vliyanie kotransplantatsii mezenchimalnih stvolovih kletok na vosstanovlenie hemopoeza i chastotu razvitiya ostroi reakcii "transplantat protiv hoziaina" posle allogennoi transplantatsii hemopoeticheskikh stvolovih kletok [The effect of transplantation of mesenchymal stem cells to restore hematopoiesis And the incidence of acute "graft versus host" after allogeneic hematopoietic stem cell]. *Voprosi gematologii, onkologii i immunologii v pediatrii*, vol. 12, pp. 13–18. Le Blanc K., Gotherstrom C., Tammik C, Ringden O. (2003) HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated adult and fetal mesenchymal stem cells. *Bone Marrow Transplantation*, vol. 31, pp. 244–245.
26. Krampera M., Cosmi L., Angeli R. (2006) Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, vol. 24, pp. 386–398.
27. Chao Y., Peng C., Harn H. (2010) Poor potential of proliferation and differentiation in bone marrow mesenchymal stem cells derived from children with severe aplastic anemia. *Ann Hematol.*, vol. 89, pp.715–723.
28. Li J., Lu S., Yang S. (2012) Impaired immunomodulatory ability of bone marrow mesenchymal stem cells on CD4(+) T cells in aplastic anemia. *Results Immunol.*, vol. 2, pp. 142–147.
29. Xu Y., Takahashi Y., Yoshimi A. (2009) Immunosuppressive activity of mesenchymal stem cells is not decreased in children with aplastic anemia. *Int J Hematol.*, vol. 89, pp. 126–127.
30. Fouillard L., Bensidhoum M., Bories D. (2003) Engraftment of allogeneic mesenchymal stem cells in the bone marrow of a patient with severe idiopathic aplastic anemia improves stroma. *Leukemia*, vol. 17, pp. 474–476.
31. Wang H., Yan H., Wang Z., Zhu L., Liu J., Guo Z. (2012) Cotransplantation of allogeneic mesenchymal and hematopoietic stem cells in children with aplastic anemia. *Pediatrics*, vol. 129(6), pp. 1612–1625.

Получила/Received: 03.08.2017

Контакты/Contacts: druglova@mail.ru