

DOI:10.35401/2500-0268-2020-18-2-69-78

А.И. Стукань^{1,2}, И.В. Гилевич^{2,3*}, В.А. Порханов^{2,3}, В.Н. Бодня^{2,3}

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ПОРАЖЕНИИ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОМ С SARS-COV-2

¹ ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Краснодар, Россия³ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

✉ * И.В. Гилевич, ГБУЗ НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, 350029, Краснодар, ул. Российская, 140, e-mail: giliv@list.ru

Поступила в редакцию 11 мая 2020 г. Исправлена 13 мая 2020 г. Принята к печати 15 мая 2020 г.

Острое респираторное заболевание COVID-19, вызванное коронавирусом SARS-CoV-2, у большинства пациентов протекает в легкой форме. Тем не менее для части больных пневмония и острый респираторный дистресс-синдром представляют серьезную угрозу ввиду отсутствия эффективных этиотропных препаратов и адекватной патогенетической терапии. Предположительно, SARS-CoV-2 приводит к отложенному варианту активации интерферона I типа и потере контроля над репликацией вируса на ранних этапах инфекционного заболевания, при этом необходимо контролировать специфический CD8+T-клеточный ответ во избежание развития легочной патологии. Эти данные целесообразно учитывать при разработке стратегий терапии COVID-19. Одним из возможных методов лечения тяжелых форм заболевания может быть применение клеточных технологий, в частности мезенхимальных стволовых клеток, за счет хоминг-эффекта, противовоспалительного и антифибротического воздействия. Выявлено, что при вирусной инфекции, в том числе COVID-19, под воздействием интерферона мезенхимальные стволовые клетки могут синтезировать медиаторы противовирусной защиты, вызывая резистентность к вирусам. Таким образом, мезенхимальные стволовые клетки способны обеспечивать комплексную противовоспалительную защиту, что ведет к клиническому улучшению состояния пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, цитокиновый шторм, клеточная терапия, мезенхимальные стволовые клетки.**Цитировать:** Стукань А.И., Гилевич И.В., Порханов В.А., Бодня В.Н. Патогенетические предпосылки использования клеточных технологий при поражении легких, ассоциированном с SARS CoV-2. *Инновационная медицина Кубани*. 2020;18(2):69–78. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-69-78**Anastasia I. Stukan^{1,2}, Irina V. Gilevich^{2,3*}, Vladimir A. Porhanov^{2,3}, Vadim N. Bodnya^{2,3}**

PATHOGENETIC RATIONALE FOR THE USE OF CELL THERAPY IN LUNG INJURY ASSOCIATED WITH SARS-COV-2

¹ Clinical Oncology Center #1, Krasnodar, Russia² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia³ Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, Krasnodar, Russia

✉ * Irina V. Gilevich, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1, 140, Rossiyskaya str., Krasnodar, 350029, e-mail: giliv@list.ru

Received 11 May 2020. Received in revised form 13 May 2020. Accepted 15 May 2020.

Acute respiratory disease COVID-19 caused by the SARS-CoV-2 coronavirus demonstrate weak clinical manifestation in most patients. However, pneumonia and acute respiratory distress syndrome in some cases may cause serious problems due to the lack of effective etiologic and pathogenetic therapy. Presumably, SARS-CoV-2 leads to the delayed type I interferon activation and loss of control over virus replication in the early stages of infection, which is why the adaptive CD8+T-cell response must be controlled to avoid the development of pulmonary pathology. These data should be taken into account when developing strategies for COVID-19 therapy. Mesenchymal stem cells therapy serves as possible treatment opportunity for severe forms of the disease due to their homing, pronounced anti-inflammatory and antifibrotic properties. It was found that in viral infections, including COVID-19, mesenchymal stem cells can synthesize antiviral defense mediators under the influence of interferon causing resistance to viruses. Thus, mesenchymal stem cells are able to provide comprehensive anti-inflammatory protection, which leads to clinical improvement in patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, cytokine storm, cell therapy, mesenchymal stem cells.**Cite this article as:** Stukan A.I., Gilevich I.V., Porhanov V.A., Bodnya V.N. Pathogenetic rationale for the use of cell therapy in lung injury associated with SARS-CoV-2. *Innovative Medicine of Kuban*. 2020;18(2):69–78. doi:10.35401/2500-0268-2020-18-2-69-78

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусного заболевания *coronavirus disease 2019 (COVID-19)*, вызванная РНК-содержащим коронавирусом – *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*, быстро и непрерывно распространяется по всему миру [1]. У большинства пациентов вирус вызывает острое респираторное заболевание в легкой форме, в основном проявляясь в виде лихорадки (82%) и кашля (81%). Тяжелая пневмония и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) регистрируются примерно в 14% случаев, а общая смертность составляет около 2% [2]. Что характерно, эти цифры меняются по мере развития пандемии. Прослеживаются значительные отличия в эпидемиологии в зависимости от страны, где выявляются случаи заболевания. Все больше данных указывают на наличие вирус-индуцированного «цитокинового шторма» в организме, что является причиной тяжелого течения заболевания и потребности больных в искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

В настоящее время подходы к лечению COVID-19 включают стандартную поддерживающую терапию и лечение сопутствующих инфекций. Этиотропные и патогенетические препараты находятся в стадии клинических исследований, где изучаются их безопасность и эффективность [3, 4]. Основные задачи, которые необходимо решить в условиях пандемии COVID-19, заключаются в снижении уровня заражения, а также показателей летальности. Большинство усилий направлено на уменьшение распространения вируса, разработку вакцин и этиотропных препаратов. Тем не менее сохраняется потребность в проведении клинических исследований стратегий лечения тяжелобольных пациентов с COVID-19 [5].

Доступные методы терапии, в том числе неспецифические противовирусные препараты, антибиотики для лечения вторичных бактериальных инфекций и сепсиса, а также кортикостероиды, применяемые для уменьшения воспалительной реакции, не показывают эффективности при тяжелом течении заболевания. Одним из возможных объяснений могут быть выявленные изменения биологически активных веществ, так называемый «цитокиновый шторм». Во многих исследованиях показано, что более чем 80% пациентов имеют лимфопению и более половины пациентов, находящихся в условиях реанимационного отделения, характеризуются высоким уровнем гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста (*granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF*) и фактора некроза опухоли альфа (*tumor necrosis factor alpha, TNF- α*), которые инициируют «цитокиновый шторм» [6]. Вирус-индуцированное высвобождение цитокинов: интерлейкинов (*interleukin, IL*) IL-2, IL-6, IL-7, G-CSF, хемокинов (*chemokine, CXCL*)

CXCL10, макрофагального воспалительного белка-1 α (*macrophage inflammatory protein 1 α , MIP1 α*), моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (*monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1*) и TNF- α – вызывает отек легких, препятствуя газообмену [7]. Возникает ОРДС, острое повреждение миокарда, присоединение вторичной инфекции, нарушение гемостаза, что приводит к летальному исходу.

Недавно опубликованы первые комплексные клинические данные о факторах риска, увеличивающих летальность при COVID-19. Предполагается, что внутрибольничная смертность связана с возрастом больных и увеличивается в старшей возрастной группе пациентов. Также содержание IL-6, возможно, является значимым предиктором тяжелого течения. Коэффициент летальности в клинической практике для COVID-19 остается неизвестным, пока достоверно не определено число инфицированных. ВОЗ оценивает его в 0,3–1%, и это выше, чем при гриппе А (0,1%) [8].

Таким образом, существует потребность в углублении представлений о патогенетических и иммунологических особенностях COVID-19. Это приведет к внедрению адекватных стратегий терапии и маркеров различного течения заболевания в клиническую практику. Прогнозирование течения заболевания с учетом особенностей иммунологического ответа конкретного пациента позволит персонализировать возможности профилактики и лечения COVID-19.

МОДЕЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА ПРИ SARS И MERS

В настоящее время данные об иммунном ответе организма при инфицировании SARS-CoV-2 ограничены, что вызывает сложности при разработке новых терапевтических стратегий. Тем не менее выявлен ряд патогенетических особенностей SARS-CoV-2, которые возможно использовать как точки приложения для лечения COVID-19.

Выявлено, что белок ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2) является ключевым рецептором клеток, способствующим инфицированию SARS-CoV-2, а сериновая трансмембранная протеаза, серин-2 (*transmembrane protease, serine 2, TMPRSS2*), необходима для прикрепления S-протеина вируса. АПФ2 широко экспрессирован на альвеолоцитах II типа и эндотелиоцитах капилляров легких [7, 9], а также на эпителиальных клетках других органов. Установлено, что SARS-Co-V инфицирует макрофаги и Т-клетки, что является ключевым звеном патогенеза заболевания [10].

Как известно, врожденный противовирусный иммунный ответ базируется на выработке интерферона (ИФН) I типа, что приводит к контролю вирусной репликации и реализации эффективного иммунного ответа. Инфицирование вирусом ведет к активации

сигнального каскада транскрипционного фактора NF- κ B (nuclear factor κ B) и регуляторного фактора IRF3 (interferon regulatory factor 3), что индуцирует экспрессию ИФН I типа и других провоспалительных цитокинов. Через сигнальный путь IFNAR (interferon α/β receptor) ИФН I типа активирует JAK-STAT путь (Janus kinase; signal transducer and activator of transcription), что приводит к фосфорилированию STAT1 и инициирует транскрипцию генов, стимулированных ИФН [10]. Успешная активация ответа, опосредованного ИФН I типа, должна приводить к супрессии вирусной репликации и предотвращению его диссеминации на ранней стадии инфицирования. Однако установлено, что коронавирусы SARS-CoV и MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome) подавляют активацию ИФН I типа [11, 12] либо за счет ингибирования ядерной транслокации IRF3 [13], либо препятствуя фосфорилированию STAT1 [11].

На основании сравнения геномных последовательностей установлено, что SARS-CoV-2 генетически совпадает с SARS-CoV или MERS-CoV на 79 и 50% соответственно [14]. Предполагается, что SARS-CoV-2 использует те же механизмы воздействия на иммунный ответ хозяина, особенно для ИФН I типа, с некоторыми дополнительными модификациями. При тяжелом течении инфекций, вызванных SARS-CoV или MERS-CoV, наблюдается увеличение концентрации нейтрофилов, моноцитарно-макрофагальной инфильтрации. На модели мышей, инфицированных SARS-CoV, показано, что нарушение регулирования ответа, индуцированного ИФН I типа, и воспалительная моноцитарно-макрофагальная инфильтрация легких являются главными причинами летальности [10, 12]. Несмотря на то что при инфицировании SARS-CoV или MERS-CoV отсроченная выработка ИФН I типа препятствует раннему контролю над репликацией вируса, его индукция в более поздние сроки ведет к привлечению нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. Избыточное количество иммунных клеток приводит к последствиям, которые реализуются в поражении легких, включая пневмонию и ОРДС. В случае инфицирования SARS-CoV-2 предполагается похожее течение с разницей в выраженности иммунной реакции. Интересно, что трансмиссия вируса может происходить даже при бессимптомном течении заболевания и свидетельствует об отсроченном раннем ответе. При похожих изменениях в количестве нейтрофилов и лимфоцитов при COVID-19 коронавирус SARS-CoV-2, возможно, также приводит к отсроченному варианту активации ИФН I типа и потере контроля над репликацией вируса на ранних этапах инфекции [15]. Таким образом, врожденный иммунный ответ является серьезным фактором, определяющим клиническое течение болезни, и может быть мишенью лекарственной терапии.

При вирусном инфицировании для формирования специфического иммунного ответа CD4⁺ Т-клетки играют ключевую роль. Цитокиновое микроокружение, созданное антиген-презентирующими клетками, определяет направление Т-клеточного ответа. Th1-клетки продуцируют ИФН, IL-2, TNF- α , TNF- β , IL-12, активируют цитотоксические CD8⁺ Т-клетки, которые непосредственно уничтожают инфицированные клетки.

Гуморальный иммунный ответ, особенно продукция нейтрализующих антител, имеет протективное значение, уменьшая выраженность инфекционного процесса в поздних фазах и препятствуя повторному заражению [10, 16]. Отмечено, что для коронавирусных инфекций SARS-CoV и MERS-CoV отсроченное или замедленное образование антител сопряжено с тяжелым течением [16, 17]. Данные по SARS-CoV-2 свидетельствуют об обнаружении специфических антител IgM к 9-му дню и переключении на синтез IgG ко 2-й неделе заболевания. Однако неизвестно, коррелирует ли динамика нарастания и титр специфических антител с тяжестью заболевания.

В литературе представлены интересные данные об изменениях в транскриптоме хозяина, спровоцированные вирусной инфекцией SARS-CoV-2. Как указано ранее, инфицирование приводит к аберрантному клеточному метаболизму зараженного организма и запуску оптимального для репликации вируса иммунного ответа [15, 18]. В исследовании Yo Xiong и соавторов обнаружена экспрессия цитокинов CXCL1, CXCL2, CXCL6, CXCL8, CXCL10, CCL2, CCL3 и CCL4, существенно повышенных при COVID-19 в образцах бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) в сравнении с контрольной группой здоровых людей [7]. Также наблюдалась повышенная транскрипция соответствующих хемокиновых рецепторов, что говорило об активации этих воспалительных сигналов. В легких у больных COVID-19 выявлен высокий уровень хемоаттрактантов макрофагов CXCL10 и CCL2, как и хемоаттрактантов нейтрофилов CXCL2 и CXCL8, что приводило к миграции этих иммунокомпетентных клеток в очаг инфекции с мононуклеарной инфильтрацией. Было показано, что уровень провоспалительного цитокина IL-6, участвующего в дифференцировке В-клеток и продукции антител у больных с SARS-CoV-2, повышен. Тем не менее транскрипционные уровни IL-6 изменялись незначительно в мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК), что свидетельствует о выработке IL-6 эпителиальными клетками легких. Также выявлены низкие уровни экспрессии рецепторов к IL-6 в БАЛЖ у больных COVID-19 в сравнении со здоровыми людьми при отсутствии значимых различий в МКПК. Таким образом, вероятно, сигнальный путь IL-6/IL-6R в клетках БАЛЖ

и МКПК не вовлечен в патофизиологию заболевания COVID-19 и необходимы углубленные клинические исследования для обоснования назначения анти-IL-6-антител [7].

СТРАТЕГИИ КЛЕТочНОЙ ТЕРАПИИ COVID-19

С учетом патогенетических особенностей течения коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 клеточные технологии на сегодняшний день приобретают важное значение и активно изучаются в лечении тяжелых форм COVID-19. Исследуются различные клеточные источники, дозы препаратов, анализируются целевые группы пациентов. Для формирования рационального подхода к использованию клеточных технологий с целью достижения максимальной терапевтической пользы, безусловно, важны результаты доклинических исследований.

Во всем мире наблюдается рост числа клинических исследований, направленных на изучение клеточной терапии, в основном с участием мезенхимальных стволовых клеток (МСК), рассматривается использование кондиционированных сред МСК или внеклеточных везикул (ВВ), а также некоторых других типов клеток. Аутологичные мезенхимальные стволовые клетки костного мозга (МСК-КМ), одобренные регуляторными органами в США, широко используются в лечении костно-мышечных патологий. Многочисленные исследования установили их безопасность и эффективность. Другими источниками стволовых клеток для клинических исследований могут выступать стволовые клетки, полученные из жировой ткани (МСК-ЖТ), пупочного канатика (МСК-ПК) и амниотической жидкости [19].

Экспериментальные исследования выявили, что МСК обладают огромным терапевтическим потенциалом при различных заболеваниях, включая инфаркт миокарда [20], острое повреждение легких, ОРДС, печеночную недостаточность, отторжение сердечного аллотрансплантата [21], реакции трансплантата против хозяина. Миграция МСК в место повреждения после внутривенного введения была подтверждена на модели церебральной ишемии головного мозга.

Последние доклинические данные, полученные на моделях респираторных вирусных инфекций, и текущие клинические исследования по применению МСК у пациентов с COVID-19 выявили потенциальную категорию больных, в лечении которых возможно применить клеточную терапию [19].

Преимущество использования МСК базируется на нескольких аспектах: наличие хоминг-эффекта к поврежденным тканям, противовоспалительное и антифибротическое воздействие, значительный пролиферативный потенциал, способность к дифференцировке в тканеспецифичные клетки, низкая иммуногенность [22–25].

Свойства МСК к миграции и хомингу без опухолевой стимуляции были показаны несколькими группами и на разных моделях болезней [26]. Считается, что при движении эти клетки используют хемокиновые рецепторы для миграции и роллинга по кровеносному руслу, экспрессируют адгезивные молекулы, такие как молекулы адгезии сосудистого эндотелия (vascular cell adhesion molecule, VCAM), межклеточные молекулы адгезии (intercellular adhesion molecule, ICAM), интегрин для прикрепления к эндотелиоцитам. Внутри ткани они движутся, расщепляя внеклеточный матрикс матриксными металлопротеиназами [27].

Показано, что участие МСК в восстановлении тканей *in vivo* обусловлено тропизмом данных клеток к месту повреждения. Стволовые клетки затем могут дифференцироваться в тканеспецифичные клетки. В последние годы установлено, что в самом месте повреждения легочной ткани МСК-КМ создают специфическое микроокружение за счет паракринных влияний, действуя на различные клеточные структуры легких (эпителиальные и эндотелиальные клетки, фибробласты) путем выделения противовоспалительных, провосстановительных и иммуномодулирующих биологически активных веществ [28]. Вещества, выделенные из МСК, ингибируют апоптоз и могут вызвать мобилизацию эндогенных стволовых или прогениторных клеток [22–24].

В настоящее время известно, что МСК оказывают значительное противовоспалительное и иммуномодулирующее действие почти на все клетки иммунной системы с помощью различных механизмов, в частности секреции цитокинов и хемокинов, таких как IL-10, IL-6, трансформирующий бета-фактор роста (TGF- β), простагландин E2 (PGE2), оксид азота (iNO), индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO), за счет чего могут уменьшать локальное иммунологическое повреждение, стимулировать пролиферацию эпителиальных клеток легкого и восстанавливать эпителиально-мезенхимальный переход в легочной ткани [29].

В многочисленных исследованиях на животных показано, что МСК выделяют проангиогенные факторы, например моноцитарный хемоаттрактантный белок-3 (MCP-3), SDF-1 (stromal cell-derived factor 1), TGF- β 1, фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor, PDGF) и фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF). Это создает протективное микроокружение для восстановления клеток организма, защищает от разрушения и восстанавливает поврежденные структуры тканей [29].

Установлено, что биологически активные вещества по-разному оказывают влияние на клеточные процессы, в том числе и на МСК, в зависимости от

их принадлежности, создавая необходимое микроокружение для движения клеток, их пролиферации и дифференцировки [25]. На экспериментальной модели повреждения легких, индуцированного облучением и введением эластазы, было показано наличие хоминга МСК в легочную ткань. Предполагается, что локальная продукция хоминг-факторов в легких способствует привлечению клеток из костного мозга в поврежденную легочную ткань, что оказывает влияние на течение воспалительной реакции [26].

По литературным данным, секреция широкого спектра факторов роста и противовоспалительных белков мезенхимальными стволовыми клетками может быть изменена в ответ на воспалительные молекулы, не только на IL-2, но и другие, такие как IL-1, TNF- α и ИФН- γ , тем самым обеспечивая комплексную сигнализацию для многих воспалительных клеток, включая Т-клетки, натуральные киллеры, В-клетки, моноциты, макрофаги и дендритные клетки [30, 31].

После системного введения большинство МСК обнаруживаются в легочных сосудах, однако механизм их взаимодействия с капиллярными эндотелиальными клетками еще предстоит выяснить. Изучение кинетики меченых МСК показывает, что большинство из них выводятся в течение 24–48 часов, хотя в поврежденных или воспаленных легких может наблюдаться более длительное их персистирование. При нахождении в легких МСК способны выделять большое количество растворимых биологических веществ, антимикробные пептиды, ангиогенные факторы роста и внеклеточные везикулы. Также возможна прямая передача от клетки в клетку, в частности обмен митохондриями между МСК и респираторными эпителиоцитами, иммунными клетками [32].

Таким образом, терапевтический эффект МСК при COVID-19 можно обосновать их свойствами, и прежде всего иммуномодулирующей функцией, что было показано авторами одного из исследований [19]. МСК обладают устойчивостью к воздействию вируса. Один из патогенетических механизмов связан с тем, что стволовые клетки не имеют АПФ2 и, следовательно, не могут быть инфицированы SARS-CoV-2. Установлено также, что культуры МСК, как правило, более устойчивы к вирусной инфекции по сравнению с их дифференцированными линиями [19]. Кроме того, гены МСК, активированные интерфероном, включают в себя широкий спектр генов, среди которых члены семейства IFITM (interferon-inducible transmembrane proteins) уникальны тем, что предотвращают заражение до того, как вирус сможет пересечь липидный бислой клетки [32].

Наиболее перспективными в лечении больных COVID-19 являются МСК, выделенные из пупочного канатика. С учетом того, что коронавирус вызывает системный инфекционный процесс, существует необ-

ходимость в получении миллионов МСК для достижения клинической эффективности, что обеспечивается применением МСК-ПК. Кроме этого, МСК-ПК могут быть получены неинвазивным путем и, в отличие от МСК-КМ и МСК-ЖТ, демонстрируют экспрессию профиля генов, близкую к эмбриональным стволовым клеткам, но не обладают опухоленными свойствами. Несмотря на то что клетки аллогенные, они не вызывают иммунных реакций ввиду слабой экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) I класса. Предполагается, что именно внутривенное введение МСК является наиболее приемлемым в лечении инфекционного процесса [19].

МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ПРИ ФИБРОЗЕ ЛЕГКИХ КАК ИТОГЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Роль клеточной терапии МСК также может быть рассмотрена с позиций влияния на развитие и прогрессирование легочного фиброза.

Фиброз легочной ткани определяется как ускоренное накопление факторов внеклеточного матрикса, которое предотвращает регенерацию тканей. Текущие клинические стратегии обычно имеют плохие результаты с точки зрения эффективности и побочных эффектов [33].

По данным биопсии легких больных COVID-19 было показано наличие фиброза на фоне умеренного воспаления легочной ткани [7]. Постоянное повреждение и неоптимальное восстановление альвеолярных эпителиальных клеток нарушает нормальное взаимодействие эпителия с фибробластами и способствует развитию фибротического процесса. Выявлено, что SARS-CoV-2 индуцирует выработку противовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF- β . TGF- β регулирует клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и иммунный ответ, являясь ключевым профибротическим фактором. К тому же сигнальный путь TGF- β может быть изменен при вирусной инфекции, блокируя клеточный апоптоз, вызывая пролиферацию фибробластов и дифференцировку в миофибробласты, что приводит к легочному фиброзу [7].

Учитывая иммуномодулирующие и трофические свойства МСК, они могут быть рассмотрены как кандидаты для лечения фиброза. Доклинические исследования показывают их эффективность в различных моделях фиброза [33]. В то время как антифибротические эффекты МСК, вероятно, перекрываются с их противовоспалительными и ангиогенными свойствами, специфические механизмы остаются плохо изученными. Тем не менее всесторонний обзор В. Usunier и соавторов предполагает, что их механизм воздействия, по-видимому, обусловлен следующими

свойствами МСК: 1) иммуномодуляция; 2) ингибирование TGF- β -опосредованного эпителиально-мезенхимального перехода; 3) ингибирование окислительного стресса и 4) ремоделирование внеклеточного матрикса [34]. На мышинной модели повреждения легких, вызванного блеомицином, показано, что системное введение МСК ослабляет фиброз [35]. Это было достигнуто с помощью МСК-опосредованной секреции антагониста рецептора IL-1, что уменьшало инфильтрацию лимфоцитов и нейтрофилов и выработку ими воспалительных и фиброзных медиаторов, таких как IL-1 и TNF- α . Используя ту же модель, сообщено, что МСК обладают способностью ингибировать фиброз за счет действия секретируемого белка станиокальцина-1 (STC-1) [36]. Авторы продемонстрировали, что STC-1 действовал несколькими путями, уменьшая секрецию коллагена фибробластами, выработку TGF- β эндотелиальными клетками, а также облегчая окислительный стресс путем разобщения митохондриального дыхания.

Следует отметить, что время назначения МСК весьма критично для изучения варианта влияния на развитие легочного фиброза. Наилучший эффект на замедление развития легочного фиброза может быть обеспечен при назначении МСК в ранней фазе воспаления. В более позднюю фазу в присутствии провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и IL-23 МСК приобретают способность ингибировать пролиферацию аллогенных Т-клеток и секретируют высокие уровни TGF- β и низкие уровни IL-4 [37]. Способность МСК секретировать TGF- β , ключевой профибротический белок, была показана на модели блеомицин-индуцированного фиброза легких при назначении в позднюю фибротическую фазу. Этот результат прямо противоположен антифибротическому эффекту стволовых клеток, который может быть реализован в ранней фазе воспаления [35].

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ МСК ПРИ ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ЛЕГКИХ

Ряд доклинических исследований предоставил убедительные доказательства эффективности терапии МСК при лечении многих заболеваний легких. Было показано, что применение клеточной терапии МСК улучшает параметры дыхательной системы, нарушенные при остром респираторном дистресс-синдроме [13], а также при бронхолегочной дисплазии, хронической обструктивной болезни легких, легочной гипертензии и идиопатическом легочном фиброзе [38].

Опубликованы данные об эффективности системного или эндотрахеального введения МСК в доклинических исследованиях на моделях острого

повреждения легких, индуцированного бактериями, эндотоксинами и иными факторами [39]. Модели включают грызунов и крупных животных (свиньи, овцы), а также легкие человека. Изучается широкий спектр подходов и стратегий относительно необходимой дозы и источников МСК.

Выявлено, что при внутривенном введении МСК животным, инфицированным вирусом H9N2, заметно снижается концентрация сывороточных и легочных хемокинов, ответственных за лейкоцитарную инфильтрацию в легких, в том числе гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-STF), MCP-1, MIP-1 α [40]. Увеличение уровня ИФН- γ , типичного для противовирусных иммунных реакций, вызывает активацию МСК и приводит к высвобождению противовоспалительных медиаторов.

Результаты доклинических исследований, проведенных на моделях вирусного повреждения легких, говорят об эффективности МСК-КМ и МСК-ПК в снижении частоты летальных исходов животных. Эти исследования ограничены использованием на моделях вирусов гриппа. При системном назначении протективные свойства МСК продемонстрированы при инфицировании респираторными вирусами грызунов и свиней. M.C.W. Chan и соавторы обнаружили, что *in vitro* МСК восстанавливали нарушенный механизм очищения от альвеолярной жидкости и поврежденную альвеолярную стенку, индуцированные вирусами гриппа H5N1 и H7N9 [41]. Их медиаторы активировали транспортные системы натрия и хлоридов. Системное введение мышам МСК-КМ в дозе 5×10^5 на 5-й день после инфицирования вирусом гриппа А (H5N1) возрастных (8–12-месячных) иммунокомпетентных мышей приводило к постепенному снижению смертности, уменьшало потерю веса, отек легких, содержание в БАЛЖ CD4+ Т-клеток и NK-клеток. При этом уменьшалось количество провоспалительных цитокинов и хемокинов без снижения титров противовирусных АТ. Особенностью этого исследования было то, что у молодых (6–8 недель) мышей не обнаружено влияния МСК на летальность и потерю веса. То есть системное назначение МСК может быть эффективным для пожилых пациентов с высоким риском развития тяжелой пневмонии, вызванной вирусом H5N1 [32].

Yan Li и коллеги изучили влияние низких доз (10^5 клеток) МСК-КМ на молодых иммунокомпетентных мышей при повреждении легких, вызванном вирусом птичьего гриппа (H9N2) [40]. Однократное внутривенное введение МСК на 3-й день после инфицирования привело к уменьшению смертности, отека легких, гистологических проявлений повреждения, к снижению концентрации в БАЛЖ хемокинов и цитокинов. Улучшился газообмен, снизился уровень противовос-

палительных медиаторов. Однако уменьшение вирусной нагрузки не отмечено при назначении МСК через 24 или 30 часов после развития инфекционного процесса. Различия между ранним и поздним назначением МСК обнаружены при анализе некоторых цитокинов в БАЛЖ и сывороточных воспалительных медиаторах. Только раннее назначение уменьшало содержание провоспалительных цитокинов, увеличивало уровни IL-10 в БАЛЖ и сыворотке крови. Как раннее, так и позднее назначение МСК приводило к уменьшению концентрации IL-6 и TNF- α в БАЛЖ и сыворотке [40].

Н. Loy и коллеги обнаружили, что МСК-ПК более эффективны, чем МСК-КМ, в отношении восстановления клиренса альвеолярной жидкости и проницаемости альвеолярной стенки на экспериментальной модели повреждения легких молодых иммунокомпетентных мышей вирусом гриппа А (H5N1). Эти эффекты были частично опосредованы через секрецию ангиопоэтина-1 (Ang-1) МСК и фактора роста гепатоцитов (HGF). Далее авторы сравнили назначение МСК-ПК и МСК-КМ (5×10^5 клеток на мышь на 5-й день после инфузии). Несмотря на отсутствие влияния на вирусную нагрузку и увеличения выживаемости, однократное назначение МСК-ПК уменьшило потерю веса, отек легких и воспаление [42].

Внеклеточные везикулы МСК продемонстрировали сравнимую эффективность в снижении воспалительной реакции и повреждения в ряде доклинических моделей легочного повреждения. М. Khatiri и коллеги выявили, что системное назначение ВВ, выделенных из МСК-КМ, было безопасным и уменьшало количество вируса, его репликацию в легких, снижало концентрацию провоспалительных цитокинов и хемокинов в БАЛЖ. Патогистологические изменения отмечались при назначении спустя 12 часов после инокуляции вируса в моделях повреждения легких, вызванных свиным (H3N2, H1N1) и птичьим (H9N5, H7N2) гриппом. Это свидетельствует о целесообразности системного применения ВВ как потенциальной бесклеточной технологии при повреждении легких респираторными вирусами [43].

На данный момент не существует доклинических данных по изучению эффективности МСК при коронавирусной инфекции ввиду отсутствия установленных моделей животных. Репликация SARS-CoV-2 выявлена у некоторых нечеловекообразных обезьян, а также у мышей после интраназального инфицирования. Однако модели оказались неудачными ввиду отсутствия клинических симптомов пневмонии [32]. У трансгенной мыши с человеческим АПФ2, инфицированной SARS-CoV-2, наблюдалась репликация вируса в легких с развитием интерстициальной пневмонии [44]. На этой модели могут быть протестированы терапевтические стратегии, в том числе клеточной те-

рапии COVID-19. В исследовании L. Вao и коллег на моделях нечеловекообразных обезьян, инфицированных SARS-CoV-2, все же выявлены аналогичные симптомы со сравнимым уровнем смертности, что может быть подходящей моделью для изучения репликации вируса и патологических изменений в поврежденном органе [45].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ COVID-19

На момент написания обзора на ClinicalTrials.gov (clinicaltrials.gov) и Chinese Clinical Trial Registry (www.chictr.org.cn) обнаружено 27 зарегистрированных клинических исследований по изучению терапевтического потенциала клеточных технологий у больных, инфицированных SARS-CoV-2. Всего в исследовании включено 1287 пациентов. В основном рассматриваются 3 стратегии клеточной терапии: МСК (17 исследований, 781 пациент), дериваты МСК (кондиционированные среды, ВВ; 4 исследования, 176 пациентов) и иные источники клеточных технологий (6 исследований, 330 пациентов). Основные характеристики исследований включают: 1) системное введение совместно или с последующей конвенциональной поддерживающей терапией при тяжелом или критическом течении инфекции SARS-CoV-2; 2) возраст – 18–80 лет, без разделения по возрастным группам; 3) наблюдение как минимум в течение 3 месяцев; 4) образцы клинического материала, полученные из БАЛЖ или периферической крови [46]. Что касается источников МСК, в 9 из 17 исследований используются МСК-ПК, в одном – МСК из менструальной крови и в 6 исследованиях источник не указан. Однако МСК-КМ не заявлены при проведении клинических исследований, несмотря на то, что большинство исследователей в доклинических фазах использовали именно их на моделях невирусных повреждений легких. Непонятно, использованы криоконсервированные или нативные культуры клеток [47]. Только 6 из 16 исследований описали режим дозирования МСК, из которых 4 коррелировали с весом пациента. Внутривенное дозирование колеблется от $0,4 \times 10^6$ до 42×10^6 клеток/кг. В сравнении, самая высокая доза МСК, указанная в литературе для клинических исследований при вирусном респираторном дистресс-синдроме, была равна дозе 10×10^6 клеток /кг (START trial) [48].

В 4 исследованиях используют кондиционированные среды МСК или ВВ из МСК. При этом в двух из них используют ингаляции ВВ из МСК, в одном указаны МСК-ЖТ, для которых нет доклинических исследований. В 6 исследованиях клеточной терапии используются другие типы клеток – мононуклеарные клетки из пупочного канатика (МНК-ПК); цитотоксические Т-клетки; дендритные клетки; натуральные

клетки; стволовые клетки пуповинной крови, или цитокин-индуцированные киллеры. При этом лишь в последнем исследовании описана доза и частота инъекций [10].

Недавние исследования в Китае ставили целью изучение эффективности МСК в лечении пневмонии при COVID-19 на основании их иммуномодулирующей и репаративной способности. Оба исследования выявили значительное уменьшение симптомов даже в случае тяжелого течения. В этих исследованиях не столько обоснована новая терапевтическая опция, сколько выявлены естественные механизмы, способные нивелировать проявления воспалительного компонента при пневмонии [49, 50].

В первом случае доложено о тяжелом течении COVID-19 у пациента на ИВЛ, при этом состояние ухудшалось, несмотря на интенсивную терапию, появились маркеры печеночной недостаточности. Пациент трехкратно получил аллогенные МСК-ПК в дозе 5×10^7 клеток в течение 3 дней. Через 4 дня после первой инфузии больной смог самостоятельно дышать и передвигаться. Все измеренные параметры, включая циркулирующие Т-клетки, вернулись к норме. Низкое содержание лимфоцитов было обусловлено их аккумулярованием в легочной ткани. Тяжелых побочных эффектов не наблюдалось [49].

Второе исследование было пилотным, его целью стало выявление эффективности МСК у 7 включенных в исследование больных с пневмонией, ассоциированной с COVID-19 [50]. При этом один больной был в критическом состоянии, 4 – в тяжелом, двое имели нетяжелое течение. До трансплантации у всех наблюдались температура, учащенное дыхание и низкая сатурация кислорода. МСК вводили внутривенно в дозе 1×10^6 клеток на 1 кг веса. Наблюдение в течение 14 дней после процедуры не выявило побочных эффектов, а через 2 дня у всех пациентов улучшилась функция дыхания, включая одного пациента в критическом состоянии, который на 10-й день был отключен от ИВЛ. После лечения содержание Т-лейкоцитов в периферической крови увеличилось с преобладанием CD4+ Т-клеток и дендритных клеток. Провоспалительные цитокины значительно снизились, а содержание IL-10 увеличилось [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, учитывая темпы распространения инфекции, отсутствие вакцины для предотвращения инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и эффективных способов лечения, очевидно, что необходимы разработки стратегий терапии тяжелого течения пневмонии при COVID-19 с целью снижения количества летальных исходов. Некоторые доклинические результаты и разрозненные данные клинических исследований описывают положительный эффект от назначения

клеточной терапии при COVID-19. Клеточная терапия патогенетически оправдана с учетом секреции значительного количества противовоспалительных цитокинов, уменьшения выраженности инфекционной воспалительной реакции и легочного фиброза. Новое направление биотерапии в лечении COVID-19 необходимо адекватно исследовать с определением оптимального источника препарата, режима введения, дозирования и формированием целевых групп пациентов для изучения маркеров эффективности терапии. Представленные результаты обзора показали, что клеточную терапию можно рассматривать не только как регенеративную технологию, но и с позиций противовирусной иммуномодулирующей терапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Del Rio C, Malani PN. 2019 Novel Coronavirus – Important Information for Clinicians. *JAMA*. 2020;323:1039–40. PMID: 32022836. doi:10.1001/jama.2020.1490
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507–13. PMID: 32007143. PMID: PMC135076. doi:10.1016/s0140-6736(20)30211-7
3. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11:222. PMID: 31924756. PMID: PMC6954302. doi:10.1038/s41467-019-13940-6
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020.28;395:1033–4. PMID: 32192578. doi:10.1016/s0140-6736(20)30628-0
5. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet*. 2020;395:931–4. PMID: 32164834. PMID: PMC7158572. doi:10.1016/s0140-6736(20)30567-5
6. Zhao RC. Stem cell-based therapy for coronavirus disease 2019. *Stem Cells Dev*. [Online ahead of print]. 2020. [Posted 2020 Apr 7]. PMID: 32292113. doi:10.1089/scd.2020.0071
7. Xiong Yo, Liu Yu, Cao L, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:761–70. PMID: 32228226. PMID: PMC7170362. doi:10.1080/22221751.2020.1747363
8. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report – 30. Data as reported by 19 February 2020. *World Health Organization*. [Internet]. [Cited 2020 May 11]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200219-sitrep-30-covid-19.pdf?sfvrsn=3346b04f_2
9. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727–33. PMID: 31978945. PMID: PMC7092803. doi:10.1056/nejmoa2001017
10. Prompetchara E, Ketloy Ch, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38:1–9. PMID: 32105090. doi:10.12932/AP-200220-0772
11. De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses.

Nat Rev Microbiol. 2016;14:523–34. PMID: 27344959. PMCID: PMC7097822. doi:10.1038/nrmicro.2016.81

12. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39:529–39. PMID: 28466096. PMCID: PMC7079893. doi:10.1007/s00281-017-0629-x

13. Kindler E, Thiel V, Weber F. Interaction of SARS and MERS coronaviruses with the antiviral interferon response. *Adv Virus Res.* 2016;96:219–43. PMID: 27712625. PMCID: PMC7112302. doi:10.1016/bs.aivir.2016.08.006

14. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395:565–74. PMID: 32007145. PMCID: PMC7159086. doi:10.1016/s0140-6736(20)30251-8

15. Huang Ch, Wang Ye, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506. PMID: 31986264. PMCID: PMC7159299. doi:10.1016/s0140-6736(20)30183-5

16. Liu WJ, Zhao M, Liu K, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Res.* 2017;137:82–92. PMID: 27840203. PMCID: PMC7113894. doi:10.1016/j.antiviral.2016.11.006

17. Zhou P, Yang XL, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270–3. PMID: 32015507. PMCID: PMC7095418. doi:10.1038/s41586-020-2012-7

18. Guan W-J, Ni Zh-Yi, Hu Yu, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–20. PMID: 32109013. PMCID: PMC7092819. doi:10.1056/NEJMoa2002032

19. Atluri S, Manchikanti L, Hirsch JA. Expanded umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) as a therapeutic strategy in managing critically ill COVID-19 patients: the case for compassionate use. *Pain Physician.* 2020;23:E71–E83. PMID: 32214286.

20. De Becker A, van Riet I. Homing and migration of mesenchymal stromal cells: how to improve the efficacy of cell therapy? *World J Stem Cells.* 2016;8:73–87. PMID: 27022438. PMCID: PMC4807311. doi:10.4252/wjsc.v8.i3.73

21. Холоденко И.В., Кониева А.А., Холоденко Р.В., Ярыгин К.Н. Молекулярные и клеточные механизмы миграции и хоуминга мезенхимальных стволовых клеток, трансплантированных внутривенно. *Стволовые клетки и регенеративная медицина: сборник статей.* Под ред. В.А. Ткачука. 2014:196–218. [Holodenko IV, Konieva AA, Holodenko RV, Yarygin KN. Molecular and cellular mechanisms of migration and homing of intravenously transplanted mesenchymal stem cells. In: VA Tkachuk, ed. *Stvolovye kletki i regenerativnaya meditsina: sbornik statey = Stem Cells and Regenerative Medicine: a Collection of Articles.* 2014:196–218. (In Russ.)]

22. Richardson SM, Kalamegam G, Pushparaj PN, et al. Mesenchymal stem cells in regenerative medicine: focus on articular cartilage and intervertebral disc regeneration. *Methods.* 2016;99:69–80. PMID: 26384579. doi:10.1016/j.ymeth.2015.09.015

23. Bieback K, Wuchter P, Besser D, et al. Mesenchymal stromal cells (MSCs): science and f(r)iction. *J Mol Med (Berl).* 2012;90:773–82. PMID: 22648521. doi:10.1007/s00109-012-0915-y

24. Caplan AI, Correa D. The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell.* 2011;9:11–5. PMID: 21726829. PMCID: PMC3144500. doi:10.1016/j.stem.2011.06.008

25. Huang Yo-C, Parolini O, Deng L. The potential role of microvesicles in mesenchymal stem cell-based therapy. *Stem Cells Dev.* 2013;22:841–4. PMID: 23216256. doi:10.1089/scd.2012.0631

26. Mueller M, Wolfs TGA, Schoeberlein A, Gavilanes AWD, Surbek D, Kramer BW. Mesenchymal stem/stromal cells – a key mediator for regeneration after perinatal morbidity? *Mol Cell Pediatr.* 2016;3:6. PMID: 26869264. PMCID: PMC4751100. doi:10.1186/s40348-016-0034-x

27. Воротников А.В., Суздальцева Ю.Г., Рубцов Ю.П. и др. Направленная миграция и мезенхимальные прогениторные клетки: участие в воспалении, репарации и регенерации ткани. *Стволовые клетки и регенеративная медицина: сборник статей.* Под ред. В.А. Ткачука. 2012:57–91. [Vorotnikov AV, Suzdaltseva YuG, Rubtsov YuP, et al. Directed migration and mesenchymal progenitor cells: participation in inflammation, tissue repair and regeneration. In: VA Tkachuk, ed. *Stvolovye kletki i regenerativnaya meditsina: sbornik statey = Stem Cells and Regenerative Medicine: a Collection of Articles.* 2012:57–91. (In Russ.)]

28. Conese M, Carbone A, Castellani S, Di Giola S. Paracrine effects and heterogeneity of marrow-derived stem/progenitor cells: relevance for the treatment of respiratory diseases. *Cells Tissues Organs.* 2013;197:445–73. PMID: 23652321. doi:10.1159/000348831

29. Xu T, Zhang Yu, Chang P, Gong Sh, Shao L, Dong L. Mesenchymal stem cell-based therapy for radiation-induced lung injury. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9:18. PMID: 29386045. PMCID: PMC5793340. doi:10.1186/s13287-018-0776-6

30. Murphy MB, Moncivais K, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Exp Mol Med.* 2013;45:e54. PMID: 24232253. PMCID: PMC3849579. doi:10.1038/emmm.2013.94

31. Ben-Ami E, Miller A, Berrih-Aknin S. T-cells from autoimmune patients display reduced sensitivity to immunoregulation by mesenchymal stem cells: role of IL-2. *Autoimmun Rev.* 2014;13:187–96. PMID: 24121085. doi:10.1016/j.autrev.2013.09.007

32. Khoury M, Cuenca J, Cruz FF, Figueroa FE, Rocco PRM, Weiss DJ. Current status of cell-based therapies for respiratory virus infections: applicability to COVID-19. [Online ahead of print]. *Eur Respir J.* [Posted 2020 Apr 7]. PMID: 32265310. PMCID: PMC7144273. doi:10.1183/13993003.00858-2020

33. Spees JL, Lee RH, Gregory CA. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. *Stem Cell Res Ther.* 2016;7:125. PMID: 27581859. PMCID: PMC5007684. doi:10.1186/s13287-016-0363-7

34. Usunier B, Benderitter M, Tamarat R, Chapel A. Management of fibrosis: the mesenchymal stromal cells breakthrough. *Stem Cells Int.* 2014;2014:340257. PMID: 25132856. PMCID: PMC4123563. doi:10.1155/2014/340257

35. Li X, Yue Sh, Luo Z. Mesenchymal stem cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Oncotarget.* 2017;8:102600–16. PMID: 29254275. PMCID: PMC5731985. doi:10.18632/oncotarget.18126

36. Ono M, Ohkouchi Sh, Kanehira M, et al. Mesenchymal stem cells correct inappropriate epithelial-mesenchyme relation in pulmonary fibrosis using stanniocalcin-1. *Mol Ther.* 2015;23:549–60. PMID: 25373521. PMCID: PMC4351453. doi:10.1038/mt.2014.217

37. Pourgholaminejad A, Aghdami N, Baharvand H, Moazzeni SM. The effect of pro-inflammatory cytokines on immunophenotype, differentiation capacity and immunomodulatory functions of human mesenchymal stem cells. *Cytokine.* 2016;85:51–60. PMID: 27288632. doi:10.1016/j.cyto.2016.06.003

38. Bari E, Ferrarotti I, Saracino L, Perteghella S, Torre ML, Corsico AG. Mesenchymal stromal cell secretome for severe COVID-19 infections: premises for the therapeutic use. *Cells*. 2020;9:E924. PMID: 32283815. doi:10.3390/cells9040924

39. Laffey JG, Matthay MA. Fifty years of research in ARDS. Cell-based therapy for acute respiratory distress syndrome. Biology and potential therapeutic value. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:266–73. PMID: 28306336. PMCID: PMC5549868. doi:10.1164/rccm.201701-0107CP

40. Li Ya, Xu J, Shi W, et al. Mesenchymal stromal cell treatment prevents H9N2 avian influenza virus-induced acute lung injury in mice. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7:159. PMID: 27793190. PMCID: PMC5084318. doi:10.1186/s13287-016-0395-z

41. Chan MCW, Kuok DIT, Leung CYH, et al. Human mesenchymal stromal cells reduce influenza A H5N1-associated acute lung injury *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113:3621–6. PMID: 26976597. PMCID: PMC4822574. doi:10.1073/pnas.1601911113

42. Loy H, Kuok DIT, Hui KPY, et al. Therapeutic implications of human umbilical cord mesenchymal stromal cells in attenuating influenza A(H5N1) virus-associated acute lung injury. *J Infect Dis*. 2019;219:186–96. PMID: 3008507. PMCID: PMC6306016. doi:10.1093/infdis/jiy478

43. Khatri M, Saif YeM. Influenza virus infects bone marrow mesenchymal stromal cells *in vitro*: implications for bone marrow transplantation. *Cell Transplant*. 2013;22:461–8. PMID: 23006541. doi:10.3727/096368912X656063

44. Bao L, Deng W, Huang B, et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. [Online ahead of print]. *Nature*. [Posted 2020 May 7]. PMID: 32380511. doi:10.1101/2020.02.07.939389

45. Bao L, Deng W, Gao H, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. [Online ahead of print]. *BioRxiv*. [Posted 2020 March 14]. doi:10.1101/2020.03.13.990226

46. Jin Yi-H, Cai L, Cheng Zh-Sh, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7:4. PMID: 32029004. PMCID: PMC7003341. doi:10.1186/s40779-020-0233-6

47. Galipeau J, Sensébé L. Mesenchymal stromal cells: clinical challenges and therapeutic opportunities. *Cell Stem Cell*. 2018;22:824–33. PMID: 29859173. PMCID: PMC6434696. doi:10.1016/j.stem.2018.05.004

48. Matthay MA, Calfee CS, Zhuo H, et al. Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells for moderate to severe acute respiratory distress syndrome (START study): a randomised phase 2a safety trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7:154–62. PMID: 30455077. doi:10.1016/S2213-2600(18)30418-1

49. Liang B, Chen J, Li T, et al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells. [Online ahead of print]. *ChinaXiv*. [Posted 27 Feb 2020]. Available from: <http://chinaxiv.org/abs/202002.00084>

50. Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2–mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis*. 2020;11:216–28. PMID: 32257537. PMCID: PMC7069465. doi:10.14336/ad.2020.0228

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Стукань Анастасия Игоревна, к. м. н., врач-онколог, 9-е онкологическое отделение, Краевой онкологический диспансер №1; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профес-

сиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0002-0698-7710

Гилевич Ирина Валериевна, к. м. н., заведующая лабораторией разработки и изучения новых технологий лечения заболеваний, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского; ассистент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0002-9766-1811. E-mail: giliv@list.ru

Порханов Владимир Алексеевич, академик РАН, д. м. н., профессор, главный врач НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского; заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0003-0572-1395

Бодня Вадим Николаевич, д. м. н., врач – торакальный хирург, торакальное хирургическое отделение №2, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского; доцент кафедры онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). ORCID ID: 0000-0003-3169-9558

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

AUTHOR CREDENTIALS

Stukan Anastasia I., Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Oncology Department #9, Clinical Oncology Center #1; Assistant Professor, Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0002-0698-7710

Gilevich Irina V., Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory for Development and Study of New Treatment Technologies, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1; Assistant Professor, Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0002-9766-1811. E-mail: giliv@list.ru

Porhanov Vladimir A., Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Doctor of Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1; Head of the Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0003-0572-1395

Bodnya Vadim N., Cand. of Sci. (Med.), Thoracic Surgeon, Thoracic Surgery Department #2, Scientific Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital #1; Associate Professor, Department of Oncology with the Course of Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russia). ORCID ID: 0000-0003-3169-9558

Funding: *the study did not have sponsorship.*

Conflict of interest: *none declared.*