

УДК 616.33/34-085.36

## Перспективы и проблемы применения стволовых клеток в гастроэнтерологии

А.О. Буеверов, В.Т. Ивашкин

(Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития РФ)

### Stem cells in gastroenterology: prospects and problems

А.О. Buyeverov, V.T. Ivashkin

**Цель обзора.** Обобщить накопленные сведения о роли *стволовых клеток* (СК) в лечении заболеваний гастроэнтерологического профиля.

**Основные положения.** Клеточная терапия – относительно новое и, вероятно, многообещающее направление в лечении многих тяжелых заболеваний, при которых традиционными методами не удается достичь должных результатов. В терапевтическом аспекте патологии желудочно-кишечного тракта и печени наиболее перспективными на данном этапе представляются воспалительные заболевания кишечника, колоректальный рак и декомпенсированный цирроз печени.

Вместе с тем клиническое применение СК сопряжено с рядом серьезных проблем: иммунное отторжение и реакция «трансплантат против хозяина», трансформация в опухолевые клетки, а также этические и религиозные ограничения.

**Заключение.** Применение СК в клинической гастроэнтерологии на сегодняшний день преждевременно. Их эффективность и безопасность требует подтверждения в мультицентровых рандомизированных исследованиях.

**Ключевые слова:** стволовые клетки, воспалительные заболевания кишечника, колоректальный рак, цирроз печени, лечение.

**The aim of review.** To generalize cumulative data on the role of *stem cells* (SC) in treatment of gastroenterological diseases.

**Original positions.** Cell-based treatment is rather new and, probably, promising trend in treatment of many severe diseases in which traditional methods fail to achieve due results. In therapeutic aspect of gastrointestinal and liver diseases inflammatory bowel diseases, colorectal cancer and decompensated liver cirrhosis seem to be most perspective at the present stage.

At the same time clinical application of SC is associated to array of serious problems: immune rejection and «graft-versus-host» response, neoplastic transformation as well as ethical and religious restrictions.

**Conclusion.** Application SC in clinical gastroenterology is premature today. Their efficacy and safety requires confirmation in multicenter randomized trials.

**Key words:** stem cells, inflammatory bowel diseases, colorectal cancer, liver cirrhosis, treatment.

**Буеверов Алексей Олегович** – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научной группы НИЦ при кафедре пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация для переписки: bcl72@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М.Сеченова Минздравсоцразвития РФ

**Ивашкин Владимир Трофимович** – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация для переписки: v.ivashkin@gastro-j.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ

Термин «стволовые клетки» (СК) употребляется по отношению к весьма разнородной группе клеточных популяций, в первую очередь ввиду отсутствия общепринятого протокола их изоляции и идентификации.

С биологической точки зрения СК отличаются способностью к самообновлению, характеризуются, *во-первых*, регулярным нелимитированным делением, *во-вторых*, образованием наряду с более дифференцированным потомством новых СК посредством асимметричного митоза. Последний представляет собой процесс, приводящий к появлению двух различных по генотипу дочерних клеток. В ходе асимметричного митоза образуется клетка, подобная материнской (самовоспроизведение), а также новая клетка, которая способна дифференцироваться [24].

СК демонстрируют высокую пластичность, т. е. способность выходить за пределы свойств клеточной линии и адаптировать функциональный фенотип к клеткам, типичным для другой ткани. Такая пластичность может являться результатом прямой или не прямой трансдифференцировки либо слияния. Под трансдифференцировкой понимают изменение фенотипа посредством экспрессии генетической структуры другой ткани или трансформации в более примитивную форму с последующей дифференцировкой в иной тип клеток. Первый вариант обозначается термином прямая трансдифференцировка, второй — не прямая, или дедифференцировка. В случае слияния с клеткой другой тканевой принадлежности клетка приобретает способность экспрессировать ген и приобретать другой фенотипический элемент.

С морфологической точки зрения строение СК, как правило, проще, чем дифференцированной клетки той же линии. Ядерно-цитоплазматическое отношение обычно высокое, что отражает повышенную синтетическую активность. Описано несколько специфических для СК маркёров, хотя некоторые из них, например щелочная фосфатаза, типичны для многих клеточных популяций.

С физиологической позиции постнатальная, или «взрослая», СК частично дифференцирована, в связи с чем может участвовать в поддержании тканевого гомеостаза. В дальнейшем такие клетки дифференцируются в клетки-предшественники и в зрелые клетки, формирующие паренхиму, при этом получены доказательства, что трансдифференцировка вовлечена в процессы репарации тканей отдаленных органов и систем [17]. Эмбриональные СК, напротив, плюрипотентны и, следовательно, могут дифференцироваться в любой тип клеток. Способность к экспансии и дифферен-

цировке фетальных СК выше таковой у постнатальных.

Миграция, дифференцировка и рост ткани определяются ее типом, тяжестью повреждения и типом вовлеченных СК. Поврежденная ткань выделяет вещества, индуцирующие хоуминг СК. Стромальные клетки, экстрацеллюлярный матрикс, циркулирующие медиаторы запускают активацию генов и функциональную реакцию со стороны СК, проявляющуюся миграцией в область повреждения, дифференцировкой в определенный тип или локальной концентрацией. С другой стороны, все перечисленные факторы могут нарушать экспрессию генов при заселении СК новой ткани [6].

### Типы стволовых клеток

Подразделение СК на основные типы базируется, в первую очередь, на их главной особенности — способности к самовоспроизведению и дифференцировке в различные клеточные популяции (рис. 1).

В ходе первых нескольких делений зиготы млекопитающих бластомеры обладают свойствами *тотипотентной* СК, названной так благодаря способности к формированию целого организма. *Плюрипотентная* клетка, например эмбриональная СК, может служить источником любой эмбриональной ткани (энтодерма, мезодерма, эктодерма). *Постнатальная* СК, относящаяся к *мультипотентным*, дает начало ограниченному числу клеточных линий. Другая классификация основана на стадии развития организма, на которой получены эмбриональные, фетальные, постнатальные СК.

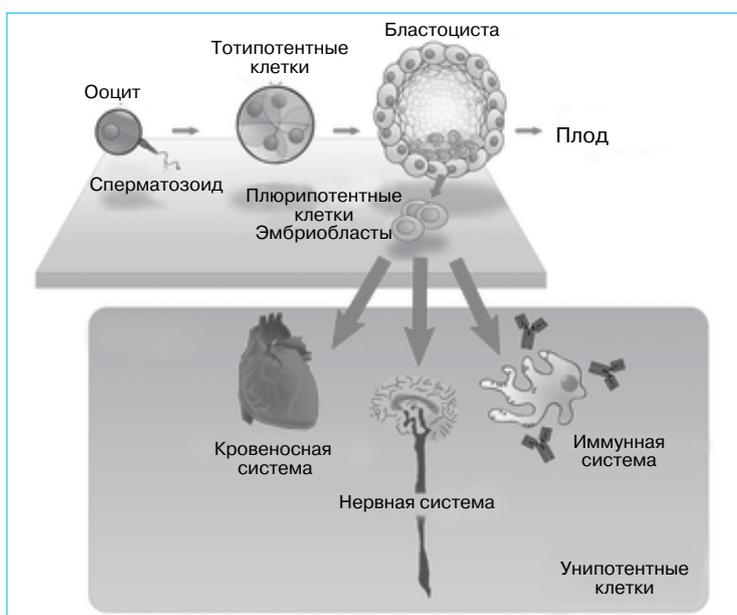


Рис. 1. Схема дифференцировки стволовых клеток в онтогенезе

**Эмбриональные СК** могут поддерживаться в жизнеспособном состоянии в течение длительного времени (1–2 года с делением каждые 36–48 ч) с сохранением недифференцированного фенотипа и неизменных свойств [30, 36]. Изоляция эмбриональных СК осуществляется путем физической микродиссекции или комплемент-опосредованной иммунной диссекции. Их сохранение требует быстрой заморозки или витрификации во избежание запуска процесса естественной дифференцировки.

В отличие от эмбриональных мезенхимальные СК имеют ограниченное число репликативных циклов, зависящее от типа клеток, особенностей и возраста донора, при этом последний цикл тесно связан с теломеразной активностью [43]. Теломераза — фермент, добавляющий особые повторяющиеся последовательности ДНК (TTAGGG у позвоночных) к 3'-концу цепи ДНК на участках теломер, которые располагаются на концах хромосом в эукариотических клетках. Теломеразная активность снижается по мере дифференцировки клеток: будучи наиболее высокой в эмбриональных СК, она значительно ниже в гематopoэтических СК и почти отсутствует в соматических клетках.

**Фетальные СК** представляют собой мультипотентные клетки, локализующиеся в тканях плода с функциональными свойствами, аналогичными постнатальным СК. Пул фетальных СК подразделяется на: 1) гематopoэтические, обнаруживаемые в крови, печени, костном мозге; 2) мезенхимальные — в крови, печени, костном мозге, легких, печени, поджелудочной железе; 3) эндотелиальные — в костном мозге и плаценте; 4) эпителиальные — в печени и поджелудочной железе и 5) невральные — в головном и спинном мозге [24, 29, 46]. Очевидно, что единственным доступным и безопасным для плода источником фетальных СК служит пуповинная кровь.

**Постнатальные СК** относятся к частично дифференцированным СК, локализующимся в специфических стромальных нишах. Они могут быть выделены из тканей мезодермального происхождения, таких как костный мозг, мышцы, жировая ткань, синовиальные оболочки, надкостница, а также эндодермального — тонкая кишка и эктодермального — кожа, молочные зубы, нервная ткань [12, 24]. Постнатальные СК образуются в процессе онтогенеза и в отсутствие факторов, стимулирующих их рекрутирование и миграцию. Эти клетки пребывают в покоящемся состоянии.

Среди постнатальных СК наиболее хорошо охарактеризованы *гематopoэтические СК*. Их основной источник — костный мозг, дополнительные — эндост, эндотелий синусоидов и периферическая кровь. Традиционно гематopoэтическая СК рассматривается в качестве предшественника всех клеток крови и иммунной системы. Собственно

именно в этом понимании термин «СК» был введен в научный обиход русским патологом, начальником кафедры гистологии Военно-медицинской академии Александром Максимовым на заседании Гематологического общества в Берлине в 1909 г. Позже у этого типа СК была обнаружена способность давать начало нескольким другим тканям негемолимфатического происхождения [19]. Характерным поверхностным маркером, отличающим их от других гематopoэтических клеток, является CD34.

**Мезенхимальные СК** в основном образуются в костном мозге, однако выделены и из многих других тканей. Чаще всего они рестриктированы по формированию клеток мезодермального происхождения, таких как адипоциты, остеобласты, миоциты, хондроциты, но некоторые могут дифференцироваться в клетки всех трех зародышевых листков [39]. В частности, их способность дифференцироваться в эндотелиоциты, по-видимому, играет важную роль в ревазуляризации тканей после ишемического повреждения [7]. Ряд исследований продемонстрировал секрецию культурированными мезенхимальными СК биоактивных веществ, обладающих антиапоптотическими, иммуномодулирующими, ангиогенными, антифибротическими и хемоаттрактантными свойствами, что создает базу для реализации регенераторных процессов *in vivo* [27].

СК, выделенные из пуповины, могут происходить как из пуповинного эпителия, так и из пуповинной крови. Первые экспрессируют преимущественно цитокератины и способны к формированию многослойного эпителия. Вторые представлены двумя типами — гематopoэтическими и мезенхимальными СК. По сравнению с постнатальными клетки из пуповинной крови характеризуются более высокой иммунотолерантностью [37].

### Клиническое применение стволовых клеток

В настоящее время научные исследования сосредоточены на расшифровке межклеточных взаимодействий с вовлечением СК. С практической точки зрения, терапевтическое применение СК представляется перспективным главным образом при дегенеративных патологических состояниях, таких как болезни Паркинсона и Альцгеймера, хорея Гентингтона, рассеянный склероз, сахарный диабет, атрофия зрительного нерва, аутоиммунные заболевания, цирроз печени, болезни легких, а также при злокачественных опухолях [4, 5, 11, 23, 24, 26, 27, 34, 38, 44].

Первоначальный энтузиазм по поводу терапевтических перспектив использования СК вскоре сменился обоснованным скептицизмом, обусловленным необходимостью преодоления весьма

вероятных нежелательных эффектов такого лечения.

1. Пластичность и способность к самовоспроизведению — эти свойства характерны и для злокачественных клеток, в связи с чем остро встает проблема возможной потери контроля над трансплантированными СК с последующей их малигнизацией [18, 42].

2. Трансплантация аллогенных СК в ряде случаев вызывает их иммунное отторжение и развитие *реакции трансплантат против хозяина* (РТПХ), что требует медикаментозной иммуносупрессии, ведущей, в свою очередь, к возникновению ожидаемых побочных эффектов, прежде всего инфекции [35]. Другие клинически важные, нередко фатальные последствия, имеющие общие патогенетические звенья с РТПХ, — облитерирующий бронхолит и веноокклюзионная болезнь [8, 22].

3. Клиническое применение эмбриональных СК сопряжено с этическими и религиозными проблемами, обусловленными способом их экстракции [45].

Трансплантация аллогенных эмбриональных клеток закономерно ведет к иммунному отторжению, для предотвращения которого предложено несколько методик. Они включают: энуклеацию донорских ооцитов с последующей ренуклеацией ядрами соматических клеток пациента; находящуюся в стадии разработки генную терапию и некоторые другие. Генетическая нестабильность эмбриональных СК обуславливает высокий риск злокачественной трансформации, продемонстрированной на экспериментальных моделях. Считается, что предварительная дифференцировка перед имплантацией существенно снижает этот риск [23].

Можно констатировать: на сегодняшний день отсутствуют убедительные доказательства эффективности и безопасности терапии СК, позволяющие рекомендовать широкое ее внедрение в клиническую практику [2, 24, 33]. Исключение составляют некоторые онкогематологические заболевания и врожденные иммунодефицитные синдромы. Вместе с тем клеточная терапия может рассматриваться в качестве перспективного способа лечения больных с тяжелыми патологическими состояниями, резистентных к традиционным терапевтическим методам. В гастроэнтерологии наибольшее количество исследований по эффективности и безопасности клеточной терапии выполнено при патологии кишечника и печени.

### **Воспалительные заболевания кишечника**

Болезнь Крона с патогенетической точки зрения представляет аутоиммунное заболевание, в основе развития которого лежит потеря толерантности к гастроинтестинальным антигенам с доминированием активности Th1 звена адаптивного

иммунитета. Напротив, в патогенезе язвенного колита преобладает Th2 звено иммунного ответа, индуцирующего продукцию соответствующих антигенов. В связи с этим в роли оптимального средства патогенетической терапии могут рассматриваться агенты с иммуномодулирующими свойствами, к которым с определенными допущениями могут быть отнесены СК (рис. 2).

В части исследований показано, что трансплантация аллогенных СК обладает иммуномодулирующим эффектом: увеличивается, в частности, исходно сниженная продукция иммуноглобулинов и ряда цитокинов (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1, 4, 10), а также снижается образование аутоантител к нейтрофилам. Недавно установлено, что мезенхимальные СК способствуют образованию регуляторных Т-клеток и индуцируют антигензависимую пролиферацию последних [38].

Первое исследование клеточной терапии при *воспалительных заболеваниях кишечника* (ВЗК) было ретроспективным и включало 10 пациентов с опухолями кроветворной системы, по поводу которых выполнялась трансплантация аллогенных СК с предварительной миелоабляцией. У 6 из них диагностирована болезнь Крона, у 4 — язвенный колит. Во всех 10 случаях достигнута полная ремиссия после трансплантации (период наблюдения составил от 3 до 117 мес). У 1 больного развилось легкое обострение болезни Крона, купировавшееся самостоятельно. У 1 реципиента после неродственной трансплантации СК манифестировал цитомегаловирусный энтерит с последующим летальным исходом от грибковой инфекции [13]. В более позднем исследовании после трансплантации аутологичных СК длительная ремиссия констатирована у 11 из 12 пациентов с болезнью Крона, рефрактерных к проводимой терапии [31]. В ряде исследований трансплантация аутологичных гематopoэтических СК при болезни Крона продемонстрировала безопасность наряду с весьма высокой эффективностью: у большинства пациентов, рефрактерных к традиционным методам лечения, удалось индуцировать и поддерживать ремиссию [11, 14]. R.K. Burt и соавт. установили, что комбинация клеточной терапии с циклофосфамидом также обуславливала индукцию ремиссии с прекращением диареи, уменьшением абдоминальной боли, а также улучшением лабораторных показателей и гистологической картины, свидетельствующих об уменьшении активности патологического процесса. [9].

Исследованием Л.Б. Лазебника и соавт. [1] выявлено статистически значимое снижение клинической и морфологической активности язвенного колита у 34 из 44 больных, получавших лечение мезенхимальными СК. У большинства пациентов с гормонозависимой и гормонорезистентной формами болезни клеточная терапия позволила либо снизить дозу кортикостероидов до

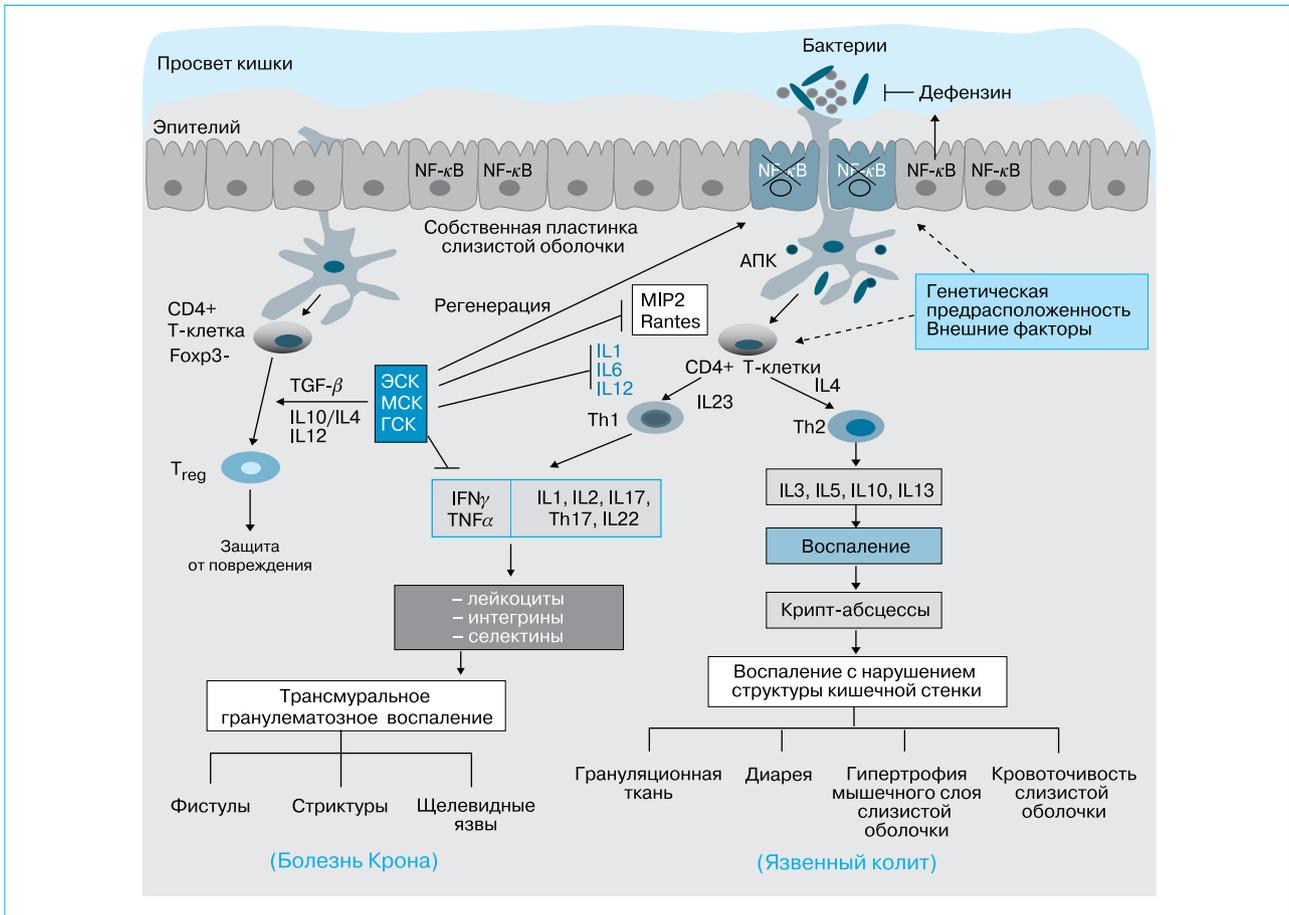


Рис. 2. Схема патогенеза воспалительных заболеваний кишечника и потенциальной роли стволовых клеток в их лечении.

АПК – антигенпрезентирующая клетка, ЭСК – эмбриональная стволовая клетка, МСК – мезенхимальная стволовая клетка, ГСК – гематопоэтическая стволовая клетка, IL – интерлейкин, TGF – трансформирующий фактор роста, MIP – макрофагальный белок воспаления, TNF – фактор некроза опухоли, IFN – интерферон.

**Комментарий.** Под воздействием внешних факторов, в том числе бактериальных антигенов, у генетически предрасположенных лиц развивается иммунное воспаление. При болезни Крона преобладает Th1-иммунный ответ, в то время как при язвенном колите – Th2-иммунный ответ. Th1-иммунный ответ ведет к более глубокому поражению кишки с формированием свищей, шелевидных язв и стриктур. Стволовые клетки продуцируют цитокины, стимулирующие регуляторные Т-лимфоциты (Treg), подавляют секрецию провоспалительных цитокинов (TNF, IFN, IL1, 6, 12) и хемокинов (MIP2, Rantes). Предполагается, что они также могут непосредственно участвовать в регенерации тканей, трансформируясь в унипотентные клетки

поддерживающей, либо отменить их. Авторы констатируют, что эффективность клеточной терапии сопоставима с таковой у инфликсимаба.

Но имеющиеся на сегодняшний день публикации не дают ответа на вопрос о показаниях, оптимальных сроках и режиме введения СК при ВЗК. Кроме того, отсутствуют четкие показания к назначению клеточной терапии, впрочем, как и противопоказания к ней. Наконец, еще предстоит оценить отдаленные последствия лечения с использованием СК – как положительные, так и негативные.

### Колоректальный рак

Установленный факт, что желудочно-кишечный тракт выступает одной из мишеней РТПХ, послужил основанием для применения аллогенных

СК в лечении колоректального рака. К 2011 г. описаны 4 наблюдения терапии метастатического колоректального рака путем трансплантации СК с низкоинтенсивным режимом кондиционирования (RIST-терапия). Переносимость лечения была хорошей – во всех случаях отмечено уменьшение активности опухолевого процесса. Хотя трое пациентов умерли впоследствии из-за прогрессирования опухоли, однако при аутопсии у каждого было констатировано исчезновение макроскопических метастазов.

В качестве патогенетического обоснования RIST-терапии при колоректальном раке рассматривается индуцированная аллогенными клетками реакция «трансплантат против опухоли», проявляющаяся образованием антинеопластических Т-лимфоцитов [3, 10, 21]. Вместе с тем в

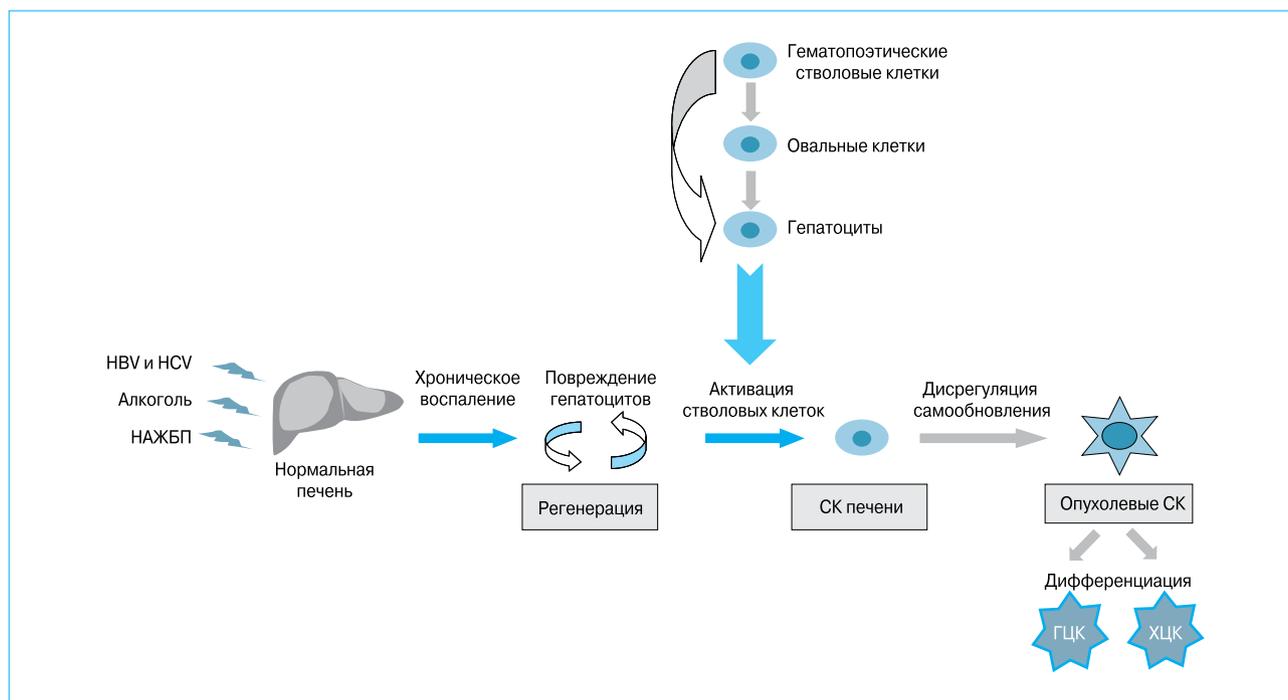


Рис. 3. Стволовые клетки при патологии печени — источник регенерации и канцерогенеза. HBV — вирус гепатита В, HCV — вирус гепатита С, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, СК — стволовые клетки, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ХЦК — холангиоцеллюлярная карцинома

последние годы большее внимание исследователей привлекают собственно опухолевые СК как одна из важнейших причин резистентности к химиотерапии [16]. Так, например, обнаружено, что CD133-позитивные СК колоректального рака активно продуцируют ИЛ4, выступающий в роли аутокринного ростового фактора опухоли [41]. Обработка опухолевой ткани антителами к ИЛ4 ведет к существенному усилению антипролиферативного эффекта 5-фторурацила и оксалиплатина.

### Болезни печени

Некоторыми авторами высказывается предположение, что лечение СК может выступать в роли альтернативы трансплантации печени при циррозе. Однако даже с теоретической точки зрения это утверждение вызывает ряд вопросов. *Во-первых*, не вполне понятно, следует ли ускорять регенерацию гепатоцитов при циррозе и не приведет ли это лишь к более интенсивному образованию узлов-регенератов. *Во-вторых*, для мезенхимальных СК более естественной представляется дифференцировка в фибробласты — клетки мезенхимального происхождения — нежели в гепатоциты [2]. *В-третьих*, весьма остро встает уже обсуждавшийся вопрос о возможной индукции злокачественной трансформации (рис. 3).

Результаты нескольких клинических исследований демонстрируют снижение активности трансаминаз, уровня билирубина и повышение сывороточной концентрации альбумина после инфузии аутологических гематопоэтических СК [25, 26, 32].

В пилотном исследовании М.У. Gordon и соавт. у 4 из 5 пациентов с циррозом положительные сдвиги в синтетической функции печени сохранялись на протяжении 12 мес после введения СК костномозгового происхождения [20]. Между тем в другом исследовании 1-й фазы из 4 больных, подвергшихся инфузии CD34-позитивных костномозговых СК, у 1 развился гепаторенальный синдром с летальным исходом, а у остальных течение болезни не претерпело изменений [28].

Кроме того, клеточная терапия ведет к повышению таких показателей пролиферации, как альфа-фетопротеин и ядерный антиген пролиферирующих клеток, что указывает на интенсификацию регенерации печеночной ткани [15]. Экспериментальные работы посвящены также стимуляции регенераторных процессов путем введения мезенхимальных и эндотелиальных СК [4]. При этом остается не вполне понятным, выступают СК в роли либо предшественников зрелых гепатоцитов, либо продуцентов гуморальных факторов — стимуляторов регенерации и фибролиза (в частности, матриксных металлопротеиназ). Серьезных побочных эффектов клеточной терапии зарегистрировано не было [40].

### Что можно ожидать от клеточной терапии в ближайшие годы?

Клеточная терапия — относительно новое и, вероятно, многообещающее направление в лечении больных с многими тяжелыми заболеваниями, при которых традиционными методами не удается

достичь должных результатов. В терапевтическом аспекте патологии желудочно-кишечного тракта и печени наиболее перспективными на сегодняшний день представляются воспалительные заболевания кишечника, колоректальный рак и декомпенсированный цирроз печени. Трансплантация СК может найти свое место также в лечении больных с аутоиммунными заболеваниями печени ввиду накопленных доказательств индукции СК иммуносупрессии и подавления аллореактивных и аутореактивных Т-лимфоцитов. Определенные перспективы применения СК с лечебной целью, базирующиеся на изучении межклеточных взаимодействий и на данных экспериментальных исследований, прослеживаются для гепатоцеллюлярной и холангиоцеллюлярной карциномы, рака поджелудочной железы, болезни Гиршпрунга.

Следует констатировать, что обойти обозначенные выше «острые углы» клеточной терапии весьма непросто, и всесторонняя оценка эффективности СК требует проведения хорошо спланированных доклинических и клинических исследований. Не исключено, что в недалеком будущем

обнадеживающих результатов можно ожидать от применения индуцированных плюрипотентных СК (iPSC) — метода, находящегося на стыке клеточной и генной терапии. iPSC искусственно создаются из соматических клеток посредством индукции усиленной экспрессии специфических генов, осуществляемой путем геномной модификации, включения белков или химической обработки [44]. Однако гиперэкспрессия транскрипционных факторов имеет место также при канцерогенезе, что обуславливает необходимость взвешенного подхода к их внедрению в практику. Предварительные результаты клинических исследований указывают на высокую эффективность и безопасность использования iPSC.

Таким образом, за энтузиазмом, вызванным перспективами победы над неизлечимыми или трудно излечимыми болезнями путем клеточной терапии, должна стоять серьезная научная и клиническая база. Бесконтрольному коммерческому применению СК, как и любому другому новому методу лечения, нет места в обществе, считающем себя цивилизованным.

#### Список литературы

1. Лазебник Л.Б., Князев О.В., Конопляников А.Г. и др. Аллогенные мезенхимальные стромальные клетки в лечении больных язвенным колитом: два года наблюдения // Клин. эксперимент. гастроэнтерол. — 2010. — № 11. — С. 3–15.
2. Яргин С.В. Стволовые клетки и клеточная терапия: на подступах к научному подходу // Цитология. — 2010. — Т. 52, № 11. — С. 918–920.
3. Aglietta M., Barkholt L., Schianca F.C. et al. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in metastatic colorectal cancer as a novel adoptive cell therapy approach. The European group for blood and marrow transplantation experience // Biol. Blood Marrow Transplant. — 2009. — Vol. 15. — P. 326–335.
4. Almeida-Porada G., Zanjani E.D., Porada C.D. Bone marrow stem cells and liver regeneration // Exp. Hematol. — 2010. — Vol. 38. — P. 574–580.
5. Barry F.P., Murphy J.M. Mesenchymal stem cells: clinical applications and biological characterization // Int. J. Biochem. Cell Biol. — 2004. — Vol. 36. — P. 568–584.
6. Blau H.M., Brazelton T.R., Weimann J.M. The evolving concept of a stem cell: entity or function? // Cell. — 2001. — Vol. 105. — P. 829–841.
7. Boquest A.C., Noer A., Collas P. Epigenetic programming of mesenchymal stem cells from human adipose tissue // Stem Cell Rev. — 2006. — Vol. 2. — P. 319–329.
8. Bryant D.H. Obliterative bronchiolitis in haematopoietic stem cell transplantation: can it be treated? // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol. 25. — P. 402–404.
9. Burt R.K., Traynor A., Oyama Y., Craig R. High-dose immune suppression and autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn disease // Blood. — 2003. — Vol. 101. — P. 2064–2066.
10. Carnevale-Schianca F., Cignetti A., Capaldi A. et al. Allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation in metastatic colon cancer: tumor-specific T cells directed to a tumor-associated antigen are generated in vivo during GVHD // Blood. — 2006. — Vol. 107. — P. 3795–3803.
11. Cassinotti A., Annaloro C., Ardizzone S. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell selection in refractory Crohn's disease // Gut. — 2008. — Vol. 57. — P. 211–217.
12. Deasy B.M., Li Y., Huard J. Tissue engineering with muscle-derived stem cells // Curr. Opin. Biotechnol. — 2004. — Vol. 15. — P. 419–423.
13. Ditchkowski M., Einsele H., Schwerdtfeger R. et al. Improvement of inflammatory bowel disease after allogeneic stem-cell transplantation // Transplantation. — 2003. — Vol. 75. — P. 1745–1747.
14. Dryden G.W. Overview of stem cell therapy for Crohn disease // Expert. Opin. Biol. Ther. — 2009. — Vol. 9. — P. 841–847.
15. Esch J.S., Knoefel W.T., Klein M. et al. Portal application of autologous CD133+ bone marrow cells to the liver: a novel concept to support hepatic regeneration // Stem Cells. — 2005. — Vol. 23. — P. 463–470.
16. Fabrizi E., di Martino S., Pelacchi F., Ricci-Vitiani L. Therapeutic implications of colon cancer stem cells // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 21. — P. 3871–3877.
17. Fang T.C., Alison M.R., Wright N.A., Poulosom R. Adult stem cell plasticity: will engineered tissues be rejected? // Int. J. Exp. Pathol. — 2004. — Vol. 85. — P. 115–124.
18. Filip S., Mokry J., Horacek J., English D. Stem cells and the phenomena of plasticity and diversity: a limiting property of carcinogenesis // Stem Cells Dev. — 2008. — Vol. 17. — P. 1031–1038.
19. Fortier L.A. Stem cells: classifications, controversies, and clinical applications // Vet. Surg. — 2005. — Vol. 34. — P. 415–423.
20. Gordon M.Y., Levcik N., Pai M. et al. Characterization and clinical application of human CD34+ stem/progenitor cell populations mobilized into the blood by granulocyte colony-stimulating factor // Stem Cells. — 2006. — Vol. 24. — P. 822–830.
21. Hashino S., Kobayashi S., Takahata M. et al. Graft-versus-tumor effect after reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a patient with advanced colon cancer // Int. J. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 13. — P. 176–180.
22. Lee S.H., Yoo K.H., Sung K.W. et al. Hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell

- transplantation: incidence, risk factors, and outcome // Bone Marrow Transplant. – 2010. – Vol. 45. – P. 1287–1293.
23. Lindvall O., Kokaia Z. Stem cells for the treatment of neurological disorders // Nature. – 2006. – Vol. 441. – P. 1094–1096.
  24. Lodi D., Iannitti T., Palmieri B. Stem cells in clinical practice: applications and warnings // J. Exp. Clin. Cancer Res. – 2011. – Vol. 30. – P. 9–20.
  25. Lyra A.C., Soares M.B., da Silva L.F. et al. Feasibility and safety of autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients with advanced chronic liver disease // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, N 7. – P. 1067–1073.
  26. Lyra A.C., Soares M.B., da Silva L.F. et al. Infusion of autologous bone marrow mononuclear cells through hepatic artery results in a short-term improvement of liver function in patients with chronic liver disease: a pilot randomized controlled study // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 22, N 1. – P. 33–42.
  27. Meirelles Lda S., Nardi N.B. Methodology, biology and clinical applications of mesenchymal stem cells // Front Biosci. – 2009. – Vol. 14. – P. 4281–4298.
  28. Mohamadnejad M., Namiri M., Bagheri M. et al. Phase 1 human trial of autologous bone marrow-hematopoietic stem cell transplantation in patients with decompensated cirrhosis // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13. – P. 3359–3363.
  29. O'Donoghue K., Fisk N.M. Fetal stem cells // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2004. – Vol. 18. – P. 853–875.
  30. Odorico J.S., Kaufman D.S., Thomson J.A. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines // Stem Cells. – 2001. – Vol. 19. – P. 193–204.
  31. Oyama Y., Craig R.M., Traynor A.E. et al. Autologous hematopoietic stem cells transplantation in patients with refractory Crohn's disease // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128. – P. 552–563.
  32. Pai M., Zacharoulis D., Milicevic M.N. et al. Autologous infusion of expanded mobilized adult bone marrow-derived CD34+ cells into patients with alcoholic liver cirrhosis // Am. J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 103. – P. 1952–1958.
  33. Pepper M.S. Cell-based therapy – navigating troubled waters // S. Afr. Med. J. – 2010. – Vol. 100. – P. 286–288.
  34. Pittenger M.F., Martin B.J. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics // Circ. Res. – 2004. – Vol. 95. – P. 9–20.
  35. Reddy P., Arora M., Guimond M., Mackall C.L. GVHD: a continuing barrier to the safety of allogeneic transplantation // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2009. – Vol. 15 (suppl. 1). – P. 162–168.
  36. Rosler E.S., Fisk G.J., Ares X. et al. Long-term culture of human embryonic stem cells in feeder-free conditions // Dev. Dyn. – 2004. – Vol. 229. – P. 259–274.
  37. Ruetze M., Gallinat S., Lim I.J. et al. Common features of umbilical cord epithelial cells and epidermal keratinocytes // J. Dermatol. Sci. – 2008. – Vol. 50. – P. 227–231.
  38. Singh U.P., Singh N.P., Singh B. et al. Stem cells as potential therapeutic targets for inflammatory bowel disease // Front Biosci. – 2010. – Vol. 1. – P. 993–1008.
  39. Tan S.C., Pan W.X., Ma G. et al. Viscoelastic behaviour of human mesenchymal stem cells // BMC Cell Biol. – 2008. – Vol. 9. – P. 40.
  40. Terai S., Ishikawa T., Omori K. et al. Improved liver function in patients with liver cirrhosis after autologous bone marrow cell infusion therapy // Stem Cells. – 2006. – Vol. 24. – P. 2292–2298.
  41. Todaro M., Alea M.P., Di Stefano A.B. et al. Colon cancer stem cells dictate tumor growth and resist cell death by production of interleukin-4 // Cell Stem Cell. – 2007. – Vol. 1. – P. 389–402.
  42. Vicente-Duenas C., Gutierrez de Diego J., Rodriguez F.D. et al. The role of cellular plasticity in cancer development. – Curr. Med. Chem. – 2009. – Vol. 16. – P. 3676–3685.
  43. Wright W.E., Shay J.W. Historical claims and current interpretations of replicative aging // Nat. Biotechnol. – 2002. – Vol. 20. – P. 682–688.
  44. Yamashita J.K. ES and iPS cell research for cardiovascular regeneration // Exp. Cell Res. – 2010. – Vol. 316. – P. 2555–2559.
  45. Zarzeczny A., Caulfield T. Emerging ethical, legal and social issues associated with stem cell research & the current role of the moral status of the embryo // Stem Cell Rev. – 2009. – Vol. 5. – P. 96–101.
  46. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H. et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies // Tissue Eng. – 2001. – Vol. 7. – P. 211–228.