

И.А. Балдуева¹, Т.Л. Нехаева¹, А.М. Беляев^{1,2}

Мезенхимальные стволовые клетки в лечении онкологических пациентов с пневмонией COVID-19

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России», Санкт-Петербург,
²ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

В обзоре обсуждаются патогенетические механизмы развития респираторной инфекции COVID-19 и вопросы клинического использования клеточных технологий на основе мезенхимальных стволовых клеток (МСК). В связи с глобальной пандемией респираторной инфекции COVID-19/SARS-CoV-2, связанной с распространением вируса SARS-CoV-2, и сложностью в лечении тяжелых случаев инфекции, иммуномодулирующая активность MSC, обусловленная факторами воспалительного микроокружения может быть использована в комплексном лечении пневмонии COVID-19, в том числе и у онкологических пациентов.

Ключевые слова: обзор, мезенхимальные стволовые клетки, MSC, SARS-CoV-2, пневмония, COVID-19, воспаление, цитокины, клинические исследования

Глобальная пандемия респираторной инфекции COVID-19/SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2) с тотальным поражением легких, развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), высокой летальностью, отсутствием специфического лечения вызвала острую необходимость в ускоренной разработке новых методов лечения. В этой связи клеточные технологии на основе MSC и создание хорошо охарактеризованного биомедицинского клеточного продукта (БМКП) представляются в высшей степени перспективными для лечения пневмонии COVID-19 и уже получили признание в пилотных клинических исследованиях. Вместе с тем, доклинические исследования респираторных заболеваний и немногочисленные клинические случаи использования MSC при инфекции COVID-19 свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения патогенетических механизмов MSC на экспериментальных моделях повреждения легких, вызванных SARS-CoV-2, и проведение надлежащим образом организованных клинических исследований для различных категорий онкологических пациентов с пневмонией COVID-19.

Патогенетические механизмы развития респираторной инфекции COVID-19

SARS-CoV-2 — одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к семейству Coronaviridae, генетическая последовательность которого сходна с SARS-CoV и вирусом ближневосточного респираторного синдрома на 79% и 50% соответственно. На основании моделирования гомологии было показано, что SARS-CoV-2 имеет 96,2% гомологии с BatCoV RaTG13, коронавирусом летучих мышей из *Rhinolophus affinis* (Китай) [35]. У SARS-CoV-2 объемный, довольно сложный геном и поэтому он достаточно быстро мутирует. Было показано, что случайные мутации и рекомбинация являются двумя основными источниками генетического разнообразия этого вируса. Мутации затрагивают нерегуляторную часть генома. Подобно другим РНК-вирусам, генетическое разнообразие SARS-CoV-2 имеет решающее значение для его приспособления, выживания и, вероятно, патогенеза [25, 31].

Патогенез SARS-CoV-2 еще недостаточно изучен. Предполагается два пути проникновения SARS-CoV-2 в клетку: через рецептор клеточной поверхности ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и через трансмембранный гликопротеин CD147. ACE2 рассматривается в качестве основного фактора прикрепления SARS-CoV-2 к клеткам человека [33]. Экспрессия ACE2 выражена в терминальных бронхиолах, а также в эпителиальных клетках легких I и II типов, что согласуется с первичной патологией COVID-19: потерей насыщения кислородом из-за плохого легочного газообмена (снижение SpO₂ < 88%) более чем у 30% заболевших. Кроме того, значительные уровни экспрессии ACE2 были зарегистрированы на энтероцитах тонкой кишки, артериальных и венозных эндотелиальных клетках, артериальных гладкомышечных клетках во многих органах, в том числе его экспрессия обнаружена на блуждающем нерве, иннервирующем легкие, сердце и пищеварительную систему, что выявляется разнообразием симптомов, связанных с COVID-19: anosmia,

усталость, миокардит, диарея, сепсис с развитием септического (инфекционно-токсического) шока, энцефалопатия (головные боли, спутанность сознания, инсульт подобные симптомы и судороги) [10, 30].

Важное значение для проникновения SARS-CoV-2 в клетку хозяина отводится мембранно-связанной сериновой протеазе 2 (TMPRSS2), которая инициирует расщепление S-белков вируса и способствует его слиянию с клеткой хозяина. Как только слияние мембран произошло, вирусная РНК высвобождается и запускает процесс репликации геномной РНК — создание множества более мелких РНК, называемых субгеномными. Экспериментальное подтверждение получило наличие в геноме SARS-CoV-2 девяти из десяти ранее известных субгеномных РНК (входящих в структуру вирусных частиц и транслирующихся в конкретные вирусные белки), а также были обнаружены десятки неизвестных белков, образующихся на разных этапах жизненного цикла вируса в результате слияния и расщепления. Кроме того, обнаружены многочисленные новые РНК и множественные неизвестные химические модификации вирусных РНК [16].

Структурные белки, образующие вирусную частицу (S-белок шипа, E-белок оболочки, M-белок мембраны и N — нуклеокапсидный белок), синтезируются в результате транскрипции субгеномной РНК. Белки шипа, оболочки и мембраны входят в эндоплазматический ретикулум клеток-хозяина, а белок нуклеокапсида объединяется с нитью геномной позитивной РНК, превращаясь в нуклеопротеиновый комплекс. Вирус собирается в полную вирусную частицу в аппарате Гольджи путём упаковки в везикулы. Везикулы сливаются с плазматической мембраной и выводятся во внеклеточное пространство — происходит выделение вируса. В отличие от других патогенных коронавирусов, вызывающих сезонное ОРВИ, SARS-CoV-2 может реплицироваться в верхних дыхательных путях без выраженной клинической картины [12]. Факторы, определяющие прогрессирование бессимптомной или легкой инфекции COVID-19 в тяжелый ОРДС и угрожающую жизни пневмонию, остаются малоизученными. Широко изучено развитие диффузного повреждения альвеол при вирусной инфекции гриппа.

Грипп — это «ограниченная» инфекция верхних дыхательных путей, которая вызывает острые и тяжелые системные симптомы. Распространение вируса гриппа в легких определяется ответом CD4+ Т-лимфоцитов при участии моноцитарных хемоаттрактантных белков (CCL2 и CXCL2), которые опосредуют инфильтрацию и воспалительную активацию макрофагов и нейтрофилов. Это приводит к массивной продукции

эффекторных молекул, включая фактор некроза опухоли, оксид азота, связанный с фактором некроза опухоли апоптоз-индуцирующий лиганд, которые активно вовлекаются в патогенез прогрессирующего повреждения тканей [12]. В то время как SARS-CoV-2 инфицирует клетки альвеолярного эпителия и макрофаги, и индуцирует очаги поражения легких даже у людей с бессимптомными формами инфекции.

Механизмы повреждения тканей при пневмонии, индуцированной SARS-CoV-2, имеют некоторые общие аспекты с инфекцией, вызванной вирусом гриппа, но отличие COVID-19, по-видимому, заключается в важной роли каскада воспалительных цитокинов наряду с CCL2 и нарушением передачи сигналов интерферона I типа. Это может быть связано с задержкой клиренса вируса и тяжестью болезни, но может быть и благоприятное течение коронавирусной инфекции: для SARS-CoV-2 описана защитная роль цитотоксических CD8+ Т-клеток-памяти, которые могут ограничивать распространение вируса в легких и предотвращать прогрессирование заболевания [2]. Кроме того, есть данные, что в альвеолярное интерстициальное воспаление вовлекаются Т-клеточные иммунные реакции и, как следствие, происходит повреждение эндотелиальных клеток, зараженных SARS-CoV-2. Образуется «сильная» память CD4+ и CD8+ Т-клеток, индуцированных SARS-CoV-2, которые зарегистрированы у выздоравливающих лиц после COVID-19 и лиц, у которых по генетическим причинам В-клетки вообще не образуются [23].

У здоровых лиц, ранее перенесших атипичную пневмонию, вызванную SARS-1, антиген-специфические Т-клетки памяти были обнаружены через 11 лет, когда специфических к вирусу антител в их организме уже не было. Но как развивается Т-клеточный ответ на вирус SARS-CoV-2 во времени, а также, какую роль он играет в кросс-реактивности (Т-клетки, специфичные к другим близким вирусам) еще недостаточно изучено.

Есть данные о секвенировании Т-клеточных рецепторов (ТКР) для изучения изменений в репертуаре Т-клеток к COVID-19. В исследовании А.А. Minervina et al. (2020) у двух доноров с легким течением COVID-19 после болезни были идентифицированы клоны CD4+ и CD8+ Т-клеток с транзиторной клональной экспансией. Антигенная специфичность последовательностей CD8+ ТКР к эпитопом SARS-CoV-2 была подтверждена как методом связывания тетрамер главного комплекса гистосовместимости HLA (HLA от англ. *Human Leukocyte Antigens*), так и присутствием некоторых эпитоп-специфичных ТКР к SARS-CoV-2 в международной базе дан-

ных. Показано, что у обоих доноров большинство инфекционно-реактивных клонов Т-клеток приобретают фенотипы Т-клеток памяти. Вместе с тем, определенные клоны Т-лимфоцитов были обнаружены во фракции Т-клеток памяти в период до инфекционного проявления заболевания, что свидетельствует об участии ранее существовавших кросс-реактивных Т-клеток памяти в иммунном ответе на SARS-CoV-2 [4, 22].

Острый респираторный дистресс-синдром

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — тип дыхательной недостаточности (гипоксии), характеризующийся быстрым началом обширного диффузного воспалительного процесса в легких, приводящего к увеличению проницаемости альвеолярных капилляров, увеличению массы легких, потере аэрированной легочной ткани, диффузному поражению альвеол в острой фазе ОРДС. Клинические симптомы включают одышку, учащенное дыхание, тахикардию, цианоз на фоне постоянной лихорадки, непродуктивного кашля, миалгии, астении. В лабораторных анализах наблюдается гиперферритинемия, лейкопения и/или лимфопения, увеличение протромбинового времени, D-димеров, С-реактивного белка [8, 19].

Классический ОРДС впервые был описан более 50 лет назад как форма дыхательной недостаточности, которая очень напоминала респираторный дистресс-синдром у младенцев. Это опасное для жизни состояние может быть вызвано различными легочными (например, пневмония, аспирация) или внелегочными (сепсис, панкреатит, травма) нарушениями, приводящими к развитию отека легких вследствие нарушения эндотелиального и эпителиального барьеров легких, альвеолярно-капиллярной мембраны.

Альвеолярно-капиллярная мембрана состоит из микрососудистого эндотелия, интерстиция и альвеолярного эпителия. Морфологические характеристики острого альвеолярного повреждения включают потерю целостности альвеолярно-капиллярной мембраны, чрезмерную трансэпителиальную миграцию нейтрофилов и высвобождение провоспалительных цитотоксических медиаторов. Биомаркеры, обнаруженные на эпителии и эндотелии, участвуют в воспалительном и коагуляционном каскадах, являются предикторами развития ОРДС и риска летального исхода [20].

В случае развития COVID-19 пневмонии при попадании в легкие SARS-CoV-2 запускает иммунный ответ, привлекая клетки иммунной системы в область, зараженную вирусом, и приводит к локальному воспалению. Тяжесть течения COVID-19 может определяться высвобождением

избыточного или неконтролируемого уровня цитокинов, которые могут привести к летальному исходу из-за чрезмерной реакции иммунной системы, которая называется цитокиновым штормом. В цитокиновом шторме ведущая роль отводится медиаторам воспаления, включая провоспалительные цитокины и хемокины, такие как интерлейкин (IL) IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, фактор некроза опухоли (TNF), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP1, также известный как CCL2), макрофагальный воспалительный белок 1 альфа (MIP1a, известный как CCL3), СХС-хемокиновый лиганд 10 (CXCL10), С-реактивный белок, ферритин, D-димеры. Установлено, что в патогенетических механизмах COVID-19 пневмонии и ОРДС потенциально важную роль играет IL-6-сигнальный путь и активатор транскрипции в системе внутриклеточной сигнализации 3 (STAT3). Сывороточные уровни IL-6, IL-2, IL-15, моноцитарного хемокина CCL2, а также TRAIL были достоверно выше в симптоматических, чем в бессимптомных случаях, что указывает на возможно важную роль этих цитокинов и хемокинов в патогенезе заболевания.

При COVID-19 пневмонии ОРДС развивается у 3-4% пациентов и может приводить к летальному исходу. Для тех, кто выживает, снижение качества жизни является распространенным явлением [35, 36]. Вместе с тем, реакция на инфекцию COVID-19 может быть бессимптомной или легкой, что наблюдается у многих заболевших.

При компьютерной томография (КТ) органов грудной клетки у 29,7% бессимптомных пациентов в легких были выявлены небольшие очаги «матового стекла». Аналогичные результаты КТ легких были получены у 54% РТ-ПЦР-положительных бессимптомных пассажиров с круизного судна, пришвартованного в бухте Йокогама, Япония, что указывает на наличие поражений легких даже в отсутствие клинических проявлений коронавирусной инфекции [15].

Летальность от SARS-CoV-2 высока из-за недостаточных знаний о патогенезе COVID-19 и отсутствия специфического лечения [14]. Следует отметить, что среди повышенных медиаторов воспаления уровень IL-6 в крови высоко коррелирует со смертностью от заболевания по сравнению с выжившими и не выжившими с инфекцией COVID-19. В этой связи можно ожидать, что использование двух клинически одобренных антагонистов IL-6R (тоцилизумаб и сарилумаб), которые в настоящее время используются для лечения ревматоидного артрита, сыграет решающую роль в лечении тяжелобольных пациентов с COVID-19.

В настоящее время доступные способы лечения COVID-19 включают неспецифические

противовирусные препараты, антибиотики, используемые для лечения вторичных бактериальных инфекций, сепсиса и уменьшения воспаления. Противовоспалительные препараты, в том числе нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), глюкокортикостероиды, иммуноглобулины, хлорохин/гидроксихлорохин, антагонисты воспалительных цитокинов (антагонисты к рецептору IL-6R, ингибиторы TNF α , антагонисты IL-1, киназный ингибитор JAK) [13, 25].

Важным становится и то, насколько высока вероятность, что пациент восстановится после пневмонии COVID-19 и восстановится функция его легких. Во-первых, пациенту надо преодолеть тяжесть самой коронавирусной инфекции, независимо от клинических проявлений; более легкие случаи с меньшей вероятностью вызывают длительные фиброзные рубцы в легочной ткани. Во-вторых, существуют ли серьезные проблемы со здоровьем, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) или болезни сердца, онкологическая патология, которые могут повысить риск развития ОРДС. Легочная ткань у этой категории больных может быть менее эластичной, и они могут иметь ослабленный иммунитет из-за преклонного возраста. Выздоровление пациента и восстановление легких будет зависеть от того, каким лечением и уходом он будет обеспечен, и как быстро. Своевременное комплексное лечение тяжелобольных онкологических пациентов с пневмонией COVID-19 в специализированной клинике может свести к минимуму повреждения легких [3, 9, 25].

В тяжелых случаях ОРДС лечение цитокинового шторма, вызванного SARS-CoV-2, является сложной задачей и должно осуществляться в специализированных отделениях реанимации с использованием искусственной вентиляции легких и экстракорпоральной мембранной оксигенацией. Недавние публикации свидетельствуют о том, что экспериментальной адьювантной терапией «блокады» цитокинового шторма в комплексном лечении пневмонии COVID-19 и ОРДС может быть терапия на основе мезенхимальных стволовых клеток, в том числе и у онкологических пациентов.

Иммуномодулирующая активность мезенхимальных стволовых клеток

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК), их еще называют мезенхимальными стромальными клетками — это гетерогенная популяция мультипотентных стромальных элементов. МСК способны дифференцироваться в различные клетки: остеобласты, хондробласты, адипоциты, клетки легкого, мышечные клетки, эпителий кишечника, нейроны, эпителий. МСК присутству-

ют в тканях эмбриона и во взрослом организме: в костном мозге, плаценте, пуповине, жировой ткани, мышечной ткани, дентальной пульпе, ткани миндалин, стенках сосудов и др. Они являются одним из наиболее часто используемых типов клеток в регенеративной медицине. Наряду с этим все возрастающее количество публикаций свидетельствует об эффективности МСК в лечении различных заболеваний, включая неврологические расстройства, ишемическую болезнь сердца, диабет, заболевания костей, хрящей и др. Зарегистрировано более 900 клинических исследований и пролечено более 10 000 пациентов (дата обращения 24 апреля 2020 г. www.clinicaltrials.gov) с использованием аутологичных и аллогенных МСК, терапевтический потенциал которых обусловлен сложными клеточными и молекулярными механизмами, включающими дифференцировку в различные клеточные линии и регуляцию иммунных функций с помощью воздействия на компоненты врожденного и адаптивного иммунитета [8, 34].

В соответствии с критериями Международного общества клеточной терапии (ISCT) на МСК, впервые выделенных из костного мозга, были обнаружены дифференцировочные антигены CD90, CD105 и CD73 (CD от англ. Cluster Differentiation) и не определялись маркеры гемопоэза CD11b, CD14, CD19, CD34, CD45, HLA-DR [6]. В тоже время на МСК, полученных из разных тканей, выявлена экспрессия других маркеров, определяемых различными факторами их микроокружения. Например, МСК, выделенные из легкого, отличаются от МСК, полученных из костного мозга, экспрессией CD146 и др. [29]. На МСК жировой ткани, наряду с обязательными общими дифференцировочными антигенами определяется белок CD49d и др. [11]. В настоящее время МСК обнаружены во всех тканях и антигенный состав для их идентификации находится на стадии изучения.

Важным становится изучение цитокинового профиля МСК и его влияние на иммунную систему. В большом количестве работ показано, что МСК продуцируют биологически активные растворимые факторы для обеспечения иммуномодулирующего, ангиогенного, анти-апоптозного и антиоксидантного эффектов [5, 27]. Они регулируют пролиферацию и функцию Т-лимфоцитов, уравнивают активность субпопуляций Т-хелперов, стимулируют генерацию Т-регуляторных лимфоцитов (Tregs), В-регуляторных лимфоцитов, M2 макрофагов, подавляют активность естественных киллеров (NK-клетки), В-лимфоцитов, созревание и активацию дендритных клеток, стимулируют пролиферацию и секрецию цитокинов семейством врожденных лимфоидных клеток (ILCs) [24, 28].

МСК способны изменять поведение клеток в опухоли и опухолевом микроокружении. Например, они могут индуцировать иммуноопосредованный противовоспалительный эффект в опухолевом очаге, ингибировать опухолевый ангиогенез, предотвращать метастазирование, индуцировать апоптоз и подавлять пролиферацию опухолевых клеток [3]. Иммуномодулирующая активность МСК в значительной степени обусловлена факторами воспалительного микроокружения. Доклинические и клинические исследования свидетельствуют о том, что после попадания в организм человека через внутривенную или внутриартериальную инфузию часть МСК накапливается в легких, активируется в провоспалительной среде легких, высвобождая противовоспалительные факторы, снижающие секрецию провоспалительных цитокинов, одновременно они модулируют регуляторные Т-клетки и макрофаги, защищают альвеолярные эпителиальные клетки, способствуют разрешению воспаления, предотвращают легочный фиброз [17, 18]. Таким образом, МСК обладают потенциалом, способствующим увеличению выживаемости пациентов при лечении ОРДС, индуцированного COVID-19, пластичность МСК становится решающим фактором в развитии различных иммунных эффектов в зависимости от патогенеза COVID-19.

В настоящее время изучение пластичности МСК у пациентов с COVID-19 осуществляется в более 270 клинических исследованиях, которые зарегистрированы в официальном международном реестре клинических исследований. Это МСК, выделенные из пуповины, плаценты, дентальной пульпы, костного мозга, периферической крови, жировой ткани, обонятельных луковиц и экзосомы МСК. Из них 5 исследований выделены по запросу MSC I SARS-Cov-2 (COVID-19) Related Acute Respiratory Distress Syndrome (дата обращения 4 января 2021 г. www.clinicaltrials.gov). Из России зарегистрированы 2 исследования: 1. «Безопасность и эффективность метода ингаляции экзосом при пневмонии, ассоциированной с COVID-19». 2. «Оценка безопасности и эффективности метода ингаляции экзосом при пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2». Это пилотные клинические исследования ингаляции экзосом, выделенных из МСК для лечения тяжелой коронавирусной пневмонии (Медицинский центр Династа, Самара, Российская Федерация).

Клиническая эффективность МСК, выделенных из жировой ткани, в адьювантном режиме зарегистрирована в рандомизированном исследовании I фазы у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии цитокинового шторма, дыхательной и полиорганной недостаточности.

В этом исследовании клиническое улучшение оцениваются по дням: 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25 с учетом измерения температуры тела и других жизненно важных показателей, степень насыщения артериальной крови кислородом, биохимических показателей крови (включая функциональные тесты печени), креатининфосфокиназы, С-реактивного белка, иммунного статуса (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+ и CD56+ лимфоцитов), провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-2, TNF- α , ITN- γ , IL-4, IL-6, IL-10), иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM и IgE), HLA-генотипа и отключение от вентиляции легких [1].

В Китае проводится двойное слепое, плацебо-контролируемое многоцентровое исследование безопасности и эффективности терапии МСК у пациентов с осложнениями COVID-19 (лихорадка, ОРДС) и у здоровых медицинских работников, находящихся в тесном контакте с этой категорией пациентов с целью профилактики COVID-19. Основой исследования послужили результаты пилотного исследования внутривенного введения МСК пуповинной крови, которые привели к полному выздоровлению инфицированных COVID-19 пожилых пациентов с дыхательной недостаточностью [21].

Таким образом, доклинические и клинические исследования использования МСК при инфекции COVID-19 свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения патогенетических механизмов МСК на экспериментальных моделях повреждения легких, вызванных SARS-CoV-2, и проведение надлежащим образом организованных клинических исследований для различных категорий онкологических пациентов с пневмонией COVID-19 и ОРДС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adjuvant therapy with mesenchymal stem cells in patients diagnosed with COVID-19 in critical condition. www.clinicaltrials.gov.
2. Altenburg A.F., Rimmelzwaan G.F., de Vries R.D. Virus-specific T cells as correlate of (cross-) protective immunity against influenza. *Vaccine*. 2015; 33: 500-506.
3. Babajani A., Soltani P., Jamshidi E. et al. Mesenchymal stem cells with anti-neoplastic agents for targeted treatment of cancer. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2020;8: 748.
4. Behrmann O., Spiegel M. COVID-19: from rapid genome sequencing to fast decisions. *The Lancet Infect. Dis.* 2020; 20: 1218.
5. Daniëlle G. Leuning, Nick R. M. et al. The cytokine secretion profile of mesenchymal stromal cells is determined by surface structure of the microenvironment. *Scientific Reports*. 2018;8, Article number: 7716: 9.
6. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I. et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. *Int. Soc. Cell Ther. position statement. Cytotherapy*. 2006;8: 315-317.
7. Fan E., Brode D., Slutsky A.S. Acute Respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2018; 319: 698-710.

8. Fan X-L, Zhang Y, Li X., Fu Q-L. Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy. *Cell. Mol. Life Sci.* 2020;77: 2771-2794.
9. Galiatsatos P. What coronavirus does to the lung? Galiatsatos P. is an expert on lung disease at Johns Hopkins Bayview Medical Center.
10. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Pathol.* 2004; 203: 631-637.
11. Helmy M.A., Mohamed A.F., Rasheed H.M. et al. A protocol for primary isolation and culture of adipose-derived stem cells and their phenotypic profile. *Alexandria J. Med.* 2020; 56: 42-50.
12. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Svhoeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181: 271-280.
13. Huang C., Wang Y, Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England).* 2020; 395: 497-506.
14. Iacob S., Iacob D.G. SARS-CoV-2 Treatment Approaches: Numerous Options, No Certainty for a Versatile Virus. *Front. Pharmacol.* 2020; 11, Art. 1224.
15. Inui S., Fujikawa A., Jitsu M. et al. Chest CT findings in cases from the cruise ship "Diamond Princess" with coronavirus disease 2019 (COVID-19) Cardiothoracic Imaging. *Radiology: Cardiothoracic Imaging.* 2020.
16. Kim D., Lee J-Y., Yang J-S. et al. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. *Cell.* 2020;181: 914-921.
17. Leng Z., Zhu R., Hou W. et al. Transplantation of ACE2-mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging and Disease.* 2020; 11: 216-228.
18. Lian Q., Zhang Y., Gao F. et al. Direct differentiation of human-induced pluripotent stem cells to mesenchymal stem cells. *Methods Mol. Biol.* 2016; 1416: 289-298.
19. Matthay M.A., Zemans R.L., Zimmerman G.A. et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2019; 5: 18.
20. Matthay M.A., Zimmerman G.A. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management. *Am. J. Respir Cell Mol. Biol.* 2005; 33: 391-327.
21. Mesenchymal stem cells for the treatment of COVID-19. www.clinicaltrials.gov.
22. Minervina A.A., Komech E.A., Titov A. et al. Longitudinal high-throughput TCR repertoire profiling reveals the dynamics of T cell memory formation after mild COVID-19 infection. *BioRxiv.* 2020.
23. Miyazawa M. Immunopathogenesis of SARS-CoV-2-induced pneumonia: lessons from influenza virus infection. *Inflamm. Regen.* 2020; 40: 39.
24. Negi N., Griffin M.D. Effects of mesenchymal stromal cells on regulatory T cells: Current understanding and clinical relevance. *Stem cells.* 2020; 38: 596-605.
25. Nitulescu G.M., Paunescu H., Moschos S.A. et al. Comprehensive analysis of drugs. *Int. J. Mol. Med.* 2020;46: 467-488.
26. Rahimi A., Mirzazadeh A., Tavakolpour S. et al. Genetics and genomics of SARS-CoV: A review of the literature with the special focus on genetic diversity and SARS-CoV genome detection. *Genomics.* 2020.
27. Rolandsson E.S., Åhrman E., Palani A. et al. Quantitative proteomic characterization of lung-MSC and bone marrow-MSC using DIA-mass spectrometry. *Sci Rep.* 2017; 7: 9316.
28. Sharma K., Husain S.Y., Das P. et al. Regenerative potential of mesenchymal stem cells: therapeutic applications in lung disorders. In: Pharm PV (ed) *Liver, lung and heart regeneration.* Springer International Publishing, Cham. 2020; 77-117.
29. Sveiven S.N., Nordgren T.M. Lung-resident mesenchymal stromal cells are tissue-specific regulators of lung homeostasis. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2020; 319: L197-L210.
30. To K.F., Lo A.W.I. Exploring the pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS): The tissue distribution of the coronavirus (SARS-CoV) and its putative receptor, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE). *Pathol.* 2004; 203: 740-743.
31. Wen F., Yu H., Guo J. et al. Identification of the hyper-variable genomic hotspot for the novel coronavirus SARS-CoV-2. *J. Infect.* 2020; 80: 671-693.
32. Wilkinson T.M., Li C.K.F., Chui C.S.C. et al. Preexisting influenza-specific CD4+ T cells correlate with disease protection against influenza challenge in humans. *Nat. Med.* 2012;18: 274-280.
33. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367: 1260-1263.
34. Wu X., Jiang J., Gu Z. et al. Mesenchymal stromal cell therapies: immunomodulatory properties and clinical progress. *Stem cell Res. Ther.* 2020;11: 345.
35. Zhou P., Yang X.G., Wang B. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579: 270-273.
36. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. China novel coronavirus investigating and research team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020;382: 727-733.

Поступила в редакцию 11.01.2021 г.

I.A. Baldueva¹, T.L. Nekhaeva¹, A.M. Belyaev^{1,2}

Mesenchymal stem cells in treatment of cancer patients with COVID-19 pneumonia

¹N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg,

²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

The review discusses the pathogenetic mechanisms of the development of respiratory infection COVID-19 and the clinical use of cell technologies based on mesenchymal stem cells (MSCs). Due to the global pandemic of COVID-19/SARS-CoV-2 respiratory infection associated with the spread of the SARS-CoV-2 virus, and the difficulty in treating severe cases of infection, the immunomodulatory activity of MSCs due to inflammatory microenvironment factors can be used in the complex treatment of COVID-19 pneumonia, including in cancer patients.

Key words: review, mesenchymal stem cells, MSC, SARS-CoV-2, pneumonia, COVID-19, inflammation, cytokines, clinical trials