

# ВОЗДЕЙСТВИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА РАННИЕ ЭТАПЫ ФОРМИРОВАНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ИММУНИТЕТА

Ляшенко В.А., Гольдштейн Д.В.\* , Ржанинова А.А.\*

ГУ НИИ Вирусных препаратов им. О.Г.Анжапаридзе РАМН, Москва;

\*Институт стволовой клетки и клеточных технологий РАМН, Москва, Россия

**Резюме.** В обзоре рассмотрен вопрос о причинах неоднократно доказанной успешной аллотрансплантации стволовых клеток. Основное внимание уделено воздействию некоторых видов стволовых клеток на иммунную систему человека, главным образом, на активированные Т-лимфоциты. Показано, что мезенхимальные и стромальные стволовые клетки способны *in vitro* останавливать размножение Т-лимфоцитов, активированных присутствием аллогенных клеток или неспецифических митогенов. Таким образом, контакт со стволовыми клетками может тормозить развитие реакций трансплантационного иммунитета, а также – приостанавливать образование новых клонов Т-лимфоцитов. В процессе восстановления иммунной системы после иммуносупрессивной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток наблюдается длительная задержка восполнения количества CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, а также объёма репертуара Т-лимфоцитов по специфичности. Возможно, этот эффект связан с иммуномодулирующей (похожей на иммунорегуляторную) способностью трансплантированных стволовых клеток - как аллогенных, так и аутологичных. Обнаруженные закономерности заставляют, в частности, обратить внимание на риск развития иммунодепрессии, связанной с использованием стволовых клеток.

*Ключевые слова:* аллогенная трансплантация, стволовые клетки, иммунорегуляция.

*Lyashenko V.A., Goldshtein D.V., Rzhaniнова A.A.*

## THE INFLUENCE OF STEM CELLS ON EARLY STAGES OF THE GRAFT IMMUNITY

**Abstract.** In this review, the reasons for successful transplantation of stem cells have been studied. Special attention has been paid to the influence of some stem cells types on the immune system, mainly, on activated T-lymphocytes. It has been shown, that mesenchymal and stromal stem cells *in vitro* blocked the production of T-lymphocytes activated by allogenic cells or non-specific mitogens. Thus, contact with stem cells can impede the development of the graft immunity and inhibit the development of new T-lymphocyte clones. After the immunosuppressive therapy and stem transplantation of CD4<sup>+</sup> population, as well as the impediment of the restoration of T-lymphocyte repertoire are observed. This effect is probably connected with immunomodulatory (similar to immunoregulatory) capacity of transferred allogenic or autologous stem cells. These studies have shown the risk of immunosuppression connected with the application of stem cells. (*Med. Immunol.*, 2005, vol.7, № 5-6, pp 489-494)

В настоящее время трансплантация стволовых клеток (СК) превратилась в достаточно широкую клиническую область, в которой одной из проблем является совместимость пересаживаемых клеток и тканей реципиента.

В последние годы, многие клинические и экспериментальные работы [23, 24] посвящены транс-

плантации мезенхимальных (МСК) и близких к ним по свойствам стромальных стволовых клеток (ССК) – аллогенных или аутологичных. Ещё одна разновидность трансплантируемых клеток – кроветворные (КСК), несущие маркер – CD34 [26, 29, 30]. Они часто используются для реципиентов, перенесших предварительное облучение или интенсивную иммунодепрессивную терапию. Все перечисленные разновидности СК могут быть получены из костного мозга, некоторых других органов или циркулирующей крови доноров.

Одна из причин давно установленного высокого уровня приживления аллогенных СК [2, 7] – ис-

### Адрес для переписки:

Ляшенко Всеволод Андреевич

109088, Москва, 1-я Дубровская, дом 15,

ГУ НИИВП РАМН.

Тел.: (095)674-42-51, факс (095) 674-57-10.

ходное отсутствие на поверхности этих мало дифференцированных клеток белков HLA-системы гистосовместимости, благодаря которому чужеродность клеток слабо или не распознаётся лимфоцитами реципиента. Однако упомянутые белки появляются, например, на поверхности МСК после воздействия на них IFN $\gamma$  [19]. Даже эмбриональные клетки, трансплантируемые в качестве КСК, начинают экспрессировать HLA белки в процессе дифференцировки [12]. При трансплантации КСК костного мозга облучённым реципиентам нередко наблюдается развитие реакции трансплантат против хозяина (РТПХ), что свидетельствует о достаточной иммунной компетентности перевиваемых клеток [10, 34, 37]. Таким образом, «неузнаваемость» трансплантированных аллогенных СК нельзя считать абсолютной.

В то же время, работы последних лет принесли чрезвычайно интересные сведения о способности некоторых видов СК подавлять размножение активированных аллогенных лимфоцитов, препятствуя таким образом образованию клонов, способных атаковать трансплантат [1, 7, 17, 34]. Более того, в присутствии МСК *in vitro* заметно снижается уровень размножения Т-лимфоцитов, индуцированный известными митогенами, например, ФГА [6, 18]. Таким образом, МСК, ССК и, возможно, КСК обладают способностью приостанавливать дифференцировку и размножение аллогенных Т-лимфоцитов при прямом контакте с этими клетками. Следует сразу же подчеркнуть то обстоятельство, что сходное по результату действие СК могут оказывать и в системах, где мишенью являются аутологичные лимфоциты человека или изологичные – мыши [17, 22], т.е. при отсутствии различий в маркёрах гистосовместимости. Подавляющее (или регуляторное) взаимодействие СК - лимфоцит является, таким образом, иммунологически не специфичным. В некоторых экспериментах упомянутое действие охарактеризовано достаточно подробно.

Так, в работе [22], выполненной с использованием лимфоцитов и МСК человека, были выявлены некоторые характеристики действия МСК при задержке размножения Т-лимфоцитов в присутствии аллогенных, облучённых клеток-мишеней (однонаправленная реакция размножения смешанных аллогенных лимфоцитов *in vitro* (MLR)).

Задержка бласттрансформации в однонаправленной MLR происходила при добавлении в систему (в качестве третьего её компонента) как нативных, так и облучённых МСК, т.е. реализация этой функции не требовала сохранения способности МСК к размножению.

Очень важно наблюдение, согласно которому иммунорегулирующим действием в данной системе обладают как аутологичные, так и аллогенные относительно активных лимфоцитов МСК. Следовательно,

МСК распознают лимфоциты помимо активности антиген распознающего рецептора Т-лимфоцитов (TCR).

В других исследованиях было отмечено, что лимфоциты крови аллогенного организма могут распознавать облучённые, «чужие» МСК (однонаправленная MLR), но их ответ оказывается слабым, как бы подавленным [1, 6, 25, 35].

При работе с системой MLR, содержащей стромальные клетки костного мозга человека и мононуклеары крови аллогенного донора [35], лимфоциты не размножались, «не распознавали» чужеродность СК. Кроме того, стромальные СК оказывали подавляющее действие на пролиферацию лимфоцитов, активированных моноклональными антителами, специфичными относительно маркёров CD3 и CD28. Авторы воспроизводили указанный феномен, используя также вместо живых СК среду их культивирования, но попытки выделить из этой среды «ингибирующий» фактор в чистом виде пока что не описаны.

Далее было установлено, что СК способны «защищаться» от специфического клона аллогенных цитотоксических лимфоцитов в системе «вето-эффекта». В данной серии опытов [22] лимфоциты крови человека инкубировали с облучёнными аллогенными клетками в течении 5 суток. При этом в культуре накапливались цитотоксические Т-лимфоциты, которые определяли по способности разрушать соответствующие аллогенные лимфоциты, подвергнутые воздействию ФГА и нагруженные Cr51. Реакция между клетками проводилась в течение 4 часов в присутствии или отсутствии МСК. Вето-подобный эффект МСК выражался в значительном снижении высвобождения Cr51 из клеток. Авторы подчёркивают, что активные МСК могут быть аллогенными относительно цитотоксических Т-лимфоцитов или клеток-мишеней, т.е. эффект торможения был иммунологически не специфичен. Можно предположить, что вето-подобный эффект проявляется *in vivo* после трансплантации СК, предохраняя трансплантат от эффекторных Т-лимфоцитов [6, 22].

В связи с изложенными данными, возникает вопрос о том, как воздействуют трансплантированные СК на функции иммунной системы реципиентов. Возможно ли неспецифическое подавление клонообразования, в основе которого лежит размножение активированных Т-лимфоцитов? Косвенное подтверждение данного предположения было получено при исследовании восстановления иммунной системы у реципиентов, получивших трансплантацию аутологичных или аллогенных СК после интенсивного подавления кроветворения облучением и применением цитостатических препаратов. Было отмечено, что динамика восстановления функций иммунной системы сходна для

случаев лечения собственными или аллогенными СК [6, 33]. В обоих случаях восстановление нормальных параметров иммунной системы оказывается длительным. Чрезвычайно интересны сведения о неравномерности этого восстановления во времени [3, 4, 16, 30]. В первую очередь, нормальных величин достигает содержание в крови гранулоцитов (15-30 дней). Затем – дендритных клеток и НК (несколько месяцев). Уровень В-лимфоцитов восстанавливается примерно в течении полугода, а общее количества  $CD3^+$  Т-клеток остаётся пониженным дольше и восстанавливается дифференцировано. Вначале формируется пул лимфоцитов, несущих антигены  $CD3^+CD8^+$ , затем – гораздо позже – пул Т-хелперов  $CD3^+CD4^+$ , необходимых, в частности, для формирования и размножения клонов В-лимфоцитов, от числа которых зависит широта репертуара синтезируемых антител. Восстановление численности клеток  $CD3^+CD4^+$  завершается в течении второго года после трансплантации [11, 16, 21, 33].

Следует подчеркнуть чёткое отставание формирования пула  $CD4^+$  лимфоцитов, показанное на десятках наблюдений за реципиентами собственных СК [4]. Можно предположить, что такое отставание обусловлено присутствием избыточного количества СК в тимусе и других лимфоидных органах, ответственных за формирование новых клонов дифференцированных Т-лимфоцитов. Отмечено также, что количество лимфоцитов крови, способных ответить бласттрансформацией на воздействие митогенов, остаётся пониженным до шестого, девятого месяцев после трансплантации [27, 34]. Пониженными остаются также показатели полноты репертуара клонов Т-лимфоцитов, различающихся между собой строением лёгкой  $\alpha\beta$ -цепи ТСР. Объём репертуара таких клонов определяли с помощью исследования фракционного состава пула молекул м-РНК, кодирующих  $\beta$ -цепь ТСР [38].

Таким образом, было доказано замедление образования новых клонов Т-лимфоцитов в течение длительного времени после трансплантации СК. Изложенные наблюдения приводят к постановке вопроса о том, почему эволюция создала достаточно сложный и многофакторный механизм защиты стволовых клеток от иммунологически активных лимфоцитов. Вероятным выглядит предположение о том, что главной «задачей» является защита не от аллогенных лимфоцитов, а от собственных, спонтанно образующихся аутоиммунных клонов.

Поскольку действие этой защиты не является прямым результатом распознавания комплекса антигенов гистосовместимости СК, она (при поступлении в лимфоидные органы большого количества СК) может приобрести характер неспецифического торможения размножения активированных Т-лимфоцитов, т.е. клонообразования.

Можно считать, что успешная трансплантация аллогенных СК теоретически обоснована.

В случаях, когда речь идёт о КСК, дифференцировка которых приводит к накоплению в организме реципиента аллогенных иммунокомпетентных клеток, удаётся наблюдать развитие устойчивого химеризма – одновременного наличия в кроветворных органах клеток реципиента и донора СК. Этому состоянию соответствует устойчивая толерантность – в эксперименте на аллогенных мышках кожный лоскут у реципиентов СК соответствующей линии не отторгается в течение длительного времени [15, 28, 32].

Но трансплантация аллогенных СК оказывается не единственным иммунологическим аспектом данной области трансплантологии. Неспецифическая иммунорегуляторная активность аутологичных, как и аллогенных СК позволяет ставить вопрос как о целевом применении СК для воздействия на иммунную систему, так и о риске развития иммунодепрессии в ряде вариантов лечебного использования СК.

В настоящее время можно назвать несколько вариантов использования МСК для воздействия на иммунную систему реципиента при аллогенной трансплантации клеток и тканей.

1) Индукция толерантности к ткани трансплантируемой почки посредством параллельного введения реципиенту клеток костного мозга донора [9, 20, 36].

2) При трансплантации аллогенных КСК пациенту с ранее подавленным кроветворением, т.е. после воздействия облучения или цитостатических средств, проводилось дополнительное введение им МСК с целью индуцировать становление толерантности трансплантированных клеток к тканям реципиента. Дополнительная трансплантация МСК помогала предупредить развитие у реципиента РТПХ [8, 9, 10, 13].

3) Учитывая способность СК к длительному пребыванию в организме реципиента, было предложено использовать аутологичные или аллогенные СК в качестве клеток-носителей для генной терапии [5]. В эксперименте был осуществлён перенос ксеногенного белка неомидин-фосфотрансферазы в организм обезьян резус в составе аутологичных СК костного мозга или же лимфоцитов периферической крови. Затем была определена продолжительность сохранения клеток, экспрессирующих названный белок, в организме реципиента. Присутствие в организме СК, экспрессирующих ксеногенный белок, не приводило к развитию иммунного ответа против него; трансфицированный ген сохранялся в течении двух лет. Если тот же белок экспрессировался на поверхности лимфоцитов обезьян, в организме реципиента развивался иммунный ответ, и гибель клеток-носителей происходила в течении нескольких недель [14].

В клинике была предпринята удачная попытка лечить SCID (тяжёлый комбинированный иммунодефицит) введением КСК, трансфецированных геном общей гамма-цепи иммуноглобулинов [31].

Влияние перевиваемых СК на состояние иммунной системы не облучённых реципиентов (людей или животных) изучено недостаточно. Имеется сообщение о повышении чувствительности мышей некоторых линий к трансплантации модельной меланомы мышей В-16 в случаях одновременной трансплантации им меланомы и сингенных (В-16) СК костного мозга [8]. Таким образом, была показана возможность снижения противоопухолевой защиты под влиянием СК.

В будущем иммунологический риск клинического применения различных видов СК, несомненно, будет исследован и минимизирован. В целом, проблема взаимодействия СК и различных иммунокомпетентных клеток чрезвычайно интересна, в частности – с точки зрения исследования механизмов индукции и подавления трансплантационного иммунитета.

## Список литературы

1. Bartholomew A., Sturgeon C., Siatskas M., Tetter K., Mc Intosh K., Patil S., Hardy W., Devine S., Ucker D., Plane R., Mosely A., Hoffman R. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival *in vivo* // *Experimental Hematology* - 2002. - Vol.30. - P.42-48.
2. Bellucci R., Ritz J. Allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma // *Rev Clin Exp Hematol.* - 2002. - Vol. 6. - P.205-224.
3. Bomberger C., Singh-Jairam M., Rodey G., Guerriero A., Yeager A.M., Fleming W.H., Holl H.K., Waller E.K. Lymphoid reconstitution After Autologous PBSC Transplantation With FACS-Sorted CD34+ Hematopoietic Progenitors // *Blood*. - 1998. - Vol. 91. - P.2588-2600.
4. Damiani D., Stocchi R., Masolini P., Michelutti A., Sperito A., Geromin A., Skert C., Serno M., Micheioli M., Baccarani M., Fanin R. CD34+ selected versus unmanipulated autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: impact on dendritic and immune recovery and on complications due to infection // *Annals of Oncology* - 2003. - Vol.14. - P.475-480.
5. Deans R.J., Moseley A.B. Mesenchymal stem cells and gene therapy applications // *Eur. Cytokine Networks* - 2000. - Vol.11. - P.323-324.
6. Di Nicola M., Carmello C., Magni M., Milanese M., Longoni P.D., Mattenci P., Crisanti S., Gianni A.M. Human bone marrow stromal cell suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or non-specific mitogen stimuli // *Blood* - 2002. - Vol.99. - P.3838-3843.
7. Di Persio J.F., Kboury H., Haug J., Rass V.J., Adkins D.R., Goodnough L.T., Brown R.A. Innovations in Allogeneic Stem-Cell Transplantation // *Seminars in Hematology* - 2000. - Vol.37. ( Suppl. 2.) - P.33-41.
8. Djouad F., Plence P., Bony C., Tropel P., Apparailly F., Sani J., Noel D., Forgesen C. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals // *Blood*. - 2003. - Vol.102. - P.3837-3844.
9. Fandrich F., Lin X., Chai G.X., Schulze V., Ganten D., Bader M., Kalle J., Huang D.S., Pavaresch K., Zavarava N., Binas B. Preimplantation-stage stem cells induces long-term allogeneic graft acceptance without supplementary host conditioning // *Nat.Med.* - 2002. - Vol.8. - P.171-178.
10. Flowers M., Parker P., Johnston L., Matos A.V., Storer B., Bensinger W.I., Storb R., Appelbaum F.R., Forman S.I., Blume K.G., Martin P.J. Comparison of chronic graft versus host disease after transplantation of peripheral stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long term follow up a randomized trial // *Blood* - 2002. - Vol.100. - P.415-419.
11. Galy A., Rudraraju S., Baynes R., Klein R. Recovery of lymphocytes and dendritic cell subsets after autologous CD34+ cell transplantation // *Bone Marrow Transplant* 2000. - Vol. 25. - P.1249-1255.
12. Gotherstrom C., Ringden O., Tammic C., Zetterberg E., Westgren M., Le Blane K. Immunologic properties of human fetal mesenchymal stem cells // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. - 2004. - Vol.190. - P.239-245
13. Han Q., Deng W., Li C., Liao L., Ge W., Zhao Z., Roux E. Allogeneic adult stem cells establish long-term residence in recipient tissues and facilitate skin transplantation // *Exp. Hematol.* - 2003. - Vol.31. - P.158-163.
14. Heim J.A., Hanasono Y., Giri N., Wu T., Childs R., Sellers S.E., Moul L., Agricola B.A., Metzger M.E., Donahue R.E., Tisdale J.F., Punbar C.E. Introduction of a xenogenic gene via hematopoietic stem cells leads to specific tolerance in a rhesus monkey model // *Mol. Ther.* - 2000. - Vol.1. - P.533-544.
15. Helg C., Chapuis B., Bolle J.F., Morel P., Salomon D., Roux E., Antonioli V., Jeannet M., Leski M. Renal transplantation without immunosuppression in a host with tolerance induced by allogeneic bone marrow transplantation // *Transplantation* - 1994. - Vol.58. - P.1420-1422.
16. Kook H., Goldman F., Padley D., Giller R., Rumelhart S., Holida M., Lee N., Peters C., Comito M., Yuling D., Trigg M. Reconstruction of the immune system after unrelated or partially matched T-cell depleted bone marrow transplantation in children: immunophenotypic analysis and factors affecting the speed of recovery // *Blood*. - 1996. - Vol.88. - P.1089-1097.

17. Krampera M., Glennie S., Dison J., Scott D., Laylor R., Simpson E., Dazzi F. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T-cells to their cognate peptide // *Blood*. - 2003. - Vol.101. - P.3623-3729.
18. Le Blan K., Rasmusson I., Gotherstrom C., Zetlerberg E., Ringen O. Mesenchymal stem cells inhibit the expression of CD25 (inter 2 receptor. and CD38 on phytohaemagglutinin-activated lymphocytes // *Scand J Immunol*. - 2004. - Vol.60. - P.307-315.
19. Majumdar M.K., Keane-Moore M., Buyane D., Hardy W.B., Moorman M.A., Mc Intosh K.R., Mosca I.D. Characterization and Functionality of Cell Surface Molecules on Human Mesenchymal Stem Cells // *J.Biomed Sci*. - 2003. - Vol.10. - P.228-241.
20. Mathew J.M., Garcia-Morales R.O., Carreno M., Jin I., Tuller L., Blomberger B., Cirocco R., Burke G.W., Ciancio G., Ricordi C., Esquenazi V., Tsakis A., Miller J. Immune responses and their regulation by donor bone marrow cells in clinical organ transplantation // *Transpl. Immunol*. - 2003. - Vol.11. - P.307-321.
21. Nachbaur D., Kropshofer G., Heitger A., Latzer K., Glassl H., Ludescher C., Nussbaumer W., Niederwieser D. Phenotypic and functional lymphocytes recovery after CD34+ enriched versus non-T cell-depleted autologous peripheral blood stem cell transplantation // *J. Hematother Stem Cell Res*. - 2000. - Vol. 9. - P.727-736.
22. Potian J.A., Aviv H., Ponzio N.M., Harrison J.S., Rameshwar P. Veto-like activity of mesenchymal stem cells: functional discrimination between cellular responses to allogens and recall antigens // *J. Immunol*. 2003. - Vol. 171. - P.3426-3434.
23. Prockop D.J. Further proof of the plasticity of adult stem cells and their role in tissue repair // *The Journal of Cell Biology*. - 2003. - Vol. 160. - P.807-809.
24. Prockop D.J. Marrow stromal cells as stem cells for non-hemopoietic tissues // *Science*. - 1997. - Vol.276. - P.71-74.
25. Rasmusson I., Ringden O., Sundberg B., Berit L., Le Blane K. Mesenchymal stem cells inhibit the formation of cytotoxic T lymphocytes, but not activated cytotoxic T lymphocytes or natural killer cells // *Transplantation*. - 2003. - Vol.76. - P.1208-1213.
26. Ringden O., Labopin M., Bacigalupo A., Arcese W., Schefer U.W., Willemze R., Koc H., Bunjes B., Gluckman E., Rocha V., Schattenberg A., Frassoni F. Transplantation of Peripheral Blood Stem Cells as compared with Bone Marrow from HLA-identical siblings in adult patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia // *Journal of Clinical Oncology*. - 2002. - Vol. 20. - P.4655-4664.
27. Roux E., Dumont-Girard F., Starobinski M., Siegrist C.A., Helg C., Chapuis B., Roosnek E. Recovery of immune reactivity after T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation depends on thymic activity // *Blood*. - 2000. - Vol.96. - P.2299-2303.
28. Sayegh M.H., Fine N.A., Smith J.L., Rennke H.G., Milford E.L., Tilney N.L. Immunologic tolerance to renal allografts after bone marrow transplants from the same donor // *Ann. Intern. Med.*- 1991. - Vol.114. - P.954-955.
29. Schiller G., Vescio R., Freitas C., Spitzer G., Sahabi F., Lee M., Wu C.H., Cao J., Lee J.C., Hong C.H. Transplantation of CD34+ peripheral blood progenitor cells after high-dose chemotherapy for patients with advanced multiple myeloma // *Blood*. - 1995. - Vol. 86. - P.390-397.
30. Shizuru I.A., Weissman I.L., Kernoff R., Masek M., Scheffold Y.C. Purified hematopoietic stem cells grafts induce tolerance to alloantigens and can mediate positive and negative T-cell selection // *Proc.Nat.Acad. Sci .USA*. - 2000. - Vol.97. - P.9555-9560.
31. Simpson E. Immunotherapy and gene Therapy // *Drugs*. - 2004. - Vol.7. - P.105-108.
32. Sorof J.M., Kooper M.A., Portale A.A., Potter D., De Santes K., Cowan M. Renal transplantation without chronic immunosuppression after T cell-depleted, HLA-mismatched bone marrow transplantation // *Transplantation*. - 1995. - Vol. 59 - P.1633-1635.
33. Talvensaari K., Clave E., Douay C., Rabian C., Garderet L., Bussson M., Garnier F., Douek D., Gluckman E., Charron D., Toubert A. A broad T-cell repertoire diversity and an efficient thymic function indicate a favorable long-term immune reconstitution after cord blood stem cells transplantation // *Blood*. - 2002. - Vol.99 - P.1458-1464.
34. Thompson B.G., Robertson K.A., Gowan D., Heilman D., Broxmeyer H.E., Emanuel D., Kotylo P., Brahmi Z., Smith F.O. Analysis of engraftment, graft-versus host disease, and immune recovery following unrelated donor cord blood transplantation // *Blood*. - 2000. - Vol.96. - P.2703-2011.
35. Tse W., Pendleton J.D., Beyer V.M., Egalca M.C., Guinan E.C. Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation // *Transplantation*. - 2003. - Vol.75 - P.389397.
36. Trivedi H.L., Vanicar A.V., Vakil J.M., Shah V.R., Modi P.R., Trivedy V.B. A strategy to achieve donor-specific hyporesponsiveness in cadaver renal allograft recipients by donor haematopoietic stem cell transplantation into the thymus and periphery // *Nephrol. Dial. Transplant*. - 2004. - Vol.19. - P.2374-2377.
37. Urbano-Ispizua A., Garcia-Conde J., Brunet S., Hemander F., Sank Y., Petit J., Bargay J., Figuera A., Rovira M., Solano C., Ojeda E., de la Rubia J., Rozman C. High incidence chronic graft versus host disease after allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation // *Haematologica*. - 1997. - Vol. 82. - P.683-689.

38. Wu C.J., Chillemi F., Alyea E.P., Orsini E., Neuberg D., Soiffer R.J., Ritz J. Recostitution of T-cell repertoire diversity following T-cell depleted al-

logeneic bone marrow transplantation is related to hematopoietic himerism // Blood. - 2000. - Vol.95. - P.352-359.

*поступила в редакцию 25.05.2005*  
*отправлена на доработку 29.05.2005*  
*принята к печати 10.08.2005*