

Исайкина Я.И.¹, Саванович И.И.², Наумович М.Г.¹, Янушкевич П.Г.¹, Лях Е.Г.¹, Жерносеченко А.А.¹,
Новикова М.А.¹, Савич Ю.В.¹, Фролова Р.Л.¹, Микульчик Н.В.²

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Isaikina Y.¹, Savanovich I.², Naumovich M.¹, Yanushkevich P.¹, Liakh E.¹, Zhernasechanka H.¹,
Novikova M.¹, Savich Y.¹, Frolova R.¹, Mikulchik N.²

¹ Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Применение мезенхимальных стволовых клеток в комплексной терапии воспалительных заболеваний кишечника у детей

The Use of Mesenchymal Stem Cells in the Complex Therapy
of Inflammatory Bowel Diseases in Children

Резюме

Одной из основных проблем лечения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) у детей является потеря чувствительности или отсутствие ответа на назначаемую противовоспалительную терапию. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК), благодаря их выраженным иммуносупрессивным и противовоспалительным свойствам, хорошо зарекомендовали себя в клеточной терапии ряда аутоиммунных заболеваний, в том числе и воспалительного заболевания кишечника у взрослых. Целью нашей работы являлось оценить эффект применения аллогенных МСК для лечения пациентов детского возраста с ВЗК. В исследование было включено 24 пациента в возрасте 8–18 лет с ВЗК (18 пациентов с болезнью Крона (БК) и 6 пациентов с язвенным колитом (ЯК)). Пациенты исследуемой группы (n=12) дополнительно к стандартной терапии получали 2 введения МСК костного мозга или плаценты с интервалом в 2 недели в суммарной дозе $3,8 (2,8-5,25) \times 10^6/\text{кг}$, тогда как пациенты контрольной группы – только стандартную терапию. Эффективность терапии МСК оценивали по положительной динамике педиатрических индексов активности БК и ЯК (ПИАБК и ПИАЯК), данным инструментальной диагностики, илеоколоноскопии и эзофагогастродуоденоскопии. Результаты исследования показали, что в группе пациентов, получивших МСК, клинический ответ был более чем у 90% детей, из которых 75% достигли клинической ремиссии, и у 83%, по данным эндоскопии, отмечено снижение активности воспаления или достигнута эндоскопическая ремиссия. Это достоверно выше, чем в группе пациентов, получавших только стандартную терапию: клинический ответ наблюдали лишь в 42% случаев, а эндоскопическая ремиссия не была достигнута ни у одного пациента. Нами сделано заключение о целесообразности использования аллогенных МСК костного мозга или плаценты в комплексной терапии ВЗК у детей.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, дети, мезенхимальные стволовые клетки.



Abstract

The loss of sensitivity or lack of response to the prescribed anti-inflammatory therapy is one of the main problems in treatment of inflammatory bowel disease (IBD) in children. Mesenchymal stem cells (MSC) demonstrated the efficiency in the therapy of autoimmune diseases, including IBD in adults, due to their pronounced immunosuppressive and anti-inflammatory properties. The aim of our study was to evaluate the effect of the use of allogeneic MSCs for the treatment IBD in children. We included 24 patients from 8 to 18 years old with IBD (18 patients with Crohn's disease (CD) and 6 patients with ulcerative colitis (UC)) in our investigation. Patients in the study group ($n = 12$) received 2 injections of MSCs from bone marrow or placenta, with an interval of 2 weeks, total dose was $3.8 (2.8 - 5.25) \times 10^6 / \text{kg}$, in addition to standard therapy; while patients in the control group received only standard therapy. The effectiveness of MSC therapy was assessed by the dynamics of pediatric activity indices for CD and UC (PCDAI and PUCAI), by the data of instrumental diagnostics, ileocolonoscopy, and esophagogastroduodenoscopy. The result indicated that clinical response was obtained in more than 90% of patients in MSCs group, of which 75% achieved clinical remission and 83% showed a decrease of the activity of inflammation, according to endoscopy, or achieved endoscopic remission. This is significantly higher than in standard therapy group patients without MSC, in which the clinical response was observed only in 42% of cases, and endoscopic remission was not achieved in any patient. We concluded that the application of MSCs in the complex therapy of IBD is advisable

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, children, mesenchymal stem cells.

■ ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) у детей, к которым относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), представляют серьезную медико-социальную проблему в современной детской гастроэнтерологии. Динамика заболеваемости БК за последние десятилетия в возрастной группе от 10 до 18 лет увеличилась почти в 2 раза, что свидетельствует об омоложении патологии [1]. Несмотря на значительные достижения в вопросах диагностики и лечения, этиология ВЗК до сих пор не установлена. В основе классической концепции патогенеза лежат генетическая детерминированность, иммунная дисрегуляция, дефекты эпителиального барьера слизистых желудочно-кишечного тракта, нарушение состава кишечной микробиоты, патогены окружающей среды, питание [2–4]. Помимо эпителиальных и иммунных клеток, важную роль в патологическом процессе играют стромальные клетки кишечника. Взаимодействие данных факторов ведет к аномальной пролонгированной активации иммунной системы, и ее следствием становится хроническое воспаление кишечной стенки и/или других отделов желудочно-кишечного тракта, а также внекишечные проявления [5, 6].

Цель терапии ВЗК – достижение и удержание длительной бесстероидной ремиссии, то есть заживление зон поражения, остановка прогрессирования заболевания и осложнений, минимизация риска хирургического вмешательства и своевременное его выполнение при наличии показаний. Выбор объема лечения определяется возрастом, длительностью заболевания, протяженностью поражения, наличием внекишечных проявлений, эффективностью ранее проводимой терапии,

риском развития осложнений, согласием пациента и/или его законных представителей на планируемый объем терапии, комплаентностью и другими факторами. Для лечения используются глюкокортикостероиды (ГКС), продукты для энтерального питания, иммунодепрессанты, салицилаты, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), антибактериальные, антимикотические, противовирусные и другие лекарственные средства [7, 8].

Однако показано, что частота достижения клинической ремиссии при лечении ГКС продолжительностью от 8 до 12 недель у детей составляет от 57 до 79%, а клинический ответ не коррелирует с эндоскопическим улучшением [8]. Внедрение генно-инженерных биологических препаратов в схему лечения ВЗК значительно увеличило долю пациентов, достигающих стабильной ремиссии в короткие сроки [8]. Тем не менее у 30% пациентов не удается добиться снижения активности заболевания на фоне применения блокаторов TNF- α . Проблемой при лечении ГИБП является потеря чувствительности/ответа на медикаментозное лечение, что проявляется рецидивом или увеличением степени активности заболевания [8]. В этой связи актуальным является поиск новых методов терапии ВЗК [9].

Благодаря внедрению в медицинскую практику достижений фундаментальных исследований в области клеточной биологии, стало возможным разрабатывать новые способы лечения, одним из которых является использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК), обладающих иммуносупрессивными свойствами, которые проявляются в ингибировании как пролиферации, так и функциональной активности цитотоксических Т-лимфоцитов, естественных киллерных (ЕК) клеток и Т-хелперов [10, 11]. МСК относят к гипоиммунным клеткам в связи с отсутствием экспрессии молекул HLA II класса и костимулирующих молекул CD80, CD86 и CD40, что расширяет возможности применения не только аутологичных, но и аллогенных МСК, полученных из таких источников, как плацента, пуповина и др.

В мире имеется опыт клеточной терапии МСК у взрослых пациентов с ВЗК, но клинические исследования по применению МСК у детей с ВЗК находятся на этапе становления [6, 11]. В США проходит I фаза клинического испытания NCT 02150551 по изучению безопасности и переносимости применения аллогенных МСК для лечения пациентов детского возраста с ВЗК. Препарат МСК вводится еженедельно в дозе $>1 \times 10^6$ /кг в течение 4 недель [12]. Первое аналогичное клиническое испытание эффективности использования аллогенных МСК проводится в Беларуси в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (РНПЦ ДОГИ) [9].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность применения аллогенных МСК для лечения пациентов детского возраста с ВЗК.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено рандомизированное исследование, в которое включено 24 пациента в возрасте 8–18 лет с БК различной локализации (L1 – илеальная; L2 – толстокишечная; L3 – илеально-толстокишечная;



L4 –поражение верхних отделов ЖКТ) и ЯК, стажем верификации заболевания не менее 6 месяцев, хронической формой ВЗК в стадии обострения, у которых отмечалось непрерывное или непрерывно рецидивирующее течение с формированием гормонозависимости или гормонорезистентности. В соответствии с Парижской классификацией (2010 г.) дети с ВЗК по манифестации заболевания делились на подгруппы: A1a (до 10 лет) и A1b (10–18 лет). Все пациенты получали стандартное лечение, включающее глюкокортикостероиды (ГКС), иммуносупрессивные препараты (ИСП) и/или препараты 5-АСК. Часть пациентов, резистентных к ГКС, получали генно-инженерную биологическую терапию (адалимумаб/инфликсимаб). У всех отсутствовал ответ на стандартную терапию.

Для градации клинического обострения (атаки) оценивались педиатрический индекс активности ЯК (ПИАЯК) и педиатрический индекс активности БК (ПИАБК). Выделяли легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки (степени активности). Критерии ПИАЯК: ремиссия – до 10 баллов; минимальная активность (легкая атака) – 10–34 балла; умеренная активность (среднетяжелая атака) – 35–64 балла; высокая активность (тяжелая атака) – более 65 баллов. Критерии ПИАБК: индекс ≤ 10 баллов – отсутствие активности (клиническая ремиссия); 11–30 баллов – легкая или среднетяжелая форма клинической активности; ≥ 30 –100 баллов – тяжелая форма клинической активности.

Биомедицинский клеточный продукт (БМКП) МСК создавался для каждого пациента индивидуально. Для 9 пациентов МСК были выделены из костного мозга доноров (родственники пациентов с ВЗК) и экспандированы *in vitro* с проведением 2–3 пассажей до требуемого количества в зависимости от массы тела ребенка. Для 4 пациентов обе дозы БМКП для введения были получены от 1 донора и для 5 детей – от разных доноров. Для 3 пациентов использовали МСК плаценты, которые были получены в лаборатории клеточной биотехнологии и цитотерапии Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии и находились на хранении в Криобанке МСК плаценты. Принадлежность клеток к МСК во всех БМКП устанавливалась по экспрессии антигенов CD73, CD90, CD105 методом проточной цитофлуориметрии. Каждый БМКП МСК перед применением был тестирован на микробиологическую безопасность. Отмытые дважды в физиологическом растворе МСК разводили в 20 мл NaCl и вводили пациенту внутривенно в течение 10–20 минут под контролем врача. Введение МСК проводилось двукратно с интервалом в 2 недели.

Для оценки эффективности применения МСК учитывали изменение индекса активности заболевания: клинически значимый ответ у детей с ЯК соответствует снижению ПИАЯК не менее чем на 20 баллов, у детей с БК – снижению ПИАБК не менее чем на 15 баллов, суммарный индекс ≤ 30 баллов, а также эндоскопический ответ (отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для создания 18 БМКП МСК использовали 30–100 мл костного мозга, из которого через 35 ± 3 дня культивирования получали клеточный продукт, содержащий $78,28 \pm 7,41 \times 10^6$ МСК. 6 БМКП аллогенных МСК

плаценты содержали в среднем $91,3 \pm 9,2 \times 10^6$ клеток, и продолжительность их культивирования составляла от 40 до 65 дней. Иммунофенотипический анализ *in vitro* экспансированных МСК показал, что БМКП МСК как из костного мозга, так и из плаценты содержал более 90% клеток, экспрессирующих маркеры CD90, CD105, CD73, характерные для МСК. Количество клеток, несущих антигены CD45, CD14 и CD34, было менее 2% в 95% БМКП МСК. Жизнеспособность клеток в БМКП составляла от 98 до 100%.

12 пациентам для лечения ВЗК было проведено двукратное введение аллогенных МСК после подписания родителями письменного информированного согласия, одобренного комитетом по этике Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии (группа МСК+), и 12 пациентов продолжали лечение по стандартной схеме без применения МСК (группа МСК-). Характеристика пациентов обеих групп приведена в табл. 1.

Методом статистического анализа подтверждено, что группа детей с ВЗК, получивших аллогенные МСК в качестве клеточной терапии, и контрольная группа не отличаются ни по нозологическому спектру, ни по локализации и тяжести заболевания, ни по медикаментозному лечению ВЗК.

Пациенты исследуемой группы (МСК+) получили $2,25 (1,0-3,1) \times 10^6/\text{кг}$ МСК при 1-м введении и $1,7 (0,5-2,75) \times 10^6/\text{кг}$ – при повторном введении через 2 недели. Суммарная доза МСК для каждого пациента составляла $3,8 (2,8-5,25) \times 10^6/\text{кг}$ клеток.

Таблица 1
Характеристика пациентов детского возраста с ВЗК

Table 1
Characteristics of pediatric patients with IBD

Характеристика	МСК+ (n=12)	МСК- (n=12)	p
Медиана, лет	12 (8–18)	13 (9–18)	0,6180
Пол: мужской/женский	7/5	9/3	0,3865
Манифестации заболевания A1a/A1b	3/9	3/9	1,0
Болезнь Крона (локализация):			
L3–L4	9	9	1,0
L2–L4	7	7	1,0
L1–L4	1	–	0,3070
	1	2	0,5371
Язвенный колит	3	3	1,0
Стандартная терапия:			
ИСП	1	1	0,3865
ГКС+ИСП	9	7	0,3458
ГКС+ИСП+ГИБП	2	4	0,3458
Педиатрический индекс активности:			
ПИАБК	23,75 (9–45)	30 (10–50)	0,3984
ПИАЯК	40,0 (30–65)	65 (45–65)	0,2463

Примечание: p – достоверность различий; L1 – илеальная; L2 – толстокишечная; L3 – илеально-толстокишечная; L4 – поражение верхних отделов ЖКТ; ГКС – глюкокортикостероиды; ИСП – иммуносупрессивные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты.



Эффект терапии МСК оценивали по положительной динамике индексов активности ПИАБК и ПИАЯК, результатам инструментальной диагностики, илеоколоноскопии и эзофагогастродуоденоскопии. Показателями эффективности терапии считались: снижение ПИАБК не менее чем на 15 баллов – клинический ответ и значение ПИАБК ≤ 10 баллов – клиническая ремиссия; снижение ПИАЯК не менее чем на 20 баллов – клинический ответ и значение ПИАЯК ≤ 10 баллов – клиническая ремиссия; снижение активности воспаления, по данным эндоскопии, или достижение эндоскопической ремиссии. Исследование динамики ПИАБК у 9 пациентов с БК после введения БМКП МСК показало у 8 детей (90%) снижение индекса активности БК, то есть клинический ответ на терапию. 8 пациентов (90%) вышли в клиническую ремиссию, так как ПИАБК после лечения имел значение ≤ 10 . У всех пациентов с ЯК наблюдали клинический ответ, и 2 из них (67%) достигли клинической ремиссии заболевания (табл. 2).

В контрольной группе только у 2 из 9 пациентов с БК, что составляет 22%, наблюдали клинический ответ через 6 месяцев лечения, и 1 пациент (11%) достиг клинической ремиссии. У 3 пациентов с ЯК регистрировали клинический ответ, и у 1 ребенка (33%) – клиническую ремиссию (табл. 3).

Сравнительная оценка клинического и эндоскопического ответа у пациентов с ВЗК обеих групп, получивших дополнительно клеточную терапию МСК и только стандартную терапию, отражена в табл. 4.

Полученные нами данные эффективности применения МСК для лечения детей с БК согласуются с опубликованными Forbes с соавт. результатами II фазы клинического исследования NCT01090817, включающего 16 взрослых пациентов с эндоскопически подтвержденной активной люминальной формой БК (медиана ИАБК составляла 327 (256–603)), которые получали инфузию аллогенных МСК еженедельно в течение

Таблица 2

Клинический ответ на клеточную терапию МСК

Table 2
Clinical response to MSCs therapy

№	Диагноз	МСК $\times 10^6/\text{кг}$	ПИАБК/ПИАЯК		Клинический ответ (через 6 месяцев)
			До МСК	После МСК	
1	БК	5,3	45	10	Клиническая ремиссия
2	БК	3,9	25	10	Клиническая ремиссия
3	БК	3,7	9	9	Клиническая ремиссия
4	БК	4,4	33	10	Клиническая ремиссия
5	БК	2,8	45	20	Клинический ответ
6	БК	4,7	11	8	Клиническая ремиссия
7	БК	2,76	11,5	10	Клиническая ремиссия
8	БК	4,5	25	10	Клиническая ремиссия
9	БК	2,3	25	9	Клиническая ремиссия
10	ЯК	5,6	65	9	Клиническая ремиссия
11	ЯК	4,7	45	20	Клинический ответ
12	ЯК	2,6	65	30	Клинический ответ

Таблица 3
Клинический ответ у пациентов с ВЗК контрольной группы

Table 2
Clinical response in control group patients with IBD

№	Диагноз	ПИАБК/ПИАЯК		Клинический ответ (через 6 месяцев)
		До МСК	После МСК	
1	БК	22,5	20	НО
2	БК	10	10	Клиническая ремиссия
3	БК	30	40	НО
4	БК	50	40	НО
5	БК	25	20	НО
6	БК	40	35	НО
7	БК	40	25	Клинический ответ
8	БК	30	15	Клинический ответ
9	БК	40	35	НО
10	ЯК	40	10	Клиническая ремиссия
11	ЯК	30	25	Клинический ответ
12	ЯК	65	30	Клинический ответ

Примечание: НО – клинически значимый ответ отсутствует.

4 недели. Эффективность клеточной терапии МСК подтверждалась снижением ИАБК до 203 на 42-й день у 15 пациентов, 12 (80%) из них показали клинический ответ, у 7 (47%) – подтвержденный эндоскопически, и у 8 (53%) пациентов после МСК отмечалась клиническая ремиссия [13].
В нашем исследовании из 3 пациентов, которые получили обе дозы МСК плаценты, у 2 наблюдалась клиническая и эндоскопическая ремиссия и у 1 – клинический ответ. Подобную эффективность МСК, полученных из пупочного канатика, при лечении люминальной формы БК показал Zhang и соавт. в исследовании с участием 82 пациентов, 41 из которых получил клеточную терапию. Через 1 год в группе пациентов, получивших МСК, наблюдалось достоверное снижение как ИАБК на 62 балла по сравнению с контролем (23 балла), так и дозировки кортикостероидов [37]. Аналогичные результаты получены Liang с соавт. после введения аллогенных МСК плаценты или костного мозга 7 пациентам, 5 из которых через 3 месяца после введения достигли ремиссии,

Таблица 4
Клинический ответ у пациентов с ВЗК через 6 месяцев терапии

Table 4
Clinical response in patients with IBD after 6 months of therapy

Показатели эффективности лечения	Пациенты (n (%))		Достоверность различий (p)
	МСК+ (n=12)	МСК- (n=12)	
Клиническая ремиссия, n (%)	9 (75)	2 (17)	0,0041
Снижение активности воспаления, по данным эндоскопии, или достижение эндоскопической ремиссии, n (%)	10 (83)	0	0,0001
Клинически значимый ответ, n (%)	11 (92)	5 (42)	0,0094



при этом у 2 пациентов ремиссия сохранялась более 2 лет. Гистологический анализ показал сокращение у пациентов области воспаления и инфильтрации лимфоцитами в слизистой [14].

Оценка острых эффектов процедуры введения МСК показала, что первичное внутривенное введение клеток, полученных как из костного мозга, так и из плаценты, в дозе до $2,0 \times 10^6/\text{кг}$ не вызывало каких-либо серьезных осложнений. Во время процедуры, длившейся 15–20 мин, не отмечалось динамики АД и ЧСС. При повторном введении клеток у 4 пациентов наблюдались местные реакции.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный нами метод лечения ВЗК у детей с применением аллогенных МСК костного мозга или плаценты можно считать эффективным, так как клинический ответ был получен более чем у 90% пациентов, из которых 75% достигли клинической ремиссии и 83% – эндоскопической ремиссии, что достоверно выше, чем при применении только стандартной терапии, при которой клинический ответ наблюдали только в 42% случаев, а эндоскопическая ремиссия не была достигнута ни у одного пациента. Кроме того, у всех пациентов с ВЗК, получивших клеточную терапию, отсутствовали госпитализации по поводу ухудшения статуса.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N. (2018) Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*, vol. 390, no 12, pp. 2769–78.
2. Rosen M.J., Ashish D., Shehzad A.S. (2015) Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA Pediatr*, vol. 169, no 11, pp. 1053–60.
3. Levine A., Sigall Boneh R., Wine E. (2018) Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut*, vol. 67, no 9, pp. 1726–38.
4. Uhlig H.H., Powrie F. (2018) Translating Immunology into Therapeutic Concepts for Inflammatory Bowel Disease. *Annual Review of Immunology*, vol. 36, pp. 755–81.
5. Piovani D., Danese S., Peyrin-Biroulet L. (2019) Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology*, vol. 157, pp. 647–59.
6. Barnhoorn M.C., Hakuno S.K., Bruckner R.S. (2020) Stromal Cells in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, pp. 1–15. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa009
7. Mamula P., Grossman A.B., Baldassano R.N. (2017) Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Third Edition: Springer*, pp. 754.
8. Ruemmele F.M., Veres G., Kolho K.L. (2014) Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J. Crohn's Colitis*, vol. 8, no 10, pp. 1179–1207.
9. Isajkina Y.I., Savanovich I.I., Sikorskij A.V. (2020) Perspektivy ispol'zovaniya mezenhimal'nyh stvolovyh kletok v terapii vospalitel'nyh zabolevanij kishechnika [Prospects for the use of mesenchymal stem cells in the treatment of inflammatory bowel diseases]. *Med. zhurn.*, no 3, pp. 4–11.
10. Le Blanc K., Frasson F., Ball L. (2008) Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet*, vol. 10, no 371, pp. 1579–86.
11. Knyazev O.V., Homeriki S.G., Trubicya I.E., Konoplyannikov A.G. (2017) Transplantaciya mezenhimal'nyh stromal'nyh kletok kostnogo mozga na modeli yazvennogo kolita [Transplantation of bone marrow mesenchymal stromal cells on a model of ulcerative colitis]. *Ekspierimtal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*, no 8, pp. 62–66.
12. Children's National Medical Center Washington, District of Columbia, United States Safety and Tolerability Of Allogeneic Mesenchymal Stromal Cells in Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *ClinicalTrials.gov*, NCT 02150551.
13. Forbes G.M., Sturm M.J., Leong R.W.A. (2014) Phase 2 Study of Allogeneic Mesenchymal Stromal Cells for Luminal Crohn's Disease Refractory to Biologic Therapy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 12, no 1, pp. 64–71.
14. Liang J., Zhang H., Wang D. (2012) Allogeneic mesenchymal stem cell transplantation in seven patients with refractory inflammatory bowel disease. *Gut*, vol. 61, pp. 468–9.
15. Zhang J., Lv S., Liu X. (2018) Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Treatment for Crohn's Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Gut Liver*, vol. 12, no 1, pp. 73–8.

Подана/Submitted: 12.10.2021

Принята/Accepted: 05.11.2021

Контакты/Contacts: yainai@mail.ru, irinakoleda@hotmail.com, mariyanaumovich@gmail.com, Yanushkevichpg@gmail.com, lyakchelen@gmail.com, sapphire.anna@gmail.com, power_shine@mail.ru, julia90pekhotatut.by, frolova04091987@mail.ru, natalliamikulchyk@tut.by