

ЭОК 615.038:615.06:576.3

FTAMP 76.31.29

DOI: [10.53065/kaznmu.2025.75.4.103](https://doi.org/10.53065/kaznmu.2025.75.4.103)

Редакцияға түсті: 03.09.2025

Жариялануға қабылданды: 25.10.2025

ЖАСУШАЛЫҚ ӨНІМДЕРДІҢ БИОҚАУІПСІЗДІГІ: ЕРТЕ КЕЗЕҢДЕГІ КЛИНИКАЛЫҚ СЫНАҚ ДЕРЕКТЕРІНІҢ ЖҮЙЕЛІ ШОЛУЫ

А.К. БАЙГЕНЖИН¹, Н.М. БИСЕНОВА¹, М.Б. АСКАРОВ¹, Э.К. ЧУВАКОВА¹,
А.М. ГАНИНА¹, Л.В. КОЗИНА¹, Б.С. АСЕМБЕКОВ²

¹ «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ, Астана, Қазақстан

² «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті» КеАҚ, Алматы, Қазақстан

Түйіндеме

Кіріспе. Жасуша өнімдері иммундық-қабыну, тамырлық, неврологиялық және басқа да ауыр ауруларды емдеу үшін клиникалық тәжірибеге көбірек енгізілуде. Олардың айтарлықтай терапиялық әлеуетіне қарамастан, жасушалық терапияға қатысты биоқауіпсіздік мәселелері, әсіресе клиникалық дамудың алғашқы кезеңдерінде, әлі де нашар түсінілген және кешенді талдауды қажет етеді.

Мақсаты. Өртүрлі жасушалық өнімдердің биоқауіпсіздігін бағалайтын I-II ерте кезеңдегі клиникалық сынақтардан алынған деректерді жүйелі түрде шолу.

Материалдар мен әдістер. Жүйелі шолу PRISMA 2020 нұсқауларына сәйкес жүргізілді. PubMed/MEDLINE, Web of Science Core Collection, Scopus және Cochrane CENTRAL сайттарында әдебиеттерді іздеу жүргізілді. Шолу жасушалық өнімдердің қауіпсіздігін бағалаған I-II кезеңдегі клиникалық сынақтарды қамтыды. Жағымсыз және ауыр жағымсыз оқиғалар, инфекциялық және тромботикалық асқынулар, өлім және басқа да ықтимал тәуекелдер туралы деректер алынды.

Нәтижелер. Шолу 18 басылымды, негізінен I кезеңдегі клиникалық сынақтарды қамтыды. Қауіпсіздік деректерінің басым көпшілігі мезенхималық стромальды жасушаларға қатысты; жасушалық өнімдердің басқа кластары туралы ақпарат шектеулі. Көптеген зерттеулерде қауіпсіздік профилі жеңіл және орташа жағымсыз әсерлердің басым болуымен сипатталды. Ауыр жағымсыз әсерлер сирек болды және әдетте негізгі аурудың ауырлығымен және клиникалық жағдаймен байланысты болды. Қауіпсіздіктің маңызды белгісі - ауыр иммуносупрессиясы бар науқаста оппортунистік инфекцияның (*Pneumocystis jirovecii* пневмониясы) өлімге әкелетін жағдайы болды. Ісіктің пайда болуын және генетикалық тұрақсыздықты қоса алғанда, ұзақ мерзімді тәуекелдерді бағалау көптеген зерттеулерде қысқа бақылау кезеңімен шектелді.

Қорытынды. Қолжетімді деректер ерте фазалық клиникалық сынақтарда, негізінен мезенхималық стромальды жасушалар үшін жасуша өнімдері үшін қолайлы қысқа мерзімді қауіпсіздік профилін көрсетеді. Дегенмен, шектеулі дизайндар мен бақылау ұзақтығы ұзақ мерзімді биоқауіпсіздікке қатысты нақты қорытындылар жасауға мүмкіндік бермейді. Зерттеу нәтижелері жасушалық терапия үшін үлкенірек, әдіснамалық тұрғыдан қатаң зерттеулер мен ұзақ мерзімді қауіпсіздікті бақылау жүйелерін енгізу қажеттілігін көрсетеді.

Түйінді сөздер: жасушалық өнімдер, биоқауіпсіздік, ерте фазалық клиникалық сынақтар, жүйелі шолу, жағымсыз оқиғалар, мезенхималық стромальды жасушалар.

Кіріспе. Жасушалық технологиялар қарқынды дамып келеді және қазіргі заманғы медицинада маңызды болып келеді [1]. Соңғы жылдары жасушалық өнімдерді клиникалық қолдану айтарлықтай өсті: мезенхималық бағаналы жасушалар (MSC), индукцияланған плюрипотенттік бағаналы жасушалар (iPSC), гемопоэтикалық бағаналы жасушалар (HSC) және әртүрлі иммундық жасушалар (мысалы, CAR-T терапиясы түріндегі Т лимфоциттері) терапияға белсенді түрде енгізілуде [2]. Бұл тәсілдер бұрын емдеу қиын деп саналған дегенеративті, онкологиялық және иммундық ауруларды емдеудің жаңа мүмкіндіктерін ашады [3]. Дегенмен, олардың үлкен әлеуетіне қарамастан, жасушалық технологияларды қауіпсіз пайдалану, әсіресе олардың клиникалық дамуының алғашқы кезеңдерінде, белсенді зерттеу тақырыбы болып қала береді [4].

Клиникалық сынақтардың ерте кезеңдерінде (I-II) жасуша өнімдерінің биоқауіпсіздігін бағалау өте маңызды [5]. I фазалық зерттеулерде басты мақсат - жаңа терапиялардың қауіпсіздігі мен төзімділігін тексеру [6], бұл пациенттер үшін ықтимал қауіптерді уақтылы анықтауға мүмкіндік береді. Жасуша терапиясымен байланысты негізгі қауіп түрлеріне иммунологиялық реакциялар және онымен байланысты асқынулар, тромбоэмболиялық оқиғалар, ісіктердің пайда болуы, жасушалардың генетикалық тұрақсыздығы және инфекциялық ластану жатады [7]. Осылайша, аллогенді жасушаларды енгізу иммундық жауапты тудыруы мүмкін (CAR-T терапиясында цитокиндердің бөліну синдромының дамуына дейін) [8]. Жасушаларды парентеральды енгізу тромбоз және эмболия қаупімен байланысты: әдебиетте бағаналы жасушаларды көктамыр ішіне енгізгеннен кейін көптеген өкпе эмболиясының жағдайлары сипатталған [9]. Ісіктің трансформациясы да аландаушылық тудырады: әсіресе жоғары канцерогендік әлеует тератомаларды түзуге қабілетті плюрипотентті бағаналы жасушаларда (ESC/iPSC) байқалады, дегенмен мультипотентті MSC-лер ұзақ мерзімді өсіру кезінде хромосомалық ауытқуларды жинақтай алады [4]. MSC-лермен жүргізілген жеке шағын зерттеулер елеулі жанама әсерлерді анықтаған жоқ, бұл терапияның салыстырмалы қауіпсіздігін көрсетеді; дегенмен, сирек кездесетін күрделі жағымсыз әсерлер туралы хабарланды, бұл ұзақ мерзімді салдарды одан әрі бақылау және зерттеу қажеттілігін көрсетеді. Соңында, жасуша өнімдерін өндіру және пайдалану микробтық ластану қаупін тудырады: жасушаларды ұзақ мерзімді өсіру, сақтау және тасымалдау қатаң стерильділікті бақылауды қажет етеді [7].

Осы тәуекелдерді ескере отырып, ерте клиникалық сынақтар кезінде жасуша өнімдерінің биоқауіпсіздігін кешенді бағалауды жүргізу өте маңызды. Кейбір шолулар болғанымен, көпшілігі терапия тиімділігін талдаумен шектеледі, нақты жасуша түрлеріне немесе ауруларына назар аударады және сирек ерте кезеңдегі клиникалық сынақтарға назар аударады. Бұл шолу I-II фазадағы клиникалық сынақтардан алынған деректерді арнайы қорытындылайтындығымен ерекшеленеді. Бұл ерте қауіпсіздікті бағалау стратегияларындағы негізгі заңдылықтарды, ықтимал қауіптерді және осалдықтарды анықтауға көмектеседі және жасуша технологияларын әзірлеудің сенімділігі мен нормативтік қабылдануын жақсартуға ықпал етеді. Сондықтан, бұл жұмыстың мақсаты - жасушалық терапияның қауіпсіздігі туралы ерте кезеңдегі клиникалық сынақтардан алынған деректерді жүйелі түрде талдау.

Материалдар мен әдістер. Шолу жүйелі шолулар мен мета-талдауларды дайындау стандарттарын белгілейтін PRISMA 2020 нұсқауларына сәйкес жүргізілді. Зерттеу хаттамасы PROSPERO дерекқорында ресми түрде тіркелмегенімен, негізгі параметрлер алдын ала анықталды: қосу және алып тастау критерийлері, деректер көздерін таңдау және жалпы деректерді іздеу және талдау стратегиясы болды.

Ақпарат көздері және іздеу стратегиясы

PubMed/MEDLINE, Web of Science Core Collection, Scopus және Cochrane CENTRAL басылымдарында жүйелі әдебиет іздеу жүргізілді. Іздеу стратегиясы бақыланатын MeSH терминдері мен еркін мәтіннің тіркесімін пайдаланып жасалды. Стратегиялар әрбір дерекқор үшін бейімделді. Іздеу сұраныстарының мысалдары:

– Қауіпсіздікті бағалаумен клиникалық сынақтарды талдау үшін: Источники информации и поисковая стратегия

((«mesenchymal stem cell*» OR «MSC*» OR «hematopoietic stem cell*» OR «iPSC» OR «neural progenitor cell*»))

AND («safety» OR «adverse event*» OR «toxicity» OR «serious adverse event*»)

AND («phase 1» OR «phase I» OR «phase 2» OR «phase II» OR «early phase» OR «first-in-human»)

AND («clinical trial» OR «pilot study»);

– иммундық реакциялар және жанама әсерлер үшін:

((«cell therapy» OR «cellular product» OR «cell-based therapy»))

AND («immune reaction» OR «tumorigenesis» OR «genetic instability» OR «embolism» OR «infection risk»).

Тілге шектеулер қойылмады; ағылшын және орыс тілдеріндегі мақалалар, сондай-ақ ағылшын тіліндегі аннотациясы және алу үшін жеткілікті деректері бар басқа тілдердегі басылымдар қосылды. Барлық қосылған мақалаларда жасуша өнімдерін қамтитын клиникалық сынақтардың (I және II фазалар) нәтижелері болуы және қауіпсіздік параметрлерін көрсетуі керек болды.

Сонымен қатар, жасуша терапиясының қауіпсіздігі бойынша негізгі клиникалық сынақтардың, мета-талдаулардың және шолулардың анықтамалық тізімдерін іздеу жүргізілді. Клиникалық сынақ тізілімдері (ClinicalTrials.gov қоса алғанда) да қаралды; дегенмен, жүйелі шолуға тек жарияланған нәтижелері бар зерттеулер ғана енгізілді.

Қосу және алып тастау критерийлері

Шолуда әртүрлі жасуша өнімдерін қолданған және қауіпсіздік туралы ақпарат берген I және II фазалардың ерте клиникалық сынақтары болды. Біз MSC (сүйек кемігінен, май тінінен немесе кіндік бауынан), гемопоэтикалық бағаналы жасушалардан, жүйкелік бастапқы жасушалардан және генетикалық түрлендірілген деп жіктелмеген иммундық жасушалардың белгілі бір түрлерін қолданған мақалаларды қарастырдық. iPSC-ден алынған жасушаларды қосуға қауіпсіздік профилін өзгерте алатын қосымша араласуларсыз қолданылған жағдайда да рұқсат етілді.

Зерттеуге қосудың негізгі критерийі араласудың төзімділігін бағалауға мүмкіндік беретін деректердің қолжетімділігі болды. Бұл деректерге жағымсыз және күрделі жағымсыз әсерлер, иммундық реакциялар, тромбоэмболия, ісіктің өсуі, өлім немесе емдеуге байланысты деп санауға болатын маңызды зертханалық ауытқулар туралы ақпарат кірді. Зерттеулер рецензияланған журналдарда жариялануы және орыс немесе ағылшын тілдерінде толық мәтінде қолжетімді болуы керек еді.

Жануарлар модельдеріндегі клиникаға дейінгі зерттеулер және кеш сатыдағы клиникалық сынақтар (III және IV фазалар) талдаудан алынып тасталды, себебі олар басқа мақсаттарды көздейді және әдіснамасы бойынша ерекшеленеді. Біз сондай-ақ косметология және эстетикалық жасуша технологиялары бойынша зерттеулерді, сондай-ақ CAR-T немесе CAR-NK сияқты генетикалық түрлендірілген иммундық жасушаларды қолданатын зерттеулерді алып тастадық, себебі олардың қауіпсіздік профилі дәстүрлі жасуша өнімдерінен айтарлықтай ерекшеленеді. Сонымен қатар, толық қауіпсіздікті бағалауға мүмкіндік беретін деректері жоқ шолулар, мета-талдаулар, қысқаша есептер және басылымдар алынып тасталды.

Зерттеулерді таңдау

Зерттеулер PRISMA 2020 нұсқауларына сәйкес таңдалды. Екі зерттеуші анықталған басылымдарды тәуелсіз түрде тексерді. Бірінші қадам алдын ала анықталған қосу критерийлеріне сәйкес тақырыптар мен тезистерді бағалауды қамтыды. Екінші қадам скрининг кезеңінде анықталған мақалалардың толық мәтінді бағалауын қамтыды.

Шолу MSC, индукцияланған плюрипотенттік бағаналы жасушалар, гемопоэтикалық бағаналы жасушалар, иммундық жасуша терапиясы және басқа да жасушалық өнімдерді қоса алғанда, жасушалық терапиялық араласулардың қауіпсіздігін бағалаған адамдардағы I-II кезеңдегі клиникалық сынақтарды қамтыды. Қосу үшін міндетті талап қауіпсіздік деректерін (мысалы, жағымсыз оқиғалар, қауіпсіздік профилі немесе ісіктің пайда болуы, иммуногенділік, тромбоэмболиялық асқынулар немесе генетикалық тұрақсыздық сияқты нақты тәуекелдерді талдау) ұсыну, сондай-ақ жасушалық өнімнің түрі мен көзін қоса алғанда, нақты сипаттамасы болды.

Клиникаға дейінгі зерттеулер, жануарларға жүргізілген зерттеулер, бес пациенттен аз пациенттің клиникалық зерттеулері немесе клиникалық жағдайлар туралы есептер сериясы және жасушалық емес биологиялық араласуларды (мысалы, гендік терапия немесе ақуыздық препараттар) зерттейтін зерттеулер алынып тасталды. 2010 және 2025 жылдар аралығында жарияланған басылымдар шолуға енгізілді.

Іріктеу процесінің кез келген кезеңіндегі шолушылар арасындағы келіспеушіліктер консенсусқа жеткенге дейін талқылау арқылы шешілді; қажет болған жағдайда үшінші тәуелсіз шолушы қатысты. Зерттеуді іріктеу процесі PRISMA блок-схемасында ұсынылған.

Сәйкестендіру кезеңінде жүйелі іздеу PubMed/MEDLINE (n = 204), Web of Science Core Collection (n = 188) және Scopus (n = 99) сияқты 491 жазбаны анықтады.

Скрининг кезеңіне дейін 331 жазба техникалық себептерге байланысты, соның ішінде толық емес немесе дұрыс емес библиографиялық деректер, түпнұсқа емес басылымдар, дерекқорлар арасындағы қайталанымдар және бастапқы зерттеулерді білдірмейтін материалдар бойынша алынып тасталды. Бұл тақырыптық және рефераттық скрининг үшін 160 жазба қалдырды.

Тақырып пен рефератты іріктеу кезеңінде барлық 160 жазба шолу тақырыбына қатыстылығы және алдын ала анықталған қосу критерийлері бойынша бағаланды. Осы кезеңге сүйене отырып, зерттеу мақсаттарына әлеуетті түрде қатысты басылымдар одан әрі талдау үшін таңдалып, толық мәтінді шолудан өтті.

Толық мәтінді шолудан кейін 142 мақала келесі себептер бойынша алынып тасталды:

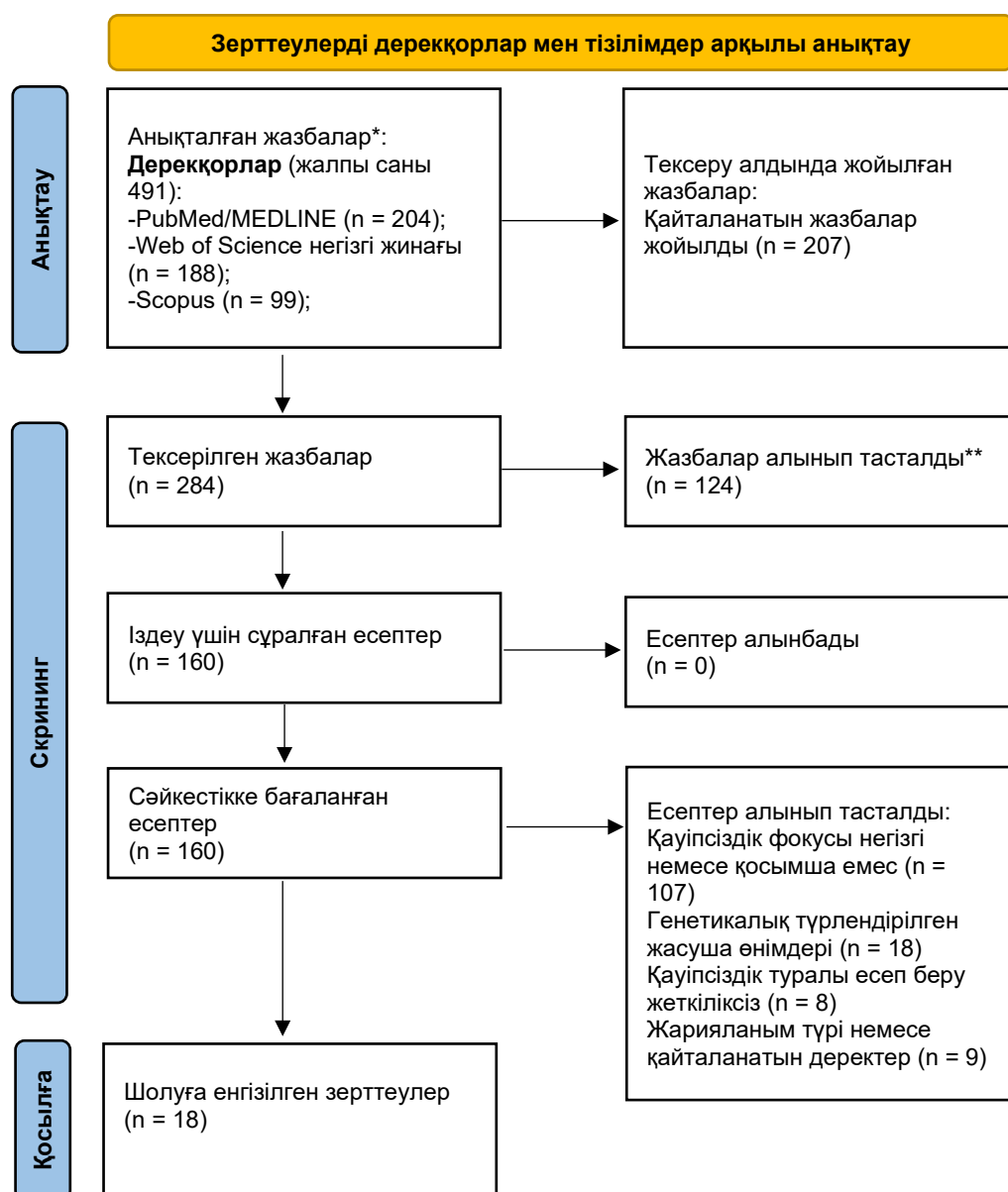
– қауіпсіздікті бағалау негізгі немесе қосымша мақсат болмаған немесе жүйелі тәуекелді бағалауға мүмкіндік бермеген зерттеулер (n = 107);

–қосу критерийлеріне сәйкес келмейтін генетикалық түрлендірілген жасуша өнімдерін қолданатын зерттеулер ($n = 18$);

–клиникалық тәуекелдерді бағалауға кедергі келтіретін елеулі жағымсыз оқиғалар туралы деректердің болмауы немесе қауіпсіздік профиліндегі мәліметтердің жеткіліксіздігі ($n = 8$);

–толық мәтінді жарияланым жоқ шолулар, түсініктемелер, конференция рефераттары, сондай-ақ бұрын қосылған зерттеулерден алынған деректерді қайталайтын басылымдар ($n = 9$).

Қосылған зерттеулердің соңғы саны және іріктеу қадамдары PRISMA 2020 зерттеуін іріктеу блок-схемасында көрсетілген (Сурет 1).



Сурет 1. PRISMA 2020 сәйкес зерттеуді іріктеудің блок-схемасы

Қателік қаупін бағалау

Қауіпсіздік деректерін түсіндіру үшін қателік қаупін бағалау жүргізілді және зерттеуді алып тастау критерийі ретінде пайдаланылмады. Рандомизацияланған бақыланатын сынақтар үшін, мүмкін болған жағдайда, Cochrane RoB 2 құралының негізгі салаларына негізделген сапалық тәсіл қолданылды, оның ішінде рандомизация процедуралары, бөлуді жасыру, жасыру, бақылаудың толықтығы және нәтижелерді таңдамалы түрде есеп беру.

Қосылған басылымдардың көпшілігін құрайтын рандомизацияланбаған клиникалық сынақтар үшін шатастыратын факторларға, қатысушыларды таңдауға, араласуларды жіктеуге және енгізуге, жетіспейтін деректерге, өлшеуге және нәтижелерді таңдауға қатысты қателіктерді қамтитын ROBINS-I құралы қолданылды.

Әрбір сала үшін қателік қаупі төмен, орташа, ауыр немесе сыни деп жіктелді; зерттеудің жалпы қаупі ерте кезеңдегі клиникалық сынақтардың зерттеушілік және қауіпсіздікке бағытталған дизайнын ескере отырып, ең жоғары қауіп деңгейімен анықталды.

Нәтижелер.*Қосылған зерттеулердің жалпы сипаттамалары*

Қорытынды талдауға ерте кезеңдегі клиникалық сынақтар мен жасуша өнімдерінің қауіпсіздігін бағалайтын жүйелі шолулар туралы 18 басылым кірді. Қосылған зерттеулердің сипаттамалары 1-кестеде келтірілген.

Мақалалардың басым көпшілігі I кезеңдегі зерттеулер болды, бұл көптеген жасуша өнімдерінің клиникалық дамуының ерте кезеңін көрсетеді. Тек үш зерттеу II кезеңдегі зерттеулер болды, оның ішінде бір рандомизацияланған бақыланатын сынақ және бір рандомизацияланған, қос соқыр, плацебо-бақыланатын пилоттық клиникалық сынақ. Сонымен қатар, үлгіге неврологиялық аурулар мен инсульт кезінде жасуша өнімдерін қолданудың клиникалық тәжірибесін қорытындылайтын үш жүйелі шолу енгізілді.

Зерттеулер негізінен клиникалық қауіпсіздікті бағалаудың ерте кезеңдеріне тән бір қолды, ашық жапсырмалы және дозаны арттыру дизайндары болды. Бақыланатын дизайндар сирек болды және тек II кезеңдегі зерттеулерде ғана болды.

Талдау клиникалық қауіпсіздік туралы деректер негізінен MSC айналасында шоғырланғанын көрсетті. Қосылған барлық басылымдардың көпшілігі әртүрлі шығу тегі бар MSC өнімдеріне және оларды иммунологиялық қабыну аурулары, трансплантация асқынулары, тамырлы және неврологиялық патологиялар сияқты кең ауқымды нозологияларда қолдануға арналған.

Тек бір ғана басылым генетикалық модификациясыз иммундық жасушалық терапияға (реттеуші Т жасушалары) бағытталған. Бұл шолу кезінде классикалық емес және плюрипотентті жасуша өнімдерінің биоқауіпсіздігі туралы клиникалық деректердің өте шектеулі екенін көрсетеді.

Қосылған зерттеулер клиникалық көрсеткіштердің кең ауқымын қамтыды. MSC-лер көбінесе мыналар үшін қолданылды:

- трансплантат иесіне қарсы ауру,
- аутоиммундық және иммундық-қабыну аурулары,
- тамыр патологиялары,
- өкпе және жүйке жүйесі аурулары.

II фазалық зерттеулер негізінен жедел трансплантат иесіне қарсы ауруы мен жедел ишемиялық инсульттің алдын алуға бағытталған, бұл жасушалық терапияның клиникалық дамуың жетілген кезеңіне жеткен салаларын көрсетеді.

Кесте 1. Қосылған зерттеулердің сипаттамалары

№	Авторлар	КС фазасы	Зерттеу дизайны	Жасуша	Нозология
1.	Soder R, et al., 2020 [10]	Фаза I	Бір қолды	MSC	Стероидқа төзімді жедел трансплантат иесіне қарсы ауруы
2.	Maruyama S, et al., 2024 [11]	Фаза I	Ашық көп орталықты дозаны арттыру	MSC	IgA нефропатиясы
3.	Shirbaghaee Z, et al., 2023 [12]	Фаза I	Бір қолды дозаны арттыру	MSC	Аяқ-қолдың критикалық ишемиясы
4.	Park H, et al., 2025 [13]	Фаза I	Бір қолды	MSC	Бүйрек трансплантациясы реципиенттеріндегі созылмалы белсенді антидене арқылы қабылданбау
5.	Chen Y, et al., 2024 [14]	Фаза I	Бір қолды дозаны арттыру	MSC	Рефрактерлік иммундық тромбоцитопения
6.	Park EH, et al., 2024 [15]	Фаза I	Бақыланбайтын ашық дозаны арттыру	MSC	Ревматоидты артрит
7.	Schweizer M, et al., 2019 [16]	Фаза I	Бір орталықты көп қолды дозаны арттыру	MSC	Жергілікті қуық асты безінің қатерлі ісігі
8.	Feizi H, et al., 2024 [17]	Фаза I	Жүйелі шолу	MSC	Альцгеймер ауруы
9.	Skrahin A, et al., 2014 [18]	Фаза I	Бір қолды ашық	MSC	Көп дәріге төзімді және кеңінен дәріге төзімді туберкулез
10.	Wilson JG, et al., 2015 [19]	Фаза I	Бір қолды дозаны арттыру	MSC	Жедел тыныс алу дистресс синдромы
11.	Yang S-S, et al., 2013 [20]	Фаза I	Бір қолды	MSC	Перифериялық артериялық окклюзиялық ауру

12.	Tzouvelekis A, et al., 2013 [21]	Фаза I	Кездейсоқ емес, плацебо бақылауы жоқ	MSC	Идиопатиялық өкпе фиброзы
13.	Mathew J, et al., 2018 [22]	Фаза I	Бір қолды дозаны арттыру	Иммундық жасушалар (генетикалық модификациясыз)	Бүйрек трансплантациясынан кейінгі
14.	Yi H, et al., 2016 [23]	Фаза I	Көп орталықты, ашық таңбалы, бір қолды	MSC	Гемопозтикалық бағаналы жасушаларды трансплантациялаудан кейінгі рефрактерлік трансплантат иесіне қарсы ауруы
15.	Iacobaeus E, et al., 2019 [24]	Фаза I	Бір қолды, ашық таңбалы	MSC	Прогрессивті шашыранды склероз
16.	Patel GD et al., 2024 [25]	Фаза I и II	Жүйелі шолу	MSC	Неврологиялық аурулар (бірнеше нозология)
17.	Kuzmina L, et al., 2012 [26]	Фаза II	Кездейсоқ таңдалған, бақыланатын	MSC	Гемопозтикалық бағаналы жасушаларды трансплантациялаудан кейінгі жедел трансплантат иесіне қарсы ауруының алдын алу
18.	Lalu M, 2020 [27]	Фаза II	Жүйелі шолу	MSC	Инсульт

Жасуша терапиясының жағымсыз әсерлері және қауіпсіздігі

2-кестеде әртүрлі жасуша өнімдері мен клиникалық көрсеткіштерді қамтитын 15 ерте фазалық (I-II фазалық) клиникалық сынақтардағы жағымсыз әсерлер (ЖӘ), ауыр жағымсыз әсерлер (АЖӘ), инфузиялық реакциялар, инфекциялық асқынулар, тромботикалық оқиғалар және өлім-жітім туралы қысқаша ақпарат берілген.

Қосылған зерттеулердің көпшілігінде жасуша терапиясы қолайлы қауіпсіздік профилімен сипатталды. Бірқатар зерттеулерде кез келген дәрежедегі ЖӘ жоқ немесе негізінен жеңіл және өтпелі реакциялар (1-2 дәреже) болды, мысалы, өтпелі қызба, қалтырау, жүрек айну немесе зертханалық шамалы ауытқулар [13,16,20,21]. Кейбір зерттеулерде ЖӘ жиілігі туралы жиынтық деректер берілмеді, бұл кестеде «ЖӘ – қолжетімді емес» деп көрсетілген.

≥3 дәрежелі ЖӘ сирек хабарланды және жалпы өтпелі болды. Осылайша, дәріге төзімді туберкулезбен ауыратын науқастарда жүргізілген зерттеуде терапияны тоқтатуға әкелмеген екі өтпелі 3 дәрежелі оқиға (гиперкалиемия және γ-глутамилтрансферазаның жоғарылауы) тіркелді [18]. Асқазан-ішек жолынан қан кету және жедел миокард инфарктінің бір жағдайы тіркелген рефрактерлік иммундық тромбоцитопения кезіндегі UC-MSС зерттеуінде 3 дәрежелі ЖӘ және АЖӘ ең жоғары жиілігі байқалды, авторлар дозаны шектейтін уыттылық ретінде қарастырды және жасушалық өнімнің инфузиясымен байланысты болуы мүмкін [14].

АЖӘ әдетте сирек болды және көп жағдайда жасушалық терапиямен байланысты болмады. Wilson et al. (2015) зерттеуінде жедел респираторлық дистресс синдромы бар науқастарда үш АЖӘ тіркелді, оның ішінде екі өлім және бірнеше эмболиялық инфаркт жағдайы; бұл оқиғалардың ешқайсысы MSС енгізумен байланысты деп саналмады [19]. Сол сияқты, аллогендік трансплантациядан кейін рефрактерлік GVHD және GVHD профилактикасын зерттеуде АЖӘ негізінен жасуша өнімінің уыттылығын емес, негізгі аурудың ауырлығын және қатар жүретін терапияны көрсетті [21,26].

Инфузиялық реакциялар жалпы алғанда болмады немесе жеңіл болды. Ерекшелік - aGVHD профилактикасын зерттеу болды, онда көптеген пациенттер MMSC инфузиясынан кейін 24 сағат ішінде өтпелі қызба мен қалтырауды бастан кешірді, бұл клиникалық салдарсыз жеңіл инфузиялық реакциялар ретінде түсіндірілді [26]. Ешбір зерттеуде ауыр инфузиялық реакциялар немесе анафилаксия туралы хабарланбаған. Жұқпалы асқынулар біркелкі тіркелген жоқ және бірқатар зерттеулерде сандық түрде көрсетілмеді. Бір зерттеуде бүйрек трансплантациясы жасалған науқастарда оппортунистік инфекцияның (*Pneumocystis jirovecii* тудырған пневмония) өлімге әкелетін жағдайы тіркелді; дегенмен, авторлар hBM-MSС терапиясымен себептік байланыс орнатқан жоқ [13]. Басқа зерттеулерде инфекциялық асқынулар болған жоқ немесе олардың жиілігі бақылау топтарындағыдан ерекшеленбеді.

Тромботикалық және тромбоэмболиялық оқиғалар өте сирек болды және, әдетте, авторлар оларды жеке қауіпсіздік санаты ретінде жіктемеді. Иммундық тромбоцитопения кезіндегі UC-MSС зерттеуінде миокард инфарктісі жағдайы ерекшелік болды, ол мүмкін болатын жанама әсер ретінде атап өтілді. Өліммен аяқталған нәтижелер шектеулі зерттеулерде, негізінен жедел респираторлық дистресс синдромы және трансплантациядан кейінгі жағдайларды қоса алғанда, ауыр негізгі аурулары бар науқастарда тіркелді. Осы жағдайлардың барлығында бастапқы зерттеулердің авторлары өлім мен жасушалық өнімді енгізу арасындағы себептік байланысты анықтаған жоқ, өлімді негізгі ауруға немесе қатар жүретін клиникалық факторларға байланысты деп санады.

Feizi et al. (2024), Альцгеймер ауруымен ауыратын 70 науқасты қамтитын бес ерте фазалық клиникалық сынақты қамтитын жүйелі шолуда әртүрлі типтегі MSС-терапиясы дозаны шектейтін уыттылықсыз, ісіктердің пайда болуымен немесе мидағы тұрақты құрылымдық өзгерістерсіз қолайлы қауіпсіздік профиімен сипатталды. Жағымсыз әсерлердің көпшілігі жеңіл және өтпелі болды (ауырсыну, қызба, бас ауруы, қалтырау), ал ауыр жанама әсерлер сирек болды және клиникалық тұрғыдан маңызды асқынуларға әкелмеді [17]. Patel et al. (2024), жүргізген екінші жүйелі шолуда, оған әртүрлі неврологиялық ауруларға арналған MSС терапиясының 43 клиникалық сынағы кірді, көптеген зерттеулер емдеудің жақсы көтерімділігін көрсетті, ал жағымсыз әсерлер негізінен жеңіл және өтпелі болды (қызба, бас ауруы, инъекция орнындағы ауырсыну, жүрек айну). Жеке зерттеулерде ауыр жағымсыз әсерлер мен өлімге әкелетін нәтижелер туралы

хабарланды; дегенмен, көп жағдайда олар MSC енгізумен тікелей байланысты емес, негізгі аурудың өршуімен немесе клиникалық жағдайдың ауырлығымен байланысты болды [25]. Lalu et al. (2020), жүргізген шолуда, оған субакутты және созылмалы ишемиялық инсульт кезінде MSC терапиясының 11 клиникалық сынағы кірді, клиникалық жағдайда MSC қолдану қолайлы қауіпсіздік профилімен сипатталды, күтілетін фондық деңгеймен салыстырғанда жағымсыз әсерлердің пайда болу жиілігінің артуы байқалмады. Тұрақты түрде хабарланған жалғыз жағымсыз әсер жасуша енгізілгеннен кейін бірден қысқа мерзімді өзін-өзі шектейтін қызба болды [27].

Кесте 2. Жасуша терапиясының клиникалық сынақтарында тіркелген жағымсыз әсерлер

№	Зерттеу	Жасуша	ЖӘ (n, %)	≥3 дәрежедегі ЖӘ (n, %)	АЖӘ (n, %)	Емге байланысты АЖӘ (n, %)	Инфузиялық реакциялар	Жұқпалы аурулар	Тромбоз/ТЭО	Иммунологиялық реакциялар	Өлім
1.	Soder R, et al., 2020 MSCTC-0010 Phase I (IND #17672)	Allogeneic WJ-MSC (MSCTC-0010)	қолжетімді емес	қолжетімді емес	қолжетімді емес	қолжетімді емес	0/10 (0%)	0/10 (0%)	қолжетімді емес	қолжетімді емес	қолжетімді емес
2.	Maruyama S, et al., 2024 ADR-001 Phase I (jRCT2043200002 / NCT04342325)	Adipose-derived MSCs (ADR-001)	0/9 (0%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)	қолжетімді емес	0/9 (0%)	0/9 (0%)
3.	Shirbaghaee et al., 2023 (Phase I, CLI)*	Allogeneic placenta-derived MSCs (P-MSCs), intramuscular	4/11 (36%)	0/11 (0%)	0/11 (0%)	0/11 (0%)	0/11 (0%)	0/11 (0%)	қолжетімді емес	0/11 (0%)	0/11 (0%)
4.	Park H, et al., 2025 hBM-MSC in cABMR (Phase I/II, open-label)**	Allogeneic bone marrow-derived MSCs (hBM-MSC), IV	1/7 (14%)	1/7 (14%)	1/7 (14%)	НД	0/7 (0%)	1/7 (14%)	қолжетімді емес	0/7 (0%)	1/7 (14%)
5.	Chen et al., 2024 (Phase I, refractory ITP)	Allogeneic umbilical cord-derived MSCs (UC-MSC), IV	13/18 (72,2%)	4/18 (22,2%)	4/18 (22,2%)	1/18 (5,6%)	2/18 (11,1%)	4/18 (22,2%)	1/18 (5,6%)	0/18 (0%)	0/18 (0%)
6.	Park et al., 2018 (Phase Ia, RA)	Allogeneic human umbilical cord blood-derived MSCs (hUCB-MSC), IV	0/9 (0%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)	қолжетімді емес	0/9 (0%)	0/9 (0%)
7.	Schweizer et al., 2019 (Phase I, localized PC)	Allogeneic bone marrow-derived MSCs, IV (1–2×10 ⁶ cells/kg, single dose)	0/7 (0%)	0/7 (0%)	0/7 (0%)	0/7 (0%)	0/7 (0%)	0/7 (0%)	қолжетімді емес	0/7 (0%)	0/7 (0%)
8.	Skrahin A, et al., 2014 Autologous BM-MSC in MDR/XDR TB	Autologous bone marrow-derived MSCs,	≥14/30 (≥46,7%)	2/30 (6,7%)	0/30 (0%)	0/30 (0%)	0/30 (0%)	қолжетімді емес	қолжетімді емес	0/30 (0%)	0/30 (0%)

	(Phase I/II, DRKS00000763)	IV, single dose ($\sim 1 \times 10^6$ cells/kg)									
9.	Wilson et al., 2015 (Phase I, ARDS)	Allogeneic bone marrow-derived MSCs, IV	қолжетімді емес	қолжетімді емес	3/9 (33%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)	қолжетімді емес	1/9 (11%)	0/9 (0%)	2/9 (22%)
10.	Yang et al., 2013 (Phase I, CLI)	Allogeneic umbilical cord blood-derived MSCs (hUCB-MSC), IM	3/8 (37,5%)	0/8 (0%)	0/8 (0%)	0/8 (0%)	0/8 (0%)	0/8 (0%)	қолжетімді емес	1/8 (12,5%)	0/8 (0%)
11.	Tzouvelekis et al., 2013 (Phase Ib, IPF)	Autologous adipose-derived stromal cells – stromal vascular fraction (ADSCs-SVF), endobronchial	7/14 (50%)	0/14 (0%)	0/14 (0%)	0/14 (0%)	2/14 (14%)	0/14 (0%)	қолжетімді емес	0/14 (0%)	0/14 (0%)
12.	Mathew et al., 2018 (Phase I, kidney transplantation)	Autologous ex vivo-expanded polyclonal regulatory T cells (Tregs), IV	0/9 (0%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)	қолжетімді емес	0/9 (0%)	0/9 (0%)
13.	Yi et al., 2016 (Phase I, refractory GVHD)	Allogeneic bone marrow-derived clonal MSCs (cMSCs), IV, single dose 1×10^6 cells/kg	9/11 (81,8%)	қолжетімді емес	3/11 (27,3%)	0/11 (0%)	0/11 (0%)	3/11 (27,3%)	қолжетімді емес	1/11 (9,1%)	1/11 (9,1%)
14.	Mathew et al., 2019 (Phase I, non-ischemic DCM)	Allogeneic bone marrow-derived MSCs, IV	қолжетімді емес	қолжетімді емес	0/6 (0%)	0/6 (0%)	0/6 (0%)	қолжетімді емес	қолжетімді емес	0/6 (0%)	0/6 (0%)
15.	Kuzmina et al., 2012 (Phase II, aGVHD prophylaxis)	Allogeneic bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells (MMSCs), IV ($0.9 - 1.3 \times 10^6$ cells/kg)	19/19 (100%)	қолжетімді емес	0/19 (0%)	0/19 (0%)	19/19 (100%)	қолжетімді емес	қолжетімді емес	0/19 (0%)	1/19 (5,3%)

Маңызды қауіпсіздік сигналдары

3-кестеде 2-кестеде жинақталған деректер негізінде анықталған маңызды қауіпсіздік сигналдары көрсетілген, жасушалық терапияның биоқауіпсіздікті бағалауына әсер етуі мүмкін сирек кездесетін, бірақ клиникалық тұрғыдан маңызды оқиғаларға баса назар аударылған. Кестеде өлім, ауыр жағымсыз оқиғалар және оппортунистік инфекциялар, сондай-ақ негізгі зерттеу авторлары әлеуетті қауіп сигналдары немесе дозаны шектейтін уыттылық ретінде анықтаған оқиғалар көрсетілген.

Ең маңызды инфекциялық сигнал қарқынды иммуносупрессия кезінде hBM-MSC енгізгеннен кейін бүйрек трансплантациясын алған реципиентте *Pneumocystis jirovecii* тудырған оппортунистік пневмонияның өлімге әкелетін жағдайы болды. Бастапқы зерттеуде жасушалық терапиямен себептік байланыс орнатылмағанымен, бұл оқиға осал клиникалық популяцияларда инфекциялық қауіпсіздікті бағалау үшін маңызды деп анықталды. Инфекциялық емес қауіпсіздік сигналдарының ішінде кестеде рефрактерлік иммундық тромбоцитопения бойынша UC-MSC зерттеуінде хабарланған жедел миокард инфарктісі жағдайы көрсетілген. Авторлар бұл оқиғаны дозаны шектейтін уыттылық деп санады және жасушалық өнімнің инфузиясымен байланысты болуы мүмкін. Сонымен қатар, кестеде ауыр клиникалық жағдайларда, соның ішінде жедел респираторлық дистресс синдромы және рефрактерлік трансплантат иесіне қарсы ауруы сияқты ауыр жағымсыз құбылыстардың жоғары қаупін білдіретін оқиғалар көрсетілген.

Зерттеу дизайнының ерекшеліктері мен жасушалық өнімді енгізу жолдарына қатысты сигналдар бөлек көрсетілген, атап айтқанда, жедел трансплантат иесіне қарсы аурудың профилактикасы хаттамаларындағы инфузиялық реакциялардың жоғары жиілігі, бұл ауыр клиникалық салдарға әкеп соқтырмады.

Кесте 3. Жасушалық терапияның клиникалық сынақтарында анықталған маңызды қауіпсіздік сигналдары

№	Зерттеу	Сигнал	Контекст	Себебін бағалау	Маңыздылығы
1.	Park et al., 2025	<i>P. jirovecii</i> пневмония инфекциясынан болатын өлім	Бүйрек трансплантациясын алған реципиенттер, қарқынды иммуносупрессия	Белгісіз	Маңызды инфекциялық сигнал
2.	Chen et al., 2024	Жедел миокард инфарктісі (дозаны шектейтін уыттылық)	Рефрактерлік иммундық тромбоцитопения, UC-MSC	Мүмкін	Тромботикалық асқынулардың қаупі
3.	Wilson et al., 2015	Эмболиялық инфаркттар, өліммен аяқталуы	Жедел тыныс алу дистресс синдромы, қарқынды терапия бөлімшесі	Байланысты емес, клиникалық тұрғыдан маңызды	Бастапқы жоғары тәуекел

4.	Yi et al., 2016	Ауыр жағымсыз әсерлердің жоғары жиілігі	Рефрактерлік трансплантат иесіне қарсы ауруы	Негізгі ауруға байланысты	Түсіндірудің қателік қаупі
5.	Kuzmina et al., 2012	Өмбебап инфузиялық реакциялар	Трансплантат иесіне қарсы ауруының алдын алу	Инфузияға байланысты	Зерттеу дизайнының ерекшелігі

Талқылау. Бұл жүйелі шолуда әртүрлі жасуша өнімдерінің биоқауіпсіздігін бағалайтын I-II кезеңдегі клиникалық сынақтардың ерте кезеңіндегі деректер талданды. Нәтижелер клиникалық дамудың қазіргі кезеңінде жасушалық терапияның қауіпсіздік профилі жалпы алғанда қолайлы деп саналатынын көрсетеді. Дегенмен, бұл деректерді түсіндіру, енгізілген зерттеулердің дизайны мен жасуша өнімдері қолданылған клиникалық контекстті ескере отырып, сақтықты қажет етеді.

Шолудағы негізгі бақылаулардың бірі – MSC-ге арналған зерттеулердің айқын басымдығы. Қосылған клиникалық қауіпсіздік деректерінің басым көпшілігі әртүрлі шығу тегі бар MSC-лерге қатысты, ал генетикалық түрлендірілмеген иммундық жасушалар мен iPSC-ден алынған жасушаларды қоса алғанда, басқа жасушалық өнімдерді пайдалану туралы ақпарат өте шектеулі. Бұл MSC-лерді клиникалық қолданудың ұзақ тарихын да, плюрипотентті және иммундық жасушалық технологияларды клиникалық тәжірибеге енгізуге қатысты салыстырмалы түрде сақтықпен қарауды да көрсетеді [28]. Сондықтан, қолжетімді деректерден алынған биоқауіпсіздік туралы қорытындылар негізінен MSC-лерге қатысты және әртүрлі биологиялық әлеуеті мен әртүрлі қауіп спектрі бар жасушалық өнімдердің басқа кластарына тікелей экстраполяцияланбайды.

Зерттеулердің көпшілігінде хабарланған жағымсыз әсерлер жеңіл немесе орташа және өтпелі болды. Дегенмен, өлімге әкелетін нәтижелерді қоса алғанда, ауыр жағымсыз әсерлердің болуы жасушалық терапияның қауіпсіздігін пациенттердің бастапқы клиникалық жағдайын ескере отырып түсіндіру қажеттілігін көрсетеді [29].

Осылайша, жедел респираторлық дистресс синдромы, рефрактерлік трансплантат иесіне қарсы ауруы немесе мүшелерді трансплантациялаудан кейінгі ауыр және өмірге қауіп төндіретін жағдайлары бар науқастарда жүргізілген зерттеулерде күрделі асқынулардың жоғары қаупі жасушалық терапия мен жағымсыз нәтижелер арасындағы себептік байланысты анықтауды айтарлықтай қиындатады. Мұндай жағдайларда SAE-лердің нақты атрибуциясының болмауы міндетті түрде араласудың толық қауіпсіздігін көрсетпейді, сонымен қатар байқалған оқиғалар мен жасуша өнімін енгізу арасындағы нақты байланысты болдырмайды.

Осы шолуда анықталған ең клиникалық тұрғыдан маңызды қауіпсіздік сигналы бүйрек трансплантациясы реципиенті, аллогендік MSC қабылдап жүргенде қарқынды иммуносупрессиядан өтіп жатқанда оппортунистік инфекцияның (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia) өлімге әкелетін жағдайы болды. Бастапқы зерттеуде жасушалық терапиямен себептік байланыс орнатылмағанымен, бұл эпизод осал топтардағы биоқауіпсіздікті бағалау үшін маңызды.

Бұл жағдай ауыр иммуносупрессиясы бар науқастарда жасушалық өнімдерді қолдану инфекцияны бақылауды күшейтумен, оппортунистік инфекцияларға қарсы профилактикамен және тәуекел-пайданы мұқият бағалаумен қатар жүруі керек екенін көрсетеді. Осылайша, кейбір клиникалық сценарийлерде инфекциялық қауіпсіздік

жасушалық өнімнің қасиеттерімен емес, пациенттің жалпы иммундық мәртебесімен және қатар жүретін терапиямен анықталуы мүмкін [30].

Талданған зерттеулерде тромботикалық және тромбоэмболиялық оқиғалар сирек хабарланғанымен, олардың жеке хаттамаларда пайда болуы, соның ішінде жедел миокард инфарктісі түріндегі дозаны шектейтін уыттылықтың болуы жасушалық өнімдерді жүйелі түрде енгізген кезде тамырлық қауіптерді ескеру қажеттілігін көрсетеді. Мұндай асқынулардың ықтимал механизмдеріне коагуляция каскадын белсендіру, жасуша-эндотелий өзара әрекеттесуі және микроциркуляцияға әсері кіруі мүмкін, олар бақыланатын сынақтарда қосымша зерттеуді қажет етеді.

Анықталған деректердің ең маңызды шектеулерінің бірі - ісіктің пайда болуы мен жасушалардың генетикалық тұрақсыздығын қоса алғанда, ұзақ мерзімді тәуекелдерді сенімді түрде бағалау мүмкін еместігі. Қосылған зерттеулердің көпшілігінде бақылау ұзақтығы шектеулі болды және онкологиялық нәтижелерді арнайы бақылауды қамтымады. Нәтижесінде, ерте кезеңдерде ісіктің өсуі туралы хабарланған жағдайлардың болмауы мұндай қауіптің жоқтығының дәлелі ретінде қарастырыла алмайды.

Бұл шектеу, әсіресе, жоғары пролиферативті әлеуеті бар жасуша өнімдері үшін өзекті және ұзақ мерзімді бақылау қажеттілігін, сондай-ақ жасуша терапиясының кеш әсерлерін жүйелі түрде бақылау үшін маркетингтен кейінгі тізілімдерді құруды көрсетеді.

Бұл нәтижелерді бірқатар әдіснамалық шектеулерді, соның ішінде бір қолды, ашық жапсырмалы дизайндардың басым болуын, шағын үлгі өлшемдерін және қауіпсіздік туралы есеп берудегі гетерогенділікті ескере отырып қарастыру керек. Жасуша өнімдері үшін биоқауіпсіздік деректерінің сапасын жақсарту үшін үлкен рандомизацияланған сынақтар, стандартталған жағымсыз оқиғалар туралы есеп беру және себеп-салдарлық байланысты бағалауға бірыңғай тәсілдерді енгізу қажет болады.

Қорытынды. Бұл жүйелі шолу жасуша өнімдерінің биоқауіпсіздігі туралы қолжетімді клиникалық деректердің негізінен ерте кезеңдегі зерттеулерге негізделгенін және негізінен MSC-лерге бағытталғанын көрсетті. Қосылған зерттеулер, әдетте, қысқа мерзімді қауіпсіздік профилін көрсетеді; дегенмен, бұл деректерді түсіндіру үлгінің шағын көлемімен, бір қолды дизайндардың таралуымен және бақылаудың жеткіліксіздігімен шектеледі.

Анықталған күрделі жағымсыз әсерлер, соның ішінде ауыр иммуносупрессиясы бар науқастардағы жұқпалы асқынулар, жасушалық терапия қауіпін бағалау кезінде клиникалық контекстті ескерудің маңыздылығын көрсетеді. Ісіктің пайда болуы туралы есептердің болмауы көптеген зерттеулерде бақылаудың шектеулі болуына байланысты ұзақ мерзімді қауіпсіздіктің дәлелі ретінде қарастырыла алмайды. Бұл нәтижелер жасушалық өнімдер үшін ұзақ мерзімді қауіпсіздікті бақылау жүйелерін енгізумен қатар, үлкенірек, әдіснамалық тұрғыдан қатаң клиникалық сынақтардың қажеттілігін көрсетеді.

Мүдделер қақтығысы. Авторлар мүдделер қақтығысы жоқ екенін мәлімдейді.

Авторлардың үлестері. Тұжырымдама, АБ және НБ; әдістеме, МА; қолжазбаны жазу және дайындау, АБ, НБ, МА, ЭЧ, АГ, ЛК, БА; жазу – шолу және редакциялау, АБ, НБ, МА, ЭЧ, АГ, ЛК, БА; жобаны әкімшілендіру, АБ; қаржыландыруды тарту, АБ. Барлық авторлар қолжазбаның жарияланған нұсқасын оқып, онымен келісімін білдірді. Авторлар бұл материалдың бұрын жарияланбағанын және басқа баспаларда қарастырылып жатқан жоқ екенін мәлімдейді.

Қаржыландыру. Зерттеу және қолжазба BR28713159 «Созылмалы және әлеуметтік маңызды ауруларды емдеуге арналған жасушалық өнім жасаудағы инновациялық тәсілдер» гранттық жобасы шеңберінде дайындалды.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Youssef E, Weddle K, Zimmerman L, Palmer D. Pharmacovigilance in cell and gene therapy: evolving challenges in risk management and long-term follow-up. *Drug Saf.* 2025. doi:10.1007/s40264-025-01596-9.
2. Mello DB, Mesquita FCP, Silva dos Santos D, Asensi KD, Dias ML, Campos de Carvalho AC, et al. Mesenchymal stromal cell-based products: challenges and clinical therapeutic options. *Int J Mol Sci.* 2024;25:6063. doi:10.3390/ijms25116063.
3. Herberts CA, Kwa MS, Hermesen HP. Risk factors in the development of stem cell therapy. *J Transl Med.* 2011;9:29. doi:10.1186/1479-5876-9-29.
4. Sharma KR, Malik A, Roof RA, Boyce JP, Verma SK. New approaches for challenging therapeutic targets. *Drug Discov Today.* 2024;29(4):103942. doi:10.1016/j.drudis.2024.103942.
5. Yong KW, Choi JR, Dolbashid AS, Wan Safwani WKZ. Biosafety and bioefficacy assessment of human mesenchymal stem cells: what do we know so far? *Regen Med.* 2018;13(2):219–232. doi:10.2217/rme-2017-0078.
6. U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; Center for Biologics Evaluation and Research. Considerations for the design of early-phase clinical trials of cellular and gene therapy products. 2015 Jun. Available from: <https://www.fda.gov/media/106369/download>
7. Pourjabbar B, Shams F, Moghadam M, Ahani-Nahayati M, Azari A, Sefat F, et al. Recent emerging trend in stem cell therapy risk factors. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2023;18(8):1076–1089. doi:10.2174/1574888X18666221223104859.
8. Guo M, Zheng B, Zeng X, Wang X, Tzeng C-M. Overview of cellular therapeutics clinical trials: advances, challenges, and future directions. *Int J Mol Sci.* 2025;26:5770. doi:10.3390/ijms26125770.
9. Jung JW, Kwon M, Choi JC, Shin JW, Park IW, Choi BW, et al. Familial occurrence of pulmonary embolism after intravenous, adipose tissue-derived stem cell therapy. *Yonsei Med J.* 2013;54(5):1293–1296. doi:10.3349/ymj.2013.54.5.1293.
10. Soder RP, Abhyankar S, Morrison M, Weir S, Mitchell J, Dunavin N, et al. A phase I study to evaluate the safety of Wharton’s jelly mesenchymal stem cells for the treatment of de novo high risk or steroid refractory acute graft versus host disease (aGVHD). *Cytotherapy.* 2020;22(5 Suppl):S104–S105. doi:10.1016/j.jcyt.2020.03.188.
11. Maruyama S, Tanaka A, Furuhashi K, Fujieda K, Maeda K, Mimura T, et al. Safety and tolerability of adipose-derived mesenchymal stem cell “ADR-001” in the treatment of immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(Suppl 1):gfae069.450–684. doi:10.1093/ndt/gfae069.450.
12. Shirbaghaee Z, Heidari Keshel S, Rasouli M, Valizadeh M, Hashemi Nazari SS, Hassani M, et al. Report of a phase 1 clinical trial for safety assessment of human placental mesenchymal stem cells therapy in patients with critical limb ischemia (CLI). *Stem Cell Res Ther.* 2023;14(1):174. doi:10.1186/s13287-023-03390-9.
13. Park H, Fang X, Lee H, Ban TH, Oh EJ, Yoon HE, et al. Clinical trial assessing the safety and efficacy of human bone marrow-derived allogeneic mesenchymal stem cell therapy for chronic active antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients. *Cytotherapy.* 2025;27(10):1199–1207. doi:10.1016/j.jcyt.2025.05.011.
14. Chen Y, Xu Y, Chi Y, Sun T, Gao Y, Dou X. et al. Efficacy and safety of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in the treatment of refractory immune thrombocytopenia: a prospective, single arm, phase I trial. *Sig Transduct Target Ther.* 2024;9:102. doi:10.1038/s41392-024-01793-5.

15. Park EH, Lim HS, Lee S, Roh K, Seo KW, Kang KS, et al. Intravenous infusion of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in rheumatoid arthritis: a phase Ia clinical trial. *Stem Cells Transl Med.* 2018;7(9):636–642. doi:10.1002/sctm.18-0031.
16. Schweizer MT, Wang H, Bivalacqua TJ, Partin AW, Lim SJ, et al. A phase I study to assess the safety and cancer-homing ability of allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells in men with localized prostate cancer. *Stem Cells Transl Med.* 2019;8(5):441–449. doi:10.1002/sctm.18-0230.
17. Feizi H, Hosseini MS, Seyedi-Sahebari S, Karimi H, Mosaddeghi-Heris R, Sadigh-Eteghad S, et al. A systematic review of clinical efficacy and safety of cell-based therapies in Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol.* 2024;18:e20240147. doi:10.1590/1980-5764-DN-2024-0147.
18. Skrahin A, Ahmed RK, Ferrara G, Rane L, Poiret T, Isaikina Y, et al. Autologous mesenchymal stromal cell infusion as adjunct treatment in patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: an open-label phase I safety trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(2):108–122. doi:10.1016/S2213-2600(13)70234-0.
19. Wilson JG, Liu KD, Zhuo H, Caballero L, McMillan M, Fang X, et al. Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase I clinical trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(1):24–32. doi:10.1016/S2213-2600(14)70291-7.
20. Yang SS, Kim NR, Park KB, Do YS, Roh K, Kang KS, et al. A phase I study of human cord blood-derived mesenchymal stem cell therapy in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Int J Stem Cells.* 2013;6(1):37–44. doi:10.15283/ijsc.2013.6.1.37.
21. Tzouveleakis A, Paspaliaris V, Koliakos G, Ntoliou P, Bouros E, Oikonomou A, et al. A prospective, non-randomized, no placebo-controlled, phase Ib clinical trial to study the safety of the adipose derived stromal cells-stromal vascular fraction in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Transl Med.* 2013;11:171. doi:10.1186/1479-5876-11-171.
22. Mathew JM, H-Voss J, LeFever A, Konieczna I, Stratton C, He J, et al. A phase I clinical trial with ex vivo expanded recipient regulatory T cells in living donor kidney transplants. *Sci Rep.* 2018;8:7428. doi:10.1038/s41598-018-25574-7.
23. Yi HG, Yahng SA, Kim I, Lee JH, Min CK, Kim JH, et al. Allogeneic clonal mesenchymal stem cell therapy for refractory graft-versus-host disease to standard treatment: a phase I study. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2016;20(1):63–67. doi:10.4196/kjpp.2016.20.1.63.
24. Iacobaeus E, Kadri N, Lefsihane K, Boberg E, Gavin C, Törnqvist Andrén A, et al. Short and long term clinical and immunologic follow up after bone marrow mesenchymal stromal cell therapy in progressive multiple sclerosis—a phase I study. *J Clin Med.* 2019;8(12):2102. doi:10.3390/jcm8122102.
25. Patel GD, Liu L, Li A, Yang YH, Shen CC, Brand-Saberi B, et al. Mesenchymal stem cell-based therapies for treating well-studied neurological disorders: a systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1361723. doi:10.3389/fmed.2024.1361723.
26. Kuzmina LA, Petinati NA, Parovichnikova EN, Lubimova LS, Gribanova EO, Gaponova TV, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells for the prophylaxis of acute graft-versus-host disease—a phase II study. *Stem Cells Int.* 2012;2012:968213. doi:10.1155/2012/968213.
27. Lalu MM, Montroy J, Dowlatshahi D, Hutton B, Juneau P, Wesch N, et al. From the lab to patients: a systematic review and meta-analysis of mesenchymal stem cell therapy for stroke. *Transl Stroke Res.* 2020;11(3):345–364. doi:10.1007/s12975-019-00736-5.
28. Pittenger MF, Discher DE, Péault BM, Phinney DG, Hare JM, Caplan AI. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *NPJ Regen Med.* 2019;4:22. doi:10.1038/s41536-019-0083-6.

29. Singh MS, Park SS, Albini TA, Canto-Soler MV, Klassen H, MacLaren RE, et al. Retinal stem cell transplantation: balancing safety and potential. *Prog Retin Eye Res.* 2020;75:100779. doi:10.1016/j.preteyeres.2019.100779.
30. Bates SM, Evans KV, Delsing L, Wong R, Cornish G, Bahjat M. Immune safety challenges facing the preclinical assessment and clinical progression of cell therapies. *Drug Discov Today.* 2024;29(12):104239. doi:10.1016/j.drudis.2024.104239.

Авторлар туралы мәліметтер

Байгенжин Абай Қабатайұлы, м.ғ.д., «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ Басқарма төрағасы, Астана, Қазақстан, a.baigenzhin@nnmc.kz, <https://orcid.org/0000-0002-7703-5004>.

Бисенова Неля Михайловна, микробиолог, б.ғ.д., «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ микробиологиялық зертханасының меңгерушісі, Астана, Қазақстан, n.bissenova@nnmc.kz, <https://orcid.org/0000-0001-7282-7208>.

Аскаров Манарбек Бапұлы, хирург, м.ғ.д., «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ Фундаменталды және қолданбалы медицина институтының директоры, Астана, Қазақстан, illak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4881-724X>.

Чувакова Эльмира Келесқызы, м.ғ.к., «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ ғылым жөніндегі Басқарма төрағасының орынбасары, Астана, Қазақстан, e.chuvakova@nnmc.kz, <https://orcid.org/0000-0002-4745-1330>.

Ганина Анастасия Михайловна, биотехнолог, «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ жасушалық технологиялар және трансплантациялар бөлімінің меңгерушісі, Астана, Қазақстан, anastassiya_smelova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2047-1497>.

Козина Лариса Владимировна, м.ғ.к., «Ұлттық ғылыми медициналық орталық» АҚ Орталық ғылыми-зерттеу зертханасының меңгерушісі, Астана, Қазақстан, l.kozina@nnmc.kz, <https://orcid.org/0009-0004-3685-1998>.

@Асембеков Батырбек Сейтзадаұлы, м.ғ.к., қауым. профессор, Б. Атшабаров атындағы ІҚМ ҒЗИ басшысы, assembekov.b@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-6149-2748>.

Information about authors

Abay Kabataevich Baigenzhin, MD, PhD, Chairman of the Management Board, JSC National Scientific Medical Center, Astana, Kazakhstan, a.baigenzhin@nnmc.kz, <https://orcid.org/0000-0002-7703-5004>.

Nelya Mikhailovna Bissenova, Microbiologist, PhD (Biology), Head of the Microbiological Laboratory, JSC National Scientific Medical Center, Astana, Kazakhstan, n.bissenova@nnmc.kz, <https://orcid.org/0000-0001-7282-7208>.

Manarbek Bapovich Askarov, Surgeon, MD, PhD, Director of the Institute of Fundamental and Applied Medicine, JSC National Scientific Medical Center, Astana, Kazakhstan, illak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4881-724X>.

Elmira Kelesovna Chuvakova, MD, PhD, Deputy Chairman of the Management Board for Science, JSC National Scientific Medical Center, Astana, Kazakhstan, e.chuvakova@nnmc.kz, <https://orcid.org/0000-0002-4745-1330>.

Anastassiya Mikhailovna Ganina, Biotechnologist, Head of the Department of Cell Technologies and Transplantation, JSC National Scientific Medical Center, Astana, Kazakhstan, anastassiya_smelova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2047-1497>.

Larisa Vladimirovna Kozina, MD, PhD, Head of the Central Research Laboratory, JSC National Scientific Medical Center, Astana, Kazakhstan, l.kozina@nnmc.kz, <https://orcid.org/0009-0004-3685-1998>.

@Asembekov Batyrbek Seitzadauly, Candidate of Medical Sciences (PhD), Associate Professor, Head of the B. Atshabarov Research Institute of Fundamental and Applied Medicine, assembekov.b@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-6149-2748>.

Сведения об авторах

Байгенжин Абай Кабатаевич, д.м.н., Председатель правления АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан, a.baigenzhin@nnmc.kz, <https://orcid.org/0000-0002-7703-5004>.

Бисенова Неля Михайловна, микробиолог, д.б.н., Руководитель микробиологической лаборатории АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан, n.bissenova@nnmc.kz, <https://orcid.org/0000-0001-7282-7208>.

Аскаров Манарбек Бапович, хирург, д.м.н., Директор Института фундаментальной и прикладной медицины АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан, illak@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4881-724X>.

Чувакова Эльмира Келесовна, к.м.н., Заместитель председателя правления по науке АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан, e.chuvakova@nnmc.kz, <https://orcid.org/0000-0002-4745-1330>

Ганина Анастасия Михайловна, биотехнолог, Руководитель отдела клеточных технологий и трансплантаций, АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан, anastassiya_smelova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2047-1497>

Козина Лариса Владимировна, к.м.н., Руководитель центральной–научно-исследовательской лаборатории АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан, l.kozina@nnmc.kz, <https://orcid.org/0009-0004-3685-1998>

@Асембеков Батырбек Сейтзадаұлы, к.м.н., ассоциированный профессор, руководитель НИИ ФПМ им. Б. Атшабарова, assembekov.b@kaznmu.kz, <https://orcid.org/0000-0001-6149-2748>

BIOSAFETY OF CELL-BASED PRODUCTS: A SYSTEMATIC REVIEW OF EARLY-PHASE CLINICAL TRIAL DATA

A.K. BAIGENZHIN¹, N.M. BISSENOVA¹, M.B. ASKAROV¹, E.K. CHUVAKOVA¹,
A.M. GANINA¹, L.V. KOZINA¹, B.S. ASSEMBEKOV²

¹ JSC «National Scientific Medical Center», Astana, Kazakhstan

² NPJSC «S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University», Almaty, Kazakhstan

Abstract

Introduction. Cell products are increasingly being introduced into clinical practice for the treatment of severe immune-inflammatory, vascular, neurological, and other diseases. Despite their significant therapeutic potential, biosafety issues related to cell therapy – especially at the early stages of clinical development – remain poorly understood and require comprehensive analysis.

Aim. To systematically review data from early-phase (I–II) clinical trials assessing the biosafety of various cell products.

Materials and Methods. The systematic review was conducted in accordance with the PRISMA 2020 guidelines. A literature search was performed in PubMed/MEDLINE, Web of

Science Core Collection, Scopus, and Cochrane CENTRAL. The review included phase I–II clinical trials that evaluated the safety of cell products. Data were extracted on adverse and serious adverse events, infectious and thrombotic complications, mortality, and other potential risks.

Results. The review included 18 publications, predominantly phase I clinical trials. The vast majority of safety data concerned mesenchymal stromal cells; information on other classes of cell products was limited. In most studies, the safety profile was characterized by a predominance of mild to moderate adverse effects. Serious adverse events were rare and were generally related to the severity of the underlying disease and the clinical condition. A key safety signal was a fatal opportunistic infection (*Pneumocystis jirovecii* pneumonia) in a patient with severe immunosuppression. Assessment of long-term risks, including tumor formation and genetic instability, was limited in many studies due to short follow-up periods.

Conclusion. Available evidence from early-phase clinical trials – primarily involving mesenchymal stromal cells – suggests a favorable short-term safety profile for cell products. However, limitations in study design and follow-up duration do not allow definitive conclusions regarding long-term biosafety. The findings highlight the need for larger, methodologically rigorous studies and the implementation of long-term safety monitoring systems for cell therapy.

Key words: cell products, biosafety, early-phase clinical trials, systematic review, adverse events, mesenchymal stromal cells.

БИОБЕЗОПАСНОСТЬ КЛЕТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ДАННЫХ РАННИХ ФАЗ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

А.К. БАЙГЕНЖИН¹, Н.М. БИСЕНОВА¹, М.Б. АСКАРОВ¹, Э.К. ЧУВАКОВА¹,
А.М. ГАНИНА¹, Л.В. КОЗИНА¹, Б.С. АСЕМБЕКОВ²

¹ АО «Национальный научный медицинский центр», Астана, Казахстан

² НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Казахстан

Аннотация

Введение. Клеточные продукты все более активно внедряются в клиническую практику для лечения иммуновоспалительных, сосудистых, неврологических и других тяжелых заболеваний. Несмотря на их значительный терапевтический потенциал, вопросы биобезопасности клеточной терапии, особенно на ранних этапах клинической разработки, остаются недостаточно изученными и требуют комплексного анализа.

Цель. Систематически обзор данных ранних клинических исследований I–II фаз, оценивающих биобезопасность различных клеточных продуктов.

Материалы и методы. Систематический обзор проведен в соответствии с руководством PRISMA 2020. Поиск литературы выполнен в базах PubMed/MEDLINE, Web of Science Core Collection, Scopus и Cochrane CENTRAL. В обзор включены клинические исследования I–II фаз, оценивавшие безопасность клеточных продуктов. Извлекались данные о нежелательных и серьезных нежелательных явлениях, инфекционных и тромботических осложнениях, летальности и других потенциальных рисках.

Результаты. В обзор включено 18 публикаций, преимущественно клинические исследования I фазы. Подавляющее большинство данных по безопасности относится к мезенхимальным стромальным клеткам; информация о других классах клеточных

продуктов ограничена. В большинстве исследований профиль безопасности характеризовался преобладанием легких и умеренных нежелательных эффектов. Серьезные нежелательные явления встречались редко и обычно были связаны с тяжестью основного заболевания и клиническим состоянием. Важным сигналом безопасности стал летальный случай оппортунистической инфекции (пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*) у пациента с выраженной иммуносупрессией. Оценка долгосрочных рисков, включая опухолеобразование и генетическую нестабильность, во многих исследованиях была ограничена коротким периодом наблюдения.

Заключение. Доступные данные свидетельствуют о благоприятном краткосрочном профиле безопасности клеточных продуктов в ранних клинических исследованиях, главным образом для мезенхимальных стромальных клеток. Однако ограниченность дизайна и длительности наблюдения не позволяет сделать однозначные выводы о долгосрочной биобезопасности. Результаты подчеркивают необходимость более крупных, методологически строгих исследований и внедрения систем длительного мониторинга безопасности клеточной терапии.

Ключевые слова: клеточные продукты, биобезопасность, ранние клинические исследования, систематический обзор, нежелательные явления, мезенхимальные стромальные клетки.