

Терапевтический потенциал мезенхимных стволовых клеток и выделенных из них внеклеточных везикул при туберкулезе различных локализаций

В.В. Шумко^{1,2}, А.И. Горелов², А.Н. Ремезова¹, Я.Г. Иванова^{✉2}, А.Н. Муравьев^{1,3}, Н.М. Юдинцева⁴, Т.И. Виноградова¹, А.А. Горелова^{1,2}

¹ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

³ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБУН «Институт цитологии Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Экспериментальные и клинические исследования с применением клеточной терапии, в которой мезенхимные стволовые клетки (МСК) и их производные – внеклеточные везикулы (ВВ) – применяют как один из компонентов лечения, пользуются большой популярностью. Действие МСК опосредовано выделением ВВ, которые играют непосредственную роль в осуществлении нескольких важных биологических процессов, таких как ангиогенез, клеточная пролиферация, модуляция воспалительного процесса и иммунного ответа, ингибирование клеточного апоптоза и др. Описанные свойства МСК и ВВ, выделенных из МСК, представляют интерес в лечении туберкулезной инфекции, неотъемлемую часть патогенеза которой составляют формирование специфических гранул и образование фиброза.

Ключевые слова: туберкулез, внеклеточные везикулы, мезенхимные стволовые клетки

Для цитирования: Шумко В.В., Горелов А.И., Ремезова А.Н., Иванова Я.Г., Муравьев А.Н., Юдинцева Н.М., Виноградова Т.И., Горелова А.А. Терапевтический потенциал мезенхимных стволовых клеток и выделенных из них внеклеточных везикул при туберкулезе различных локализаций. *Consilium Medicum*. 2024;26(9):611–614. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202668

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Therapeutic potential of mesenchymal stem cells and stem cell-derived extracellular vesicles in tuberculosis of various localizations: A review

Veronika V. Shumko^{1,2}, Andrei I. Gorelov², Anna N. Remezova¹, Yanina G. Ivanova^{✉2}, Alexandr N. Muraviov^{1,3}, Natalia M. Yudincheva⁴, Tatiana I. Vinogradova¹, Anna A. Gorelova^{1,2}

¹Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia;

⁴Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Experimental and clinical studies using cell therapy are very popular. Mesenchymal stem cells (MSCs) and stem cell-derived extracellular vesicles (EV) are used as one of the components of therapy in these researches. The action of MSCs is mediated by the release of EV which play a direct role in the implementation of several important biological processes: angiogenesis, proliferation, modulation of the inflammatory process and immune response, inhibition of cellular apoptosis, etc. These properties of MSCs and stem cell-derived EV are of interest in the treatment of tuberculosis infection, because an integral part of the pathogenesis of tuberculosis is the creation of specific granulomas and the formation of fibrosis.

Keywords: tuberculosis, extracellular vesicles, mesenchymal stem cells

For citation: Shumko VV, Gorelov AI, Remezova AN, Ivanova YaG, Muraviov AN, Yudincheva NM, Vinogradova TI, Gorelova AA. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells and stem cell-derived extracellular vesicles in tuberculosis of various localizations: A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(9):611–614. DOI: 10.26442/20751753.2024.9.202668

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Иванова Янина Георгиевна** – ординатор каф. госпитальной хирургии мед. фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ.
E-mail: ivanova.yana803@gmail.com

Шумко Вероника Викторовна – стажер ФГБУ СПбНИИФ, студентка мед. фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ

Горелов Андрей Игоревич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. госпитальной хирургии мед. фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ

Ремезова Анна Николаевна – аспирант, мл. науч. сотр. ФГБУ СПбНИИФ

Муравьев Александр Николаевич – канд. мед. наук, ученый секретарь ФГБУ СПбНИИФ, доц. каф. хирургических болезней ЧОУ ВО СПбМСИ

✉ **Yanina G. Ivanova** – Resident, Saint Petersburg State University.
E-mail: ivanova.yana803@gmail.com; ORCID: 0000-0002-4885-8095

Veronika V. Shumko – Intern, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Student, Saint Petersburg State University. ORCID: 0009-0008-6843-1145

Andrei I. Gorelov – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State University. ORCID: 0000-0002-2858-5317

Anna N. Remezova – Graduate Student, Res. Assist., Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology. ORCID: 0000-0001-8145-4159

Alexandr N. Muraviov – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg Medico-Social Institute. ORCID: 0000-0002-6974-5305

Введение

За последние десятилетия среди современных направлений развития экспериментальной медицины большую пространственность получили исследования, в ходе которых при различных заболеваниях применяли как клеточную терапию, так и лечение внеклеточными везикулами (ВВ). В целом ряде исследований клеточная терапия мезенхимными стволовыми клетками (МСК), а также ВВ, выделенными из МСК, показала эффективность при различных патологиях органов и систем. Регенераторный и противовоспалительный эффекты отмечены при терапии заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) [1–4], сердечно-сосудистой системы [5–8], опорно-двигательного аппарата [9–12], мочеполовой системы [13–19], а снижение образование фиброза выявлено при патологии печени [20]. Приведенные свойства МСК и ВВ представляют интерес для лечения туберкулезной инфекции, которая и в настоящее время остается смертельно опасным заболеванием. По предварительным оценкам распространенность туберкулеза во многих странах значимо превышает его выявляемость [21]. Разработанные и внедренные в практику методы профилактики направлены в основном на лиц из групп риска и не демонстрируют значимую эффективность, поэтому закономерной проблемой остается лечение на поздних стадиях, когда применение лишь лекарственной терапии недостаточно и большинству пациентов требуется проведение хирургического лечения [22, 23]. Соответственно, ввиду специфики процесса и его возбудителя остаются актуальными поиск новых вспомогательных методов лечения и внедрение их в практику.

Понятия о МСК, ВВ и их свойствах

МСК – плюрипотентные клетки-предшественницы, использующие различные механизмы поддержания собственной популяции и обладающие при воздействии определенных факторов способностью к дальнейшей дифференцировке в хрящевую, костную или жировую ткань. Они являются наиболее широко используемым в составе трансплантационной терапии типом клеток вследствие относительной легкости выделения и получения культуры [24].

МСК интенсивно секретируют факторы, влияющие на регенеративные процессы, ингибируют развитие фиброза и апоптоза, стимулируют ангиогенез, интенсифицируют митоз и последующую дифференцировку репаративных клеток [20, 25]. Исследователи обнаружили, что МСК проявляют регенераторный потенциал посредством синтеза и выделения ВВ [26]. Обработка поврежденных тканей средой, в которой содержалась их клеточная культура, сопоставима по эффективности с трансплантацией МСК [24]. Следовательно, ВВ, выделенные из МСК, играют непосредственную роль в осуществлении нескольких биологических процессов, таких как ангиогенез, клеточная пролиферация, модуляция воспалительного процесса и иммунного ответа, ингибирование клеточного апоптоза [14, 25, 27, 28].

Помимо положительных свойств системного введения МСК выявлены ограничения использования клеточной терапии, что обусловлено отсутствием стандартов выделения, культивирования МСК и развивающихся нежелательных реакций при их применении. Так, L. Joshi и соавт. (2015 г.) обнаружили некоторые проблемы, связанные с применением МСК в качестве компонента системной противотуберкулезной терапии (ПТТ), в частности необходимость

большого количества клеток для трансплантации, выбор точного времени для введения МСК, иммунные реакции реципиента, несмотря на то что клинические исследования (КИ) проводят с использованием аутологичных МСК [29]. ВВ, опосредующие регенераторные свойства МСК, обладают рядом отличительных качеств, дающих преимущество перед МСК, среди которых пониженная иммуногенность и способность защитить внутривезикулярное содержимое от воздействия иммунной системы.

Широкий круг исследований направлен на изучение эффективности схем лечения, где ВВ используют как основной компонент терапии или в качестве дополнения. ВВ – гетерогенная группа везикул, которые покрыты оболочкой из бислоя фосфолипидов и содержат активные белки, липиды и различные типы генетического материала. Большинство клеток организма обладают способностью производить и секретировать ВВ, которые являются посредниками межклеточной коммуникации, а после высвобождения во внеклеточную среду воздействуют на клетки-реципиенты посредством паракринной и эндокринной регуляций [30]. Описанные свойства ВВ представляют интерес в лечении заболеваний дыхательной системы.

МСК и ВВ во фтизиатрии

Экспериментальные работы доказали, что везикулы, выделенные из МСК, сдерживают активное развитие воспаления в легочной ткани, а также улучшают легочную функцию при различных патологиях дыхательных путей [31–34]. В отношении туберкулезной инфекции Y. Schwartz и соавт. (2016 г.) продемонстрировано, что МСК обладают двояким действием: наивные клетки способствуют индукции воспалительного специфического процесса, в то время как культивированные на специальной среде стволовые клетки обладают противоинфекционными свойствами в отношении микобактерий. Таким образом, МСК способны оказывать противоположные эффекты на течение специфического инфекционного процесса в зависимости от совокупности факторов (условий культивирования клеток, происхождения стволовых клеток, дозы, способа введения и др.) [35].

T. Nenasheva и соавт. (2017 г.) проанализировали биораспределение МСК и местные иммуномодулирующие эффекты трансплантации МСК у здоровых и инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) мышей. Установлено, что после внутривенной инъекции МСК накапливались преимущественно в легочной ткани в виде клеточных агрегатов в стенках альвеол. В легких неинфицированных мышей при введении МСК значимо увеличились доля интерферона γ , CD4+ (Т-клеток) лимфоцитов и дендритных клеток, местная продукция цитокинов 2-го типа и хемокинов, в то время как у инфицированных мышей МСК не оказали влияния на функцию Т-клеток и уровень маркеров воспаления [36]. N. Jain и соавт. (2020 г.) отметили, что МСК могут защитить МБТ от бактериостатического и бактерицидного действия противотуберкулезных препаратов. Оказываясь внутри МСК, микобактерии сохраняют способность к активному внутриклеточному росту и размножению, при этом МБТ лучше адаптируется к ПТТ с помощью ряда белков: ABCC1, ABCG2 и H⁺-атфазы вакуолярного типа, а провоспалительные цитокины интерферона γ и фактора некроза опухоли α способствуют интенсивному росту микобактерий в МСК [37]. Напротив, M. Aqdas и соавт. (2021 г.), воздействуя

Юдинцева Наталия Михайловна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБУН ИИНЦ РАН

Виноградова Татьяна Ивановна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФГБУ СПбНИИФ

Горелова Анна Андреевна – ст. науч. сотр. ФГБУ СПбНИИФ, доц. каф. госпитальной хирургии мед. фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ

Natalia M. Yuditceva – Cand. Sci. (Biol.), Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences. ORCID: 0000-0002-7357-1571

Tatiana I. Vinogradova – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology. ORCID: 0000-0002-5234-349X

Anna A. Gorelova – Senior Res. Officer, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Assoc. Prof., Saint Petersburg State University. ORCID: 0000-0002-7010-7562

на данный механизм сохранения МБТ, провели исследование, в котором при культивировании МСК (в условиях модуляции их активности с помощью толл-подобного рецептора 4 и гена NOD-2x) и обратном введении их экспериментальным мышам, зараженным туберкулезом, наблюдали положительные эффекты. Модулированные с помощью толл-подобного рецептора 4 и гена NOD-2x МСК активировали секрецию провоспалительных цитокинов, значительно снижали внутриклеточную выживаемость МБТ [38].

М. Taghavi-Farahabadi и соавт. (2020 г.) перед проведением своего эксперимента отметили, что ранее исследовано положительное влияние МСК на защитную функцию нейтрофилов при хронических гранулематозных заболеваниях, при которых нарушается выработка активных форм кислорода. Исследователи изучили влияние ВВ, выделенных из МСК, на функционирование и апоптоз нейтрофилов у пациентов с хроническими гранулематозными заболеваниями. В ходе эксперимента установлено, что ВВ, выделенные из МСК, улучшили способность нейтрофилов к фагоцитозу и выработке активных форм кислорода, но при этом у больных, в отличие от здоровых доноров, они снижали содержание жизнеспособных нейтрофилов [39].

Туберкулез легких. В.В. Ерохин и соавт. (2008 г.) провели КИ и изучили влияние системного введения аутологичных МСК при комплексной ПТТ 27 больных деструктивными формами туберкулеза легких, резистентными к лекарственной терапии, в том числе 15 пациентов со множественной лекарственной устойчивостью. Согласно полученным данным МСК способствовали улучшению течения специфического воспалительного процесса, в частности в 70% случаев через 3–4 мес терапии прекратилось бактериовыделение, в 40% уменьшились объемы полостей, некоторые пациенты достигли полной ремиссии [40]. S. Parida и соавт. (2015 г.) отметили, что клеточная терапия в совокупности с этиологически обусловленным лечением потенциально может стать методом резерва для пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом [41].

A. Skrahin и соавт. (2014 г.) провели КИ с целью оценки безопасности применения МСК в качестве компонента ПТТ [42], по результатам которого сделан следующий важный вывод: МСК могут быть применены в качестве компонента ПТТ, однако необходимо рассмотреть последующие этапы. Наиболее частыми нежелательными явлениями выступали: среди лабораторных показателей – лейкопения, гиперхолестеринемия; среди клинических показателей – проявления со стороны желудочно-кишечного тракта в виде тошноты и диареи. В последующем исследовании A. Skrahin и соавт. (2016 г.) применили терапию аутологичными МСК с целью улучшения исходов лечения у больных туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью [43]. Проведен анализ результатов лечения 108 пациентов, получавших специфическую ПТТ. У 36 больных получены, культивированы и введены системно МСК, что в результате привело к улучшению клинической и рентгенологической картины.

K. Yan и соавт. (2022 г.) оценили влияние ВВ, выделенных из МСК, на альвеолиты 2-го типа при инфицировании *M. tuberculosis*, причем альвеолиты сначала обрабатывали ВВ, а затем подвергали воздействию МБТ. Введение ВВ предотвратило увеличение выработки провоспалительных цитокинов в альвеолитах после заражения. Выявлено, что данный эффект ВВ опосредован влиянием на активность miR-20b, поэтому исследователи предположили, что ВВ содержат miR-20b, опосредуя врожденный иммунный ответ и защищая альвеолиты [44].

Туберкулез мочеполовой системы. В работе А.Н. Муравьева и соавт. (2022 г.) на модели туберкулеза мочевого пузыря (МП) у кроликов продемонстрирована эффективность интерстициальной инъекции аутологичных меченых МСК костного мозга на фоне применения стандартной ПТТ [45]. Эксперимент показал, что однократное введение МСК в сли-

зистую оболочку МП уменьшало деформацию его стенки, препятствовало развитию активного воспалительного процесса и фиброза. В 2022 г. проведено исследование, в ходе которого МСК использовали в сочетании с ПТТ при лечении экспериментального туберкулеза почек кроликов [46]. ПТТ начинали проводить на 18-й день после заражения. МСК вводили системно после начала ПТТ. В результате получены данные, указывающие на положительное репаративное влияние МСК: уменьшение площади деструктивного специфического воспаления в почечной паренхиме, постепенное образование зрелой соединительной ткани.

Туберкулез ЦНС. В 2023 г. ученые во главе с Н. Li разработали новый метод лечения туберкулеза ЦНС на основе ВВ, выделенных из МСК костного мозга. В исследовании проводили выделение ВВ, в которые вводили лекарственные молекулы (рифампицин). Целевые экзосомы проявили высокую нацеливающую способность *in vivo*, доставляя к месту развития специфического воспалительного процесса необходимую концентрацию лекарственного препарата [47].

Помимо терапевтических свойств ВВ МСК ученые активно изучают свойства ВВ непосредственно микобактерий туберкулеза. Проведено несколько исследований, в которых показана возможность использования ВВ микобактерий в качестве не только маркера наличия инфекции [48–51], но и вакцины для здоровых людей [52].

Заключение

Установлено, что системное введение ВВ, выделенных из МСК, и непосредственно МСК способствовали повышению эффективности комплексной терапии как туберкулеза легких, так и внелегочных форм (туберкулеза МП, почек, ЦНС) за счет снижения распространенности специфического воспаления, уменьшения его активности и ускорения репаративных процессов в пораженных тканях. Полученные результаты имеют как научную, так и прикладную ценность, поскольку открывают дополнительные возможности в лечении туберкулеза.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Honmou O, Yamashita T, Morita T, et al. Intravenous infusion of auto serum-expanded autologous mesenchymal stem cells in spinal cord injury patients: 13 case series. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;203:106565. DOI:10.1016/j.clineuro.2021.106565
- Nakazaki M, Morita T, Lankford KL, et al. Small extracellular vesicles released by infused mesenchymal stromal cells target M2 macrophages and promote TGF- β upregulation, microvascular stabilization and functional recovery in a rodent model of severe spinal cord injury. *J Extracell Vesicles.* 2021;10(11):e12137. DOI:10.1002/jev.12137

3. Ahn SY, Sung DK, Kim YE, et al. Brain-derived neurotrophic factor mediates neuroprotection of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles against severe intraventricular hemorrhage in newborn rats. *Stem Cells Transl Med.* 2021;10(3):374-84. DOI:10.1002/sctm.20-0301
4. Warnecke A, Harre J, Staecker H, et al. Extracellular vesicles from human multipotent stromal cells protect against hearing loss after noise trauma in vivo. *Clin Transl Med.* 2020;10(8):e262. DOI:10.1002/ctm.2262
5. Balbi C, Vassalli G. Exosomes: Beyond stem cells for cardiac protection and repair. *Stem Cells.* 2020;38(11):1387-99. DOI:10.1002/stem.3261
6. Loyer X, Zlatanova I, Devue C, et al. Intra-Cardiac Release of Extracellular Vesicles Shapes Inflammation Following Myocardial Infarction. *Circ Res.* 2018;123(1):100-6. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.311326
7. Cheng M, Yang J, Zhao X, et al. Circulating myocardial microRNAs from infarcted hearts are carried in exosomes and mobilise bone marrow progenitor cells. *Nat Commun.* 2019;10(1):959. DOI:10.1038/s41467-019-08895-7
8. Mayourian J, Cashman TJ, Ceholski DK, et al. Experimental and Computational Insight Into Human Mesenchymal Stem Cell Paracrine Signaling and Heterocellular Coupling Effects on Cardiac Contractility and Arrhythmogenicity. *Circ Res.* 2017;121(4):411-23. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.310796
9. Gelberman RH, Linderman SW, Jayaram R, et al. Combined Administration of ASCs and BMP-12 Promotes an M2 Macrophage Phenotype and Enhances Tendon Healing. *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475(9):2318-31. DOI:10.1007/s11999-017-5369-7
10. Shen H, Yoneda S, Abu-Amer Y, et al. Stem cell-derived extracellular vesicles attenuate the early inflammatory response after tendon injury and repair. *J Orthop Res.* 2020;38(1):117-27. DOI:10.1002/jor.24406
11. Zhang S, Chuah SJ, Lai RC, et al. MSC exosomes mediate cartilage repair by enhancing proliferation, attenuating apoptosis and modulating immune reactivity. *Biomaterials.* 2018;156:16-27. DOI:10.1016/j.biomaterials.2017.11.028
12. Woo CH, Kim HK, Jung GY, et al. Small extracellular vesicles from human adipose-derived stem cells attenuate cartilage degeneration. *J Extracell Vesicles.* 2020;9(1):1735249. DOI:10.1080/20013078.2020.1735249
13. Zheng J, Wang Q, Leng W, et al. Bone marrow derived mesenchymal stem cell conditioned medium attenuates tubulointerstitial fibrosis by inhibiting monocyte mobilization in an irreversible model of unilateral ureteral obstruction. *Mol Med Rep.* 2018;17(6):7701-7. DOI:10.3892/mmr.2018.8848
14. Орлова Н.В., Муравьев А.Н., Виноградова Т.И., и др. Клеточные технологии в реконструктивной хирургии мочевого пузыря. *Медицинский Альянс.* 2015;(1):149 [Orlova NV, Muraviev AN, Vinogradova TI, et al. Kletochnye tekhnologii v rekonstruktivnoi khirurgii mochevogo puzrya. *Meditsinskii Alians.* 2015;(1):149 (in Russian)].
15. Grange C, Tritta S, Tapparo M, et al. Stem cell-derived extracellular vesicles inhibit and revert fibrosis progression in a mouse model of diabetic nephropathy. *Sci Rep.* 2019;9(1):4468. DOI:10.1038/s41598-019-41100-9
16. He J, Wang Y, Sun S, et al. Bone marrow stem cells-derived microvesicles protect against renal injury in the mouse remnant kidney model. *Nephrology (Carlton).* 2012;17(5):493-500. DOI:10.1111/j.1440-1797.2012.01589.x
17. Гусейнова Ф.М., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В., и др. Влияние клеточной терапии мезенхимными клетками стромы костного мозга на процессы репарации при экспериментальном туберкулезном клептингите. *Медицинский Альянс.* 2017;(3):35-44 [Guseinova FM, Vinogradova TI, Zabolotnykh NV, et al. The impact of cellular therapy with mesenchymal stem cells of bone marrow on reparation at experimental tuberculous salpingitis. *Meditsinskii Alians.* 2020;(4):35-44 (in Russian)].
18. Eirin A, Zhu XY, Purnik AS, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate kidney inflammation. *Kidney Int.* 2017;92(1):114-24. DOI:10.1016/j.kint.2016.12.023
19. Bruno S, Chiabotto G, Favaro E, et al. Role of extracellular vesicles in stem cell biology. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2019;317(2):C303-13. DOI:10.1152/ajpcell.00129.2019
20. Yuan QL, Zhang YG, Chen Q. Mesenchymal Stem Cell (MSC)-Derived Extracellular Vesicles: Potential Therapeutics as MSC Trophic Mediators in Regenerative Medicine. *Anat Rec (Hoboken).* 2020;303(6):1735-42. DOI:10.1002/ar.24186
21. Bohlbro AS, Hvingelby VS, Rudolf F, et al. Active case-finding of tuberculosis in general populations and at-risk groups: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2021;58(4). DOI:10.1183/13993003.00090-2021
22. Muneer A, Macrae B, Krishnamoorthy S, Zumla A. Urogenital tuberculosis – epidemiology, pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Urol.* 2019;16(10):573-98. DOI:10.1038/s41585-019-0228-9
23. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet.* 2019;393(10181):1642-56. DOI:10.1016/S0140-6736(19)30308-3
24. Hur YH, Cerione RA, Antonyak MA. Extracellular vesicles and their roles in stem cell biology. *Stem Cells.* 2020;38(4):469-76. DOI:10.1002/stem.3140
25. Bruno S, Tapparo M, Collino F, et al. Renal Regenerative Potential of Different Extracellular Vesicle Populations Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells. *Tissue Eng Part A.* 2017;23(21-22):1262-73. DOI:10.1089/ten.TEA.2017.0069
26. Baek G, Choi H, Kim Y, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles as Therapeutics and as a Drug Delivery Platform. *Stem Cells Transl Med.* 2019;8(9):880-6. DOI:10.1002/sctm.18-0226
27. Marar C, Starich B, Wirtz D. Extracellular vesicles in immunomodulation and tumor progression. *Nat Immunol.* 2021;22(5):560-70. DOI:10.1038/s41590-021-00899-0
28. Harrell CR, Jovicic N, Djonov V, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes and Other Extracellular Vesicles as New Remedies in the Therapy of Inflammatory Diseases. *Cells.* 2019;8(12). DOI:10.3390/cells8121605
29. Joshi L, Chelluri LK, Gaddam S. Mesenchymal Stromal Cell Therapy in MDR/XDR Tuberculosis: A Concise Review. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2015;63(6):427-33. DOI:10.1007/s00005-015-0347-9
30. Yates AG, Pink RC, Erdbrügger U, et al. In sickness and in health: The functional role of extracellular vesicles in physiology and pathology in vivo: Part II: Pathology: Part II: Pathology. *J Extracell Vesicles.* 2022;11(1):e12190. DOI:10.1002/jev.2.12190
31. Guo H, Su Y, Deng F. Effects of Mesenchymal Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles in Lung Diseases: Current Status and Future Perspectives. *Stem Cell Rev Rep.* 2021;17(2):440-58. DOI:10.1007/s12015-020-10085-8
32. Tieu A, Hu K, Gnyra C, et al. Mesenchymal stromal cell extracellular vesicles as therapy for acute and chronic respiratory diseases: A meta-analysis. *J Extracell Vesicles.* 2021;10(12):e12141. DOI:10.1002/jev.2.12141
33. Dinh PC, Paudel D, Brochu H, et al. Inhalation of lung spheroid cell secretome and exosomes promotes lung repair in pulmonary fibrosis. *Nat Commun.* 2020;11(1):1064. DOI:10.1038/s41467-020-14344-7
34. Maremnda KP, Sundar IK, Rahman I. Protective role of mesenchymal stem cells and mesenchymal stem cell-derived exosomes in cigarette smoke-induced mitochondrial dysfunction in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2019;385:114788. DOI:10.1016/j.taap.2019.114788
35. Schwartz YS, Belogorodtsev SN, Filimonov PN, et al. BCG infection in mice is promoted by naive mesenchymal stromal cells (MSC) and suppressed by poly(A:U)-conditioned MSC. *Tuberculosis (Edinb).* 2016;101:130-6. DOI:10.1016/j.tube.2016.09.005
36. Nenasheva T, Nikolaev A, Diikanov D, et al. The introduction of mesenchymal stromal cells induces different immunological responses in the lungs of healthy and M. tuberculosis infected mice. *PLoS One.* 2017;12(6):e0178983. DOI:10.1371/journal.pone.0178983
37. Jain N, Kalam H, Singh L, et al. Mesenchymal stem cells offer a drug-tolerant and immune-privileged niche to Mycobacterium tuberculosis. *Nat Commun.* 2020;11(1):3062. DOI:10.1038/s41467-020-16877-3
38. Aqdas M, Singh S, Amir M, et al. Cumulative Signaling Through NOD-2 and TLR-4 Eliminates the Mycobacterium Tuberculosis Concealed Inside the Mesenchymal Stem Cells. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:669168. DOI:10.3389/fcimb.2021.669168
39. Taghavi-Farahabadi M, Mahmoudi M, Mahdavi SA, et al. Improving the function of neutrophils from chronic granulomatous disease patients using mesenchymal stem cells' exosomes. *Hum Immunol.* 2020;81(10-11):614-24. DOI:10.1016/j.humimm.2020.05.009
40. Ерохин В.В., Васильева И.А., Конопляников А.Г., и др. Системная трансплантация аутологических мезенхимальных стволовых клеток костного мозга в лечении больных множественным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* 2008;(10):3-6 [Erokhin VV, Vasil'eva IA, Konopliannikov AG, et al. Systemic transplantation of autologous mesenchymal stem cells of the bone marrow in the treatment of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk Bolezn Legk.* 2008;(10):3-6 (in Russian)].
41. Parida SK, Madansei R, Singh N, et al. Cellular therapy in tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2015;32:32-8. DOI:10.1016/j.ijid.2015.01.016
42. Skrahn A, Ahmed RK, Ferrara G, et al. Autologous mesenchymal stromal cell infusion as adjunct treatment in patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: an open-label phase 1 safety trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(2):108-22. DOI:10.1016/S2213-2600(13)70234-0
43. Skrahn A, Jenkins HE, Hurevich H, et al. Effectiveness of a novel cellular therapy to treat multidrug-resistant tuberculosis. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2016;4:21-7. DOI:10.1016/j.jctube.2016.05.003
44. Yan K, Xu G, Li Z. MicroRNA-20b carried by mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles protects alveolar epithelial type II cells from Mycobacterium tuberculosis infection in vitro. *Infect Genet Evol.* 2022;101:105292. DOI:10.1016/j.meegid.2022.105292
45. Муравьев А.Н., Орлова Н.В., Горелова А.А., и др. Возможности тканевой инженерии и клеточных технологий в коррекции патологии органов мочевыделительной системы: анализ литературы и собственный опыт. *Медицинский Альянс.* 2022;10(4):79-86 [Muraviev AN, Orlova NV, Gorelova AA, et al. Tissue engineering and cell technologies: how these can help in correction of urinary system pathologies. Literature review and own experience. *Meditsinskii Alians.* 2022; 10(4):79-86 (in Russian)].
46. Muraviev AN, Vinogradova TI, Remezova AN, et al. The Use of Mesenchymal Stem Cells in the Complex Treatment of Kidney Tuberculosis (Experimental Study). *Biomedicine.* 2022;10(12):3062. DOI:10.3390/biomedicine10123062
47. Li H, Ding Y, Huang J, et al. Angiopep-2 Modified Exosomes Load Rifampicin with Potential for Treating Central Nervous System Tuberculosis. *Int J Nanomedicine.* 2023;18:489-503. DOI:10.2147/IJN.S395246
48. Mehaffy C, Kruh-Garcia NA, Graham B, et al. Identification of Mycobacterium tuberculosis Peptides in Serum Extracellular Vesicles from Persons with Latent Tuberculosis Infection. *J Clin Microbiol.* 2020;58(6). DOI:10.1128/JCM.00393-20
49. Lu G, Jiang X, Wu A, et al. Two Small Extracellular Vesicle sRNAs Derived From Mycobacterium tuberculosis Serve as Diagnostic Biomarkers for Active Pulmonary Tuberculosis. *Front Microbiol.* 2021;12:642559. DOI:10.3389/fmicb.2021.642559
50. Mohammadzadeh R, Ghazvini K, Farsiani H, Soleimanpour S. Mycobacterium tuberculosis extracellular vesicles: exploitation for vaccine technology and diagnostic methods. *Crit Rev Microbiol.* 2021;47(1):13-33. DOI:10.1080/1040841X.2020.1830749
51. Mehaffy C, Ryan JM, Kruh-Garcia NA, Dobos KM. Extracellular Vesicles in Mycobacteria and Tuberculosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:912831. DOI:10.3389/fcimb.2022.912831
52. Sun YF, Pi J, Xu JF. Emerging Role of Exosomes in Tuberculosis: From Immunity Regulations to Vaccine and Immunotherapy. *Front Immunol.* 2021;12:628973. DOI:10.3389/fimmu.2021.628973

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.04.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.09.2024