

# Мезенхимные стволовые клетки в терапии туберкулеза

А.Н. Ремезова<sup>1</sup>, А.А. Горелова<sup>✉1,2</sup>, А.Н. Муравьев<sup>2,3</sup>, Т.И. Виноградова<sup>2</sup>, А.И. Горелов<sup>1,4</sup>, А.И. Горбунов<sup>2</sup>, Н.В. Орлова<sup>2</sup>, Н.М. Юдинцева<sup>5</sup>, Ю.А. Нащекина<sup>5</sup>, М.Г. Шейхов<sup>2</sup>, П.К. Яблонский<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>5</sup>ФГБУН «Институт цитологии» Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

## Аннотация

Туберкулез (ТБ), вызываемый облигатным внутриклеточным микроорганизмом *Mycobacterium tuberculosis*, – одно из древнейших известных инфекционных заболеваний человека. Современное лечение ТБ, состоящее из нескольких антибактериальных препаратов, является длительным, токсичным и требует от пациента высокой комплаентности, поэтому разработка новых терапевтических стратегий, которые позволили бы минимизировать сроки лечения и предотвратить образование лекарственно-устойчивых форм микобактерий, представляется актуальной и важной. Клеточная терапия открывает перспективу потенциальных дополнительных терапевтических возможностей для лечения лекарственно-устойчивого ТБ. В последние годы широко изучаются возможности использования мезенхимных стволовых клеток в терапии ТБ различной локализации. Применение таких клеток совместно со стандартной противотуберкулезной терапией может оказаться весьма перспективным в плане сокращения продолжительности лечения и уменьшения формирования резистентных к лекарственной терапии микобактерий. В данной статье описаны возможности применения мезенхимных стволовых клеток в лечении ТБ у пациентов в том числе с широкой и множественной лекарственной устойчивостью, а также механизмы взаимодействия этих клеток с *M. tuberculosis*.

**Ключевые слова:** мезенхимные стволовые клетки, туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость

**Для цитирования:** Ремезова А.Н., Горелова А.А., Муравьев А.Н., Виноградова Т.И., Горелов А.И., Горбунов А.И., Орлова Н.В., Юдинцева Н.М., Нащекина Ю.А., Шейхов М.Г., Яблонский П.К. Мезенхимные стволовые клетки в терапии туберкулеза. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (9): 462–465. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.200953

## REVIEW

# Mesenchymal stem cells in tuberculosis therapy

Anna N. Remezova<sup>1</sup>, Anna A. Gorelova<sup>✉1,2</sup>, Alexander N. Muraviev<sup>2,3</sup>, Tatjana I. Vinogradova<sup>2</sup>, Andrey I. Gorelov<sup>1,4</sup>, Alexander I. Gorbunov<sup>2</sup>, Nadezhda V. Orlova<sup>2</sup>, Natalya M. Yuditseva<sup>5</sup>, Yulia A. Nashchekina<sup>5</sup>, Magomedadyk G. Sheykhov<sup>2</sup>, Petr K. Yablonsky<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Saint Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Saint Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>Pokrovskaya Municipal Hospital, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup>Institute of Cytology, Saint Petersburg, Russia

## Abstract

Tuberculosis, caused by the obligate intracellular microorganism *Mycobacterium tuberculosis*, is one of the oldest known infectious diseases in humans. Modern therapy of tuberculosis, consisting of several antibacterial drugs, is long-term, toxic and requires high compliance from the patient, therefore, the development of new therapeutic strategies that would minimize the duration of treatment and prevent the formation of drug-resistant forms of mycobacteria is relevant and important. Cellular therapy now holds the promise of potential complementary therapeutic options for the treatment of drug-resistant tuberculosis. In recent years, the possibilities of using mesenchymal stem cells in the treatment of tuberculosis of various localization

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Горелова Анна Андреевна** – мл. науч. сотр. направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия» ФГБУ СПб НИИФ, ассистент каф. госпитальной хирургии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: gorelova\_a@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-7010-7562

**Ремезова Анна Николаевна** – ординатор каф. госпитальной хирургии ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: urolog-remezovaanna@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8145-4159

**Муравьев Александр Николаевич** – канд. мед. наук, ученый секретарь, рук. направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия» ФГБУ СПб НИИФ, доц. каф. хирургических болезней ЧОУ ВО СПбМСИ. E-mail: urolog5@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6974-5305

**Виноградова Татьяна Ивановна** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУ СПб НИИФ. E-mail: vinogradova@spbniif.ru; ORCID: 0000-0002-5234-349X

**Горелов Андрей Игоревич** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием урологии СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница», проф. каф. урологии медицинского фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ. E-mail: gorelov\_a\_i@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2858-5317

✉ **Anna A. Gorelova** – Res. Assist., Saint Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology, Saint Petersburg State University. E-mail: gorelova\_a@yahoo.com; ORCID: 0000-0002-7010-7562

**Anna N. Remezova** – Clin. Res., Saint Petersburg State University. E-mail: urolog-remezovaanna@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8145-4159

**Alexander N. Muraviev** – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology, Saint Petersburg Medico-Social Institute. E-mail: urolog5@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6974-5305

**Tatjana I. Vinogradova** – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology. E-mail: vinogradova@spbniif.ru; ORCID: 0000-0002-5234-349X

**Andrey I. Gorelov** – D. Sci. (Med.), Prof., Pokrovskaya Municipal Hospital, Saint Petersburg State University. E-mail: gorelov\_a\_i@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2858-5317

have been widely studied. The use of such cells in conjunction with standard anti-tuberculosis therapy holds great promise for shortening the duration of treatment and reducing the formation of drug-resistant mycobacteria. This article describes the possibilities of using mesenchymal stem cells in the treatment of tuberculosis in patients, including those with extensive and multidrug resistance, as well as the mechanisms of interaction of mesenchymal stem cells with *M. tuberculosis*.

**Keywords:** mesenchymal stem cells, tuberculosis, multidrug resistance, broad drug resistance

**For citation:** Remezova AN, Gorelova AA, Muraviev AN, Vinogradova TI, Gorelov AI, Gorbunov AI, Orlova NV, Yudintseva NM, Nashchekina YuA, Sheykhov MG, Yablonsky PK. Mesenchymal stem cells in tuberculosis therapy. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (9): 462–465. DOI: 10.26442/20751753.2021.9.200953

## Введение

В России и во всем мире остается актуальной проблема лечения больных туберкулезом (ТБ) с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), так как применяющиеся в настоящее время режимы химиотерапии традиционными противотуберкулезными препаратами недостаточно эффективны [1–5]. Кроме того, анализ результатов клинических исследований терапевтических схем, в том числе с использованием новых лекарственных средств, показывает высокую частоту нежелательных реакций [6–9]. Таким образом, актуальным направлением является поиск принципиально новых подходов к лечению резистентного ТБ, среди которых определенное место занимает клеточная терапия мезенхимными стволовыми клетками (МСК).

## Основные аспекты взаимодействия *Mycobacterium tuberculosis* с МСК и макрофагами

Естественным хозяином для *M. tuberculosis* является клеточный пул макрофагов, в которых они реплицируются и выживают за счет различных механизмов уклонения от гуморальных факторов иммунной системы макроорганизма. Эти механизмы включают ингибирование слияния фаголизосом [10, 11], снижение кислотности лизосомальных компартментов [12] и перемещение микобактерий в цитозоль [13]. *M. tuberculosis*, разрушая макрофаг, выходят во внеклеточную среду и подвергаются действию антибактериальных препаратов. Однако в мезенхимных клетках они сохраняются в неактивной форме и недоступны для стандартной противотуберкулезной терапии [14].

S. Fatima и соавт. выдвинули гипотезу, согласно которой *M. tuberculosis*, проникая в МСК, переходят в дормантное состояние и не реагируют на противотуберкулезную терапию. МСК имеют на поверхности белки-транспортеры семейства ABC (АТФ-связывающий домен), способные выводить из клетки различные лекарственные препараты, включая используемые для лечения ТБ [15, 16]. Точные механизмы, с помощью которых микобактерии адаптируются и персистируют в этих клетках, остаются до настоящего времени неизвестными.

Как показывают результаты исследований последнего десятилетия, основным аспектом взаимодействия МСК и *M. tuberculosis* является внутриклеточное пребывание последних в «спящем» состоянии [14, 17, 18]. В макрофагах большинство микобактерий находится в компартментах ранних фагосом, но в МСК почти все бактерии присутствуют в цитозоле. *M. tuberculosis* способствуют быстрому синтезу липидов в МСК, в результате чего образуются липидные капли, которые защищают находящиеся в них бактерии [16]. Также исследователи обнаружили, что *M. tuberculosis* в МСК экспрессируют гены, связанные с фазой покоя клетки, тогда как у находящихся в макрофагах микобактерий имеет место экспрессия генов, ответственных за репликацию. Авторы пришли к выводу, что подавление липидного синтеза позволит резко снизить экспрессию генов, ассоциированных с состоянием покоя, одновременно повышая регуляцию связанных с репликацией генов. Это, в свою очередь, может повысить чувствительность бактерий к изониазиду [16].

Еще одним из наиболее изученных механизмов уклонения от иммунной системы организма-хозяина, используемых вирулентными штаммами *M. tuberculosis*, служит ингибирование аутофагии [19, 20]. Интересно, что в модели ТБ на мышах индукция аутофагии элиминировала микобактерии из МСК, и добавление рапамицина к схеме лечения изониазидом позволило добиться абацилирования и предотвратить реактивацию заболевания [16]. Этот эксперимент показал, что аутофагия способна устранить как активные, так и дормантные *M. tuberculosis*, находящиеся соответственно в макрофагах и МСК.

Описанные наблюдения свидетельствуют о том, что макрофаги и МСК по-разному запрограммированы для поддержания активной и латентной инфекции, поэтому сочетание стандартной противотуберкулезной терапии и индукторов аутофагии может способствовать прекращению бактериовыделения. Однако функции МСК разнообразны и определяются местными цитокинами, что затрудняет прогнозирование того, как эти клетки будут работать в организме человека, инфицированном микобактериями [21].

**Горбунов Александр Игоревич** – мл. науч. сотр. направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия» ФГБУ СПб НИИФ. E-mail: alx.urolog@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0656-4187

**Орлова Надежда Валерьевна** – науч. сотр. направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия» ФГБУ СПб НИИФ. E-mail: nadinbat@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6572-5956

**Юдинцева Наталия Михайловна** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. ФГБУН ИНЦ РАН. E-mail: yudintceva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7357-1571

**Нащекина Юлия Александровна** – канд. биол. наук, науч. сотр. ФГБУН ИНЦ РАН. E-mail: ulychka@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4371-7445

**Шейхов Магомедсадик Гасанович** – аспирант ФГБУ СПб НИИФ. E-mail: sheykhov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7072-7825

**Яблонский Петр Казимирович** – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ СПб НИИФ, декан медицинского фак-та ФГБОУ ВО СПбГУ, засл. врач РФ. E-mail: glhirurgb2@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4385-9643

**Alexander I. Gorbunov** – Res. Assist., Saint Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology. E-mail: alx.urolog@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0656-4187

**Nadezhda V. Orlova** – Res. Officer, Saint Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology. E-mail: nadinbat@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6572-5956

**Natalya M. Yudintseva** – Cand. Sci. (Biol.), Institute of Cytology. E-mail: yudintceva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7357-1571

**Yulia A. Nashchekina** – Cand. Sci. (Biol.), Institute of Cytology. E-mail: ulychka@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4371-7445

**Magomedsadyk G. Sheykhov** – Graduate Student, Saint Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology. E-mail: sheykhov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7072-7825

**Petr K. Yablonsky** – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology, Saint Petersburg State University. E-mail: glhirurgb2@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4385-9643

## Применение МСК в терапии туберкулеза

Необходимость поиска принципиально новых подходов к лечению ТБ обусловлена среди прочего низкой приверженностью пациентов лечению. Большинство *M. tuberculosis* выводится из организма через 3–4 нед от начала лечения, пациенты начинают чувствовать себя лучше и часто прекращают прием назначенных препаратов [22]. Недостаточное по длительности лечение способно привести к возникновению лекарственно-устойчивых вариантов микобактерий [23–25]. Как показывают исследования последних лет, применение МСК у таких пациентов может иметь положительный терапевтический эффект благодаря их иммуномодулирующим свойствам [21], что потенциально способствует улучшению клинического результата лечения противотуберкулезными препаратами за счет активации репаративного процесса [26]. Помимо этого, с помощью МСК имеется возможность контролировать деструктивное действие иммунных комплексов при инфекциях посредством паракринных механизмов регуляции (интерлейкин-1, антагонист рецептора интерлейкина-1), что, в свою очередь, нивелирует связанное с воспалением повреждение органов [27].

В рамках клинического исследования I фазы проведена оценка безопасности инфузии аутологичных МСК у больных ТБ легких с подтвержденными МЛУ/ШЛУ в качестве дополнения к противотуберкулезной химиотерапии [26]. В исследование были включены 30 пациентов, срок наблюдения составил 6 мес. Наиболее частыми нежелательными явлениями оказались изменения лабораторных показателей (повышение уровня холестерина, лимфопения), тошнота и диарея. Авторы не зафиксировали серьезных нежелательных явлений, а полученные результаты позволили им сделать вывод о безопасности данного метода в клинической практике. Сведения же относительно долгосрочной безопасности его использования в настоящее время отсутствуют. Предполагается, что последующие более длительные исследования помогут дополнительно определить безопасность применения МСК у пациентов с различными заболеваниями.

Роль МСК в репарации легких подробно рассмотрена в ряде работ. Показано, что МСК увеличивают пролиферативный потенциал бронхоальвеолярных стволовых клеток и, что примечательно, восстанавливают энергетический потенциал эпителия легких за счет донорства митохондрий, тем самым способствуя регенерации легочной ткани [21, 28–32].

Исследование, результаты которого опубликованы еще в 2008 г., оценивало эффект систематической трансплантации аутологичных МСК в комплексной терапии ТБ легких у 27 пациентов (15 – с формами МЛУ и 12 – с ШЛУ). У всех больных присутствовали диссеминированный деструктивный процесс и бактериовыделение, в большинстве случаев имелся анамнез длительной и малоэффективной противотуберкулезной химиотерапии. После проведенного лечения пациенты наблюдались на протяжении 6–24 мес, и у всех отмечалась положительная динамика, в том числе прекращение бактериовыделения в 20 случаях через 3–4 мес и закрытие длительно существовавших полостей в легочной ткани у 11 больных [33].

Помимо непосредственно иммуномодулирующего действия исследователи изучают регенеративные возможности МСК, а также пути их использования для предотвращения повреждения почек при нефротоксичной терапии. В экспериментальной работе L. Danjuma и соавт. на здоровых крысах сравнивались гистологические и биохимические показатели в 3 группах: крысы, получавшие в качестве нефротоксичного препарата только рифампицин; крысы, которым этот препарат назначался в комплексе с МСК, и контрольные животные [34]. Результаты показали отчетливые изменения биохимических показателей и признаки

гистопатологического повреждения (некроз клубочков, вакуолизация клеток канальцев) у особей, получавших монотерапию рифампицином, в то время как в остальных группах таких отклонений не выявлено.

В нашем институте активно изучаются возможности применения МСК в комплексном лечении ТБ различной локализации, в том числе мочевого пузыря (МП) и женских половых органов. В экспериментах на модели заболевания у кроликов получены данные о том, что МСК ограничивают развитие рубцово-спаечного процесса, способствуют профилактике сморщивания МП [35, 36], предотвращают деформацию ампулярного отдела маточной трубы, способствуют восстановлению ее структурно-функциональной целостности [37, 38].

## Заключение

Современная антибактериальная терапия ТБ в основном направлена на размножающиеся микобактерии, а неэффективное лечение может привести к персистенции их в организме и формированию лекарственно-устойчивых форм. Поэтому необходимо разработать терапевтическую стратегию, которая позволила бы минимизировать деструктивные процессы, вызываемые микобактериями. Мезенхимные стромальные клетки, выделенные из костного мозга, представляют собой подходящий источник стволовых клеток для регенеративной медицины и могут использоваться с целью ограничения повреждения тканей. Добавление таких клеток к стандартным схемам терапии, возможно, сократит ее продолжительность и таким образом уменьшит образование форм, резистентных к химиопрепаратам. Однако существует необходимость в проведении дальнейших экспериментальных и клинических исследований по более глубокому изучению патогенетических аспектов взаимодействия МСК с *M. tuberculosis*.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

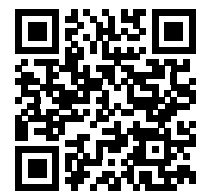
## Литература/References

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(11):5-17 [Vasil'eva IA, Belilovskii EM, Borisov SE, Sterlikov SA. Tuberkulez s mnozhestvennoi lekarstvennoi ustoychivost'iu vozбудitelia v stranakh mira i v Rossiiskoi Federatsii. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2017;95(11):5-17 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17
2. Global Tuberculosis Report 2018. WHO/CDS/TB/2018.20. Geneva, World Health Organization, 2018; p. 95-6.
3. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Родина О.В., и др. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(1):5-15 [Ivanova DA, Borisov SE, Rodina OV, et al. Bezopasnost' rezhimov lechenia bol'nykh tuberkulezom s mnozhestvennoi lekarstvennoi ustoychivost'iu vozбудitelia sglasno novym rekomendatsiam VOZ 2019 g. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2020;98(1):5-15 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2020-98-1-5-15
4. Бурмистрова И.А., Самойлова А.Г., Тюлькова Т.Е., и др. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний). *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(1):54-61 [Burmistrova IA, Samoilova AG, Tiul'kova TE, et al. Lekarstvennaia ustoychivost' M. tuberculosis (istoricheskie aspekty, sovremennyy uroven' znaniy). *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2020;98(1):54-61 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2020-98-1-54-61
5. Кульчавена Е.В. Служба внегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(1):7-11 [Kul'chavenya EV. Sluzhba vnelegochnogo tuberkuleza v Sibiri i na Dal'nem Vostoke. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2019;97(1):7-11 (in Russian)]. DOI:10.21292/2075-1230-2019-97-1-7-11
6. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med*. 2014;371(8):723-32.
7. Mbuagbaw L, Guglielmetti L, Hewison C, et al. Outcomes of bedaquiline treatment in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(5):936-43. DOI:10.3201/eid2505.181823
8. Singh B, Cocker D, Ryan H, et al. Linezolid for drug-resistant tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(11):CD012836. DOI:10.1002/14651858.CD012836

9. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. Geneva, World Health Organization, 2019.
10. Gomez JE, McKinney JD. M. tuberculosis persistence, latency, and drug tolerance. *Tuberculosis*. 2004;84(1-2):29-44. DOI:10.1016/j.tube.2003.08.003
11. Levitte S, Adams KN, Berg RD, et al. Mycobacterial acid tolerance enables phagolysosomal survival and establishment of tuberculous infection in vivo. *Cell Host Microbe*. 2016;20(2):250-8. DOI:10.1016/j.chom.2016.07.007
12. Sturgill-Koszycki S, Schlesinger PH, Chakraborty P, et al. Lack of acidification in Mycobacterium phagosomes produced by exclusion of the vesicular proton-ATPase. *Science*. 1994;263(5147):678-81. DOI:10.1126/science.8303277
13. van der Wel N, Hava D, Houben D, et al. M. tuberculosis and M. leprae translocate from the phagolysosome to the cytosol in myeloid cells. *Cell*. 2007;129(7):1287-98. DOI:10.1016/j.cell.2007.05.059
14. Raghuvanshi S, Sharma P, Singh S, et al. Mycobacterium tuberculosis evades host immunity by recruiting mesenchymal stem cells. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107(5):21653-8. DOI:10.1073/pnas.1007967107
15. Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. *New Engl J Med*. 2001;344(17):1294-303. DOI:10.1056/NEJM200104263441706
16. Fatima S, Kamble SS, Dwivedi VP, et al. Mycobacterium tuberculosis programs mesenchymal stem cells to establish dormancy and persistence. *J Clin Invest*. 2020;130(2):655-61. DOI:10.1172/JCI128043
17. Das B, Kashino SS, Pulu I, et al. CD271+ bone marrow mesenchymal stem cells may provide a niche for dormant Mycobacterium tuberculosis. *Sci Transl Med*. 2013;5(170):170. DOI:10.1126/scitranslmed.3004912
18. Khan A, Mann L, Papanna R, et al. Mesenchymal stem cells internalize Mycobacterium tuberculosis through scavenger receptors and restrict bacterial growth through autophagy. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-15. DOI:10.1038/s41598-017-15290-z
19. Tardif S, Ross C, Bergman P, et al. Testing efficacy of administration of the antiaging drug rapamycin in a nonhuman primate, the common marmoset. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(5):577-88. DOI:10.1093/gerona/glu101
20. Gutierrez MG, Master SS, Singh SB, et al. Autophagy is a defense mechanism inhibiting BCG and Mycobacterium tuberculosis survival in infected macrophages. *Cell*. 2004;119(6):753-66. DOI:10.1016/j.cell.2004.11.038
21. Parida SK, Madansein 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
22. Shah NS, Wright A, Bai GH, et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(3):380. DOI:10.3201/eid1303.061400
23. Wakamoto Y, Dhar N, Chait R, et al. Dynamic persistence of antibiotic-stressed mycobacteria. *Science*. 2013;339(6115):91-5. DOI:10.1126/science.1229858
24. Cohen KA, Abeel T, McGuire AM, et al. Evolution of extensively drug-resistant tuberculosis over four decades revealed by whole genome sequencing of Mycobacterium tuberculosis from KwaZulu-Natal, South Africa. *Int J Mycobacteriol*. 2015;4:24-5. DOI:10.1016/j.ijmyco.2014.11.028
25. Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran. *Chest*. 2009;136(2):420-5. DOI:10.1378/chest.08-2427
26. Skrahin 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
27. Matthay MA, Goolaerts A, Howard JP, et al. Mesenchymal Stem Cells for Acute Lung Injury: Preclinical Evidence. *Crit Care Med*. 2010;38(10):569-73. DOI:10.1097/CCM.0b013e3181f1ff1d
28. Mei SH, McCarter SD, Deng Y, et al. Prevention of LPS-induced acute lung injury in mice by mesenchymal stem cells overexpressing angiopoietin 1. *PLoS Med*. 2007;4(9):e269. DOI:10.1371/journal.pmed.0040269
29. Tropea KA, Leder E, Aslam M, et al. Bronchioalveolar stem cells increase after mesenchymal stromal cell treatment in a mouse model of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012;302(9):829-37. DOI:10.1152/ajplung.00347.2011
30. Spees JL, Olson SD, Whitney MJ, et al. Mitochondrial transfer between cells can rescue aerobic respiration. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103(5):1283-8. DOI:10.1073/pnas.0510511103
31. Islam MN, Das SR, Emin MT, et al. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury. *Nat Med*. 2012;18(5):759-65. DOI:10.1038/nm.2736
32. Sinclair K, Yerkovich ST, Chambers DC. Mesenchymal stem cells and the lung. *Respirology*. 2013;18(3):397-411. DOI:10.1111/resp.12050
33. 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. *Туберкулез и болезни легких*. 2008;85(10):3-6 [Erohin VV, Vasil'eva IA, Konoplyannikov AG, et al. Sistemnaia transplantatsiia autologichnykh mezenkimal'nykh stvolovykh kletok kostnogo mozga v lechenii bol'nykh mnozhestvennym lekarstvenno-ustoiichivym tuberkulezom legkikh. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2008;85(10):3-6 (in Russian)].
34. Danjuma L, Mok PL, Higuchi A, et al. Modulatory and regenerative potential of transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem cells on rifampicin-induced kidney toxicity. *Regen Ther*. 2018;9:100-10. DOI:10.1016/j.reth.2018.09.001
35. Yuditceva NM, Bogolyubova IO, Muraviov AN, et al. Application of the allogenic mesenchymal stem cells in the therapy of the bladder tuberculosis. *J Tissue Eng Regen Med*. 2018;12(3):1580-93. DOI:10.1002/term.2583
36. Орлова Н.В., Муравьев А.Н., Блюм Н.М., и др. Экспериментальная реконструкция мочевого пузыря кролика с использованием аллогенных клеток различного тканевого происхождения. *Медицинский альянс*. 2016;1:50-2 [Orlova NV, Murav'ev AN, Blium NM, et al. Eksperimental'naia rekonstruktsiia mochevogo puzyrja krolika s ispol'zovaniem allogennykh kletok razlichnogo tkanevogo proiskhozhdeniia. *Meditsinskii al'ians*. 2016;1:50-2 (in Russian)].
37. 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 сальпингите. *Медицинский альянс*. 2017;3:35-43. [Guseynova FM, Vinogradova TI, Zabolotnykh NV, et al. Vliianie kletochnoi terapii mezenkhimnymi kletkami stromy kostnogo mozga na protsessy reparatsii pri eksperimental'nom tuberkuleznom sal'pingite. *Meditsinskii al'ians*. 2017;3:35-43 (in Russian)].
38. Ариэль Б.М., Гусейнова Ф.М., Виноградова Т.И., и др. Мезенхимные клетки стромы костного мозга при туберкулезе гениталий у кроликов (экспериментальное исследование с морфологическим контролем). *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017;15(2):47-55 [Ariel' BM, Guseynova FM, Vinogradova TI, et al. Mezenkhimnye kletki stromy kostnogo mozga pri tuberkuleze genitalii u krolikov (eksperimental'noe issledovanie s morfologicheskim kontrolem). *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2017;15(2):47-55 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 19.08.2021



OMNIDOCTOR.RU