

УДК 618.1-002.5-08-092.9

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD84506>

Применение мезенхимных стромальных клеток в комплексной терапии экспериментального туберкулеза половых органов

Ф.М. Афанасьева¹, Д.А. Ниаури^{2, 3}, Т.И. Виноградова¹, И.Ю. Коган³, Н.И. Тапильская^{3, 4}, Л.Х. Джемлиханова^{2, 3}, Ю.Р. Рыжов^{3, 5}, А.М. Гзгзян^{2, 3}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

³ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Клеточная терапия — перспективное направление лечения заболеваний с преобладанием в патогенезе процессов воспаления и склероза, к которым относится генитальный туберкулез, характеризующийся развитием сальпингита с окклюзией маточных труб.

Цель — определение эффективности применения мезенхимных стволовых клеток вместе со специфической полихимиотерапией при экспериментальной туберкулезной инфекции женских половых органов.

Материалы и методы. Кролики-самки породы шиншилла ($n = 27$) были разделены на четыре группы. Первая группа ($n = 6$) — контрольная, здоровые животные; вторая ($n = 7$) — животные, зараженные генитальным туберкулезом, без последующего лечения; третья ($n = 7$) — животные, зараженные туберкулезом, лечение только противотуберкулезными препаратами; четвертая ($n = 7$) — животные, зараженные генитальным туберкулезом, лечение противотуберкулезными препаратами в сочетании с мезенхимными стволовыми клетками. Для моделирования генитального туберкулеза использовали культуру *M. tuberculosis Erdman*, которую вводили под серозную оболочку левой маточной трубы в количестве 10^7 КОЕ/0,2 мл. Для оценки эффективности лечения анализировали гематологические и биохимические показатели периферической крови, выполняли гистеросальпингографию, диагностическую лапароскопию и учитывали фагоцитарную активность перитонеальных макрофагов.

Результаты. У зараженных генитальным туберкулезом животных увеличивалось количество лейкоцитов, С-реактивного белка в периферической крови, отмечались отеки и окклюзия маточных труб. У кроликов, получавших лечение противотуберкулезными препаратами в сочетании с мезенхимными стволовыми клетками, уменьшался лейкоцитоз ($8,18 \pm 1,39 \cdot 10^9/\text{л}$ против $9,32 \pm 1,36 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$) и снижался уровень С-реактивного белка ($1,1 \pm 0,8$ мг/л против $2,2 \pm 1,2$ мг/л, $p < 0,01$) в периферической крови в сравнении с кроликами, получавшими только противотуберкулезные препараты. В четвертой группе наблюдалось также усиление фагоцитарной активности макрофагов. У кроликов, получавших лечение мезенхимными стволовыми клетками, по данным гистеросальпингографии была подтверждена проходимость маточных труб. По данным гистологического исследования констатирована стабилизация спаечного процесса с преобладанием процессов репарации.

Заключение. Мезенхимные стволовые клетки способствуют развитию репаративных процессов в маточных трубах в комбинации с противотуберкулезными препаратами при лечении генитального туберкулеза у кроликов.

Ключевые слова: стволовые клетки; туберкулез; мезенхимные стромальные клетки; генитальный туберкулез; сальпингит; бесплодие.

Как цитировать:

Афанасьева Ф.М., Ниаури Д.А., Виноградова Т.И., Коган И.Ю., Тапильская Н.И., Джемлиханова Л.Х., Рыжов Ю.Р., Гзгзян А.М. Применение мезенхимных стромальных клеток в комплексной терапии экспериментального туберкулеза половых органов // Журнал акушерства и женских болезней. 2022. Т. 71. № 2. С. 29–38. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD84506>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD84506>

Mesenchymal stromal cells application for experimental genital tuberculosis combination therapy

Faina M. Afanaseva¹, Dariko A. Niauri^{2, 3}, Tatiana I. Vinogradova¹, Igor Yu. Kogan³, Natalia I. Tapilskaya^{3, 4}, Lyailya H. Dzhemlikhanova^{2, 3}, Julian R. Ryzhov^{3, 5}, Alexander M. Ggzzyan^{2, 3}

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

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

³ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁵ I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Cell therapy is a promising trend in treating characterized by inflammation and sclerosis diseases such as genital tuberculosis, marked by pelvic inflammatory disease and uterine tube occlusion.

AIM: Efficacy evaluation of combined mesenchymal stem cells and specific polychemotherapy treatment of the experimental genital tuberculosis.

MATERIALS AND METHODS: Chinchilla rabbits ($n = 27$) were divided on 4 groups. Group 1 ($n = 6$) comprised control group, healthy animals. Group 2 ($n = 7$) infected with genital tuberculosis, without treatment. Group 3 ($n = 7$) infected with genital tuberculosis, treated with anti-tuberculous drugs only. Group 4 ($n = 7$) infected with genital tuberculosis, treated with anti-tuberculous drugs and mesenchymal stem cells. Culture of *M. tuberculosis Erdman* in dose 10^7 CFU/0.2 ml was injected under the left uterine tube serosa for the genital tuberculosis modelling. For treatment efficacy evaluation following tests were used: full blood count, blood chemistry, hysterosalpingography, diagnostic laparoscopy, peritoneal macrophage phagocytic activity assessment.

RESULTS: Infected with genital tuberculosis animals had leukocytosis, elevated C-reactive protein, swelled and occluded uterine tubes. Treated with anti-tuberculous drugs and mesenchymal stem cells rabbits had lower white blood cell count ($8.18 \pm 1.39 \cdot 10^9/L$ vs $9.32 \pm 1.36 \cdot 10^9/L$, $p < 0.05$) and C-reactive protein (1.1 ± 0.8 mg/L vs 2.2 ± 1.2 mg/L, $p < 0.01$) compared to animal treated with anti-tuberculous drugs only. Animals in group 4 had also increased peritoneal macrophage phagocytic activity. Treated with mesenchymal stem cells animals had unobstructed uterine tubes, stabilized adhesive process within small pelvis with reparative process prevalence.

CONCLUSIONS: Mesenchymal stem cells combined with anti-tuberculous drugs therapy favors reparative process in uterine tubes in genital tuberculosis.

Keywords: stem cells; tuberculosis; mesenchymal stromal cells; genital tuberculosis; salpingitis; infertility.

To cite this article:

Afanaseva FM, Niauri DA, Vinogradova TI, Kogan IYu, Tapilskaya NI, Dzhemlikhanova LH, Ryzhov JuR, Ggzzyan AM. Mesenchymal stromal cells application for experimental genital tuberculosis combination therapy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2022;71(2):29–38. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD84506>

ОБОСНОВАНИЕ

Бесплодие затрагивает более 15 % пар по всему миру. Несмотря на прогресс, достигнутый в последнее время в преодолении бесплодия при помощи методов вспомогательных репродуктивных технологий, более 80 % пар сталкиваются с непреодолимым нарушением фертильности [1]. Именно поэтому поиск новых методов терапии чрезвычайно актуален. В настоящее время с целью восстановления структуры и функции поврежденных тканей во многих областях медицины активно используют клеточную терапию [2].

Среди женщин наиболее распространенной экстрапульмональной локализацией специфической инфекции являются половые органы [3]. Туберкулез женских половых органов служит значимой причиной синдрома хронических тазовых болей и бесплодия. Истинная частота распространения заболеваая не поддается анализу, так как у 11 % больных инфекция протекает бессимптомно [4]. Частота бесплодия при генитальном туберкулезе, по данным многих авторов, варьирует от 10 до 85 % по всему миру [5]. Развивается направление клеточной медицины, связанное с использованием уникальных свойств прогениторных клеток, обладающих высокой биологической активностью, потенциалом дифференцировки, способностью к формированию колоний [6, 7]. Стволовые клетки, попадая в организм, могут аккумулироваться в поврежденном органе и дифференцироваться в клетки, формирующие ткань данного органа, также они способны активировать «спящие» и находящиеся в супрессии клетки. Так, например, трансплантация мезенхимных стромальных клеток (МСК) в экспериментальной модели преждевременного истощения яичников показала их возможность оставаться в овариальной ткани, участие в овариальной регенерации и генерации ооцитов [8]. Стволовые клетки секретируют биологически активные вещества, а также осуществляют паракринное влияние на выработку различных ферментов, протеинов и цитокинов, которые активируют клеточную пролиферацию, замедляют процесс апоптоза функциональных клеток и способствуют дифференцированию прогениторных клеток в клетки поврежденных тканей. Стволовые клетки оказывают иммуносупрессивное действие посредством клеточных контактов и выработки факторов, ингибирующих пролиферацию натуральных киллерных клеток, способствуют восстановлению интерцеллюлярных сигналов. В экспериментальных условиях доказана эффективность МСК при рубцовых изменениях в полости матки [9]. На модельных животных и в клинической практике в ограниченной группе больных получены данные успешного использования клеточного продукта при лечении синехий в полости матки — синдрома Ашермана в сочетании с адгезиолизисом и гормональной терапией [10, 11]. МСК применяют в комплексной терапии туберкулеза [12], туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью [13], а также в лечении легочного фиброза [14].

Цель — изучить влияние МСК клеток костного мозга в сочетании с противотуберкулезными препаратами (ПТП) на течение экспериментального генитального туберкулеза и на структурно-функциональную характеристику маточных труб у модельных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент выполняли на 27 кроликах-самках породы шиншилла массой 2,5–3,0 кг в условиях сертифицированного вивария. Критерии включения животных в эксперимент: положительная динамика массы тела в период карантина, отсутствие видимых симптомов заболевания. Эффективность МСК в сочетании с комплексной специфической химиотерапией оценивали на ранее разработанной модели изолированного туберкулеза женских половых органов [15]. Для моделирования генитального туберкулеза использовали суспензию стандартизированного лекарственно чувствительного вирулентного штамма *M. tuberculosis Erdman* (МБТ) второй генерации, которую вводили под серозную оболочку левой маточной трубы в дозе 10^7 КОЕ/0,2 мл. Через 30 дней от момента заражения экспериментальных животных разделяли на следующие группы: первая группа ($n = 6$) — интактные животные; вторая группа ($n = 7$) — кролики, зараженные без последующего лечения (контроль заражения); третья группа ($n = 7$) — кролики, леченные только противотуберкулезными препаратами (ПТП); четвертая группа ($n = 7$) — животные, получавшие ПТП в комплексе с мезенхимными клетками костного мозга.

Противотуберкулезную терапию начинали при положительных результатах внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) через месяц от момента заражения с использованием изониазида (ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко», Россия; внутримышечно по 10 мг/кг), рифампицина («Маклеодз Фармсьюткалз ЛТД», Индия; внутривенно по 10 мг/кг), этамбутола («Люпин ЛТД», Индия; внутривенно по 20 мг/кг) и перхлорона (тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, ОАО «Фармасинтез», Россия; внутривенно по 15 мг/кг). Выделение и культивирование аллогенных МСК выполняли по стандартной методике в Центре клеточных технологий Института цитологии РАН [16, 17]. Иммунофенотипирование клеток третьего пассажа проводили с помощью моноклональных антител Abcam (США) на проточном цитофлуориметре Epics XL (Beckman Coulter). Относительное количество позитивных клеток по иммунофенотипическим маркерам CD90⁺ и CD105⁺, характерным для МСК, составило 81 и 92 % соответственно, гемопоэтический маркер CD45⁺ отсутствовал. В качестве прижизненной метки использовали краситель PKH26 (1 kit Lot 122k 0428 PKH26 RED Fluorescent cell linker mini kit, Sigma-Aldrich, США). Краситель в клетки вводили по стандартной методике [18]. Клетки в тканях, содержащие краситель, выявляли методом непрямой

иммунофлуоресценции. Окрашенные клетки идентифицировали с помощью конфокального микроскопа Leica TCSL (Zeiss, Германия). МСК трансплантировали однократно под серозную оболочку левого маточного рога в концентрации 5 млн/мл через 2 мес. от начала химиотерапии кроликам четвертой группы.

Контроль активности туберкулезной инфекции у экспериментальных животных, а также оценку эффективности лечения осуществляли следующим образом.

1. Постановка внутрикожной пробы с АТР через 30, 90 и 150 дней после заражения. АТР вводили экспериментальным животным внутрикожно на спине в зоне проекции инфицированной маточной трубы в концентрации 2 мкг/мл в 0,1 мл изотонического раствора натрия хлорида. Результат пробы оценивали через 72 ч после постановки, определяя диаметр эритемы в миллиметрах.
2. Оценка гематологических (Emerald, Abbot, США) и биохимических («Синхрон», «Бэкман», США) показателей периферической крови до заражения и через 30, 90, 150 дней от момента инокуляции МБТ.
3. Подтверждение изолированного туберкулезного процесса в половых органах. Об изолированном туберкулезном процессе свидетельствовало отсутствие изменений в легочной ткани по результатам мультиспиральной компьютерной томографии (томограф Toshiba Aquilion 32) через 30 дней от момента заражения.
4. Макроскопическая оценка состояния половых органов. Диагностическую лапароскопию выполняли через 30 дней от момента инокуляции МБТ ($n = 27$) под комбинированным общим обезболиванием (Золетил в дозе 25 мг/кг внутримышечно и Рометар 2 % по 1,0 мл).
5. Оценка проходимости маточных труб по результатам гистеросальпингографии. Осуществляли через 150 дней от моделирования туберкулезного сальпингита непосредственно перед эвтаназией. Во время лапаротомии в каждый рог вводили по 1 мл урографина в дозе 75 мг/мл. Рентгеновские снимки выполняли сразу после введения, а затем через 5 и 10 мин.
6. Оценка фагоцитарной активности перитонеальных макрофагов. Перитонеальные макрофаги (пМф) получали путем промывания брюшной полости кроликов средой 199, содержащей 10 % сыворотки крупного рогатого скота и 5 МЕ/мл гепарина. Клеточную взвесь пМф ($1 \cdot 10^6$) помещали на пластиковые одноразовые чашки Петри, инкубировали при $+37^\circ\text{C}$ в течение часа в атмосфере 5 % CO_2 . После удаления пМф, не прикрепившихся к монослою, добавляли взвесь дрожжевых клеток рода *Saccharomyces cerevisiae* ($1 \cdot 10^7$ клеток на чашку), предварительно опсонизированных сывороткой мышей. Подсчет проводили при 80-кратном увеличении. По полученным данным вычисляли следующие показатели: фагоцитарную ак-

тивность пМф (ФА) — долю пМф, вовлеченных в фагоцитоз; фагоцитарное число — среднее количество дрожжевых клеток, поглощенных одним пМф; показатель завершенности фагоцитоза (ПЗФ) — количество дрожжевых клеток, переваренных пМф за 1,5 ч культивирования; индекс завершенности фагоцитоза (ИЗФ) — отношение фагоцитарного числа за 1 ч культивирования к фагоцитарному числу за 2,5 ч культивирования. Бактериологические исследования осуществляли через 150 дней от момента заражения при дозированном посеве биоптатов или гомогенатов слизистой оболочки маточной трубы на плотную яичную среду Левенштейна – Йенсена методом серийных разведений. Нижняя граница чувствительности метода — $2 \cdot 10^3$ КОЕ МБТ. Патоморфологическое исследование включало некропсию, макроскопическое исследование, гистологическое исследование внутренних органов. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по Цилю – Нильсену. Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corp., США) и Statistica 7,0 for Windows (Stat Soft Inc., США). Статистическую обработку полученных результатов выполняли методами параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной статистики включали оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) для признаков, имеющих непрерывное распределение; а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Критическое значение уровня значимости (p) для проверки нулевых гипотез принимали $p < 0,05$. Для оценки эффективности лечения использовали метод дисперсионного анализа для зависимых выборок (ANOVA Repeated).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 30 дней после инокуляции МБТ в ответ на внутрикожное введение АТР у интактных животных получен отрицательный результат теста, у 21 модельного животного регистрировали положительную реакцию (развитие эритемы $18,50 \pm 1,49$ мм, $p < 0,0001$), после чего модельных животных разделяли на группы. В периферической крови зараженных кроликов отмечено повышение уровня С-реактивного белка ($0,6 \pm 0,6$ мг/л до $10,8 \pm 2,8$ мг/л, $p < 0,001$), что подтверждало развитие воспалительного процесса. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии легких модельным животным через 30 дней от момента заражения в легочной ткани специфические изменения у всех животных отсутствовали, что свидетельствовало о развитии локального специфического процесса в половых органах. В эксперименте обнаружено, что у всех кроликов группы контроля развивался туберкулезный пансальпингит с облитерацией просвета маточных труб на всем протяжении. Об активности

воспалительного процесса свидетельствовали и результаты гематологических исследований: содержание лейкоцитов и величина скорости оседания эритроцитов (СОЭ) достоверно превышали в течение всего эксперимента показатели в опытных группах, на завершающем этапе количество лейкоцитов было в 1,4–1,6 раза больше по сравнению с данными кроликов четвертой и третьей групп соответственно ($14,95 \pm 5,31 \cdot 10^9/\text{л}$ против $8,71 \pm 1,4 \cdot 10^9/\text{л}$ и $8,97 \pm 0,62 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,0$; $13,2 \pm 5,63 \cdot 10^9/\text{л}$ против $8,18 \pm 1,39 \cdot 10^9/\text{л}$ и $9,32 \pm 1,36 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$), а величина СОЭ — в 2,1–2,3 раза в четвертой и третьей группах соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, у зараженных нелеченых животных отмечен стабильно высокий уровень С-реактивного белка на протяжении всего периода наблюдения, составивший к концу эксперимента $13,75 \pm 2,0$ г/л против $2,2 \pm 1,2$ г/л в третьей группе (ПТП) и $1,1 \pm 0,8$ г/л в четвертой группе (ПТП + МСК) ($p < 0,01$).

Проводили ревизию брюшной полости в динамике. Через 60 дней определялись прогрессирующая отечность, выраженная гиперемия и расширение ампулярного отдела маточной трубы на стороне инфицированного маточного рога. В посевах гомогенатов слизистой оболочки отмечен рост МБТ. При повторной ревизии брюшной полости модельных животных через 150 дней после заражения выявляли рыхлые и плоскостные спайки, облитерацию маточных труб, при гистеросальпингографии — их окклюзию. При микроскопическом исследовании через 150 дней инфицированной маточной трубы кроликов второй группы в ее стенке обнаруживали тяжелые некротические изменения, максимально выраженные в эпителии. Эндометрий отторгнут, стенки рога экстазированы. Внутренняя поверхность стенки рога представлена эпителиоидно-макрофагальным валом без формирования гигантских многоядерных клеток, рыхло связанным с густо инфильтрированной лимфоцитами и нейтрофилами собственной пластинкой слизистой оболочки. Мышечный слой уплотнен, с явлениями дистрофии миоцитов. Периметрий несколько утолщен, слабо инфильтрирован нейтрофилами и лимфоцитами. Наблюдалось нарушение целостности всего эпителиального пласта и образование язвенных дефектов и эрозий, в дне которых определялись ядерный детрит и распадающиеся лейкоциты. Наряду с ними отмечалась типичная гранулематозная реакция с казеозно-некротическими очагами, окруженными эпителиоидно-клеточным валом, а снаружи располагались скопления фибробластов и лимфоидных элементов. Здесь же встречались и единичные клетки Лангханса. Разрыхление, отек, очаговая лимфогистиоцитарная реакция и некробиотические изменения обнаружены в мышечной и серозной оболочках. В просвете трубы содержались обильные некротические массы, представлявшие собой клеточный и ядерный детрит. Были выявлены сосудистые расстройства. В одних местах сосуды были расширенными, в других же — просвет был резко сужен и принимал щелевидную форму в результате сдавливания

периваскулярным лимфогистиоцитарным инфильтратом. При окраске по Цилю – Нильсену в некротических массах наблюдали большое количество микобактерий.

После 60 дней лечения у кроликов третьей группы посевы гомогенатов слизистой оболочки маточных труб оказались стерильными. Достоверно уменьшился средний размер эритем в пробе с АТФ (до $4,9 \pm 1,0$ мм против $21,0 \pm 1,28$ мм на сроке 30 дней лечения, $p < 0,05$). Анализ данных гематологических исследований показал значимое снижение уровня лейкоцитов с $14,95 \pm 5,31 \cdot 10^9/\text{л}$ во второй группе до $8,71 \pm 1,4 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), что было практически сопоставимо с показателями интактной группы через 120 дней терапии ($8,18 \pm 1,39 \cdot 10^9/\text{л}$ против $7,67 \pm 0,47 \cdot 10^9/\text{л}$). Через 60 дней от начала терапии достоверно уменьшилось содержание С-реактивного белка в периферической крови до $3,5 \pm 1,3$ мг/мл против $13,7 \pm 2$ мг/мл во второй группе ($p < 0,01$), его концентрация к 120-му дню эксперимента уменьшилась в 1,6 раза. При эндоскопической оценке органов брюшной полости и малого таза визуализировалась умеренная степень выраженности спаечного процесса, грубые деформации маточных труб не обнаружены. При проведении гистеросальпингографии отмечена частичная проходимость маточных труб. У кроликов третьей группы некротические массы в просвете трубы отсутствовали, что служило свидетельством восстановления ее перистальтики и эвакуаторной способности. Эпителиальная выстилка определялась на большем протяжении, но в отдельных участках была истонченной, несколько разрыхленной и состояла из уплощенных эпителиоцитов. Отмечалось сращение складок слизистой оболочки и формирование грубых сосочковых структур с фиброзированной стромой. Большей частью сохранялись и нормальные общие цитологические особенности эпителиоцитов. Максимальные изменения выявлены в подслизистой оболочке и в соседнем с ней слое циркулярных мышечных волокон. В мышечном слое наблюдалось чередование гиперемированных и ишемизированных очагов, а между пучками мышечных волокон обнаружены периваскулярные лимфогистиоцитарные скопления. Расстройства кровообращения в стенке трубы отсутствовали. Серозная оболочка была утолщена, наблюдались разрыхление и фиброз субсерозной клетчатки. При микроскопическом исследовании незараженной трубы в ее стенке определялись мелкие периваскулярные лимфоидные скопления и разрыхление субсерозной клетчатки.

На 90-й день после заражения у кроликов четвертой группы отмечено уменьшение активности воспалительного процесса. На 150-й день после инфицирования регистрировали достоверное уменьшение размера эритем в ответ на введение АТФ в 7 раз ($p < 0,05$), значимое снижение, в 2 раза, уровня С-реактивного белка ($1,1 \pm 0,8$ мг/л против $2,2 \pm 1,2$ мг/л, $p < 0,01$) и лейкоцитов, 1,2 раза ($8,18 \pm 1,39 \cdot 10^9/\text{л}$ против $9,32 \pm 1,36 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$), по сравнению группой животных, получавших только ПТП.

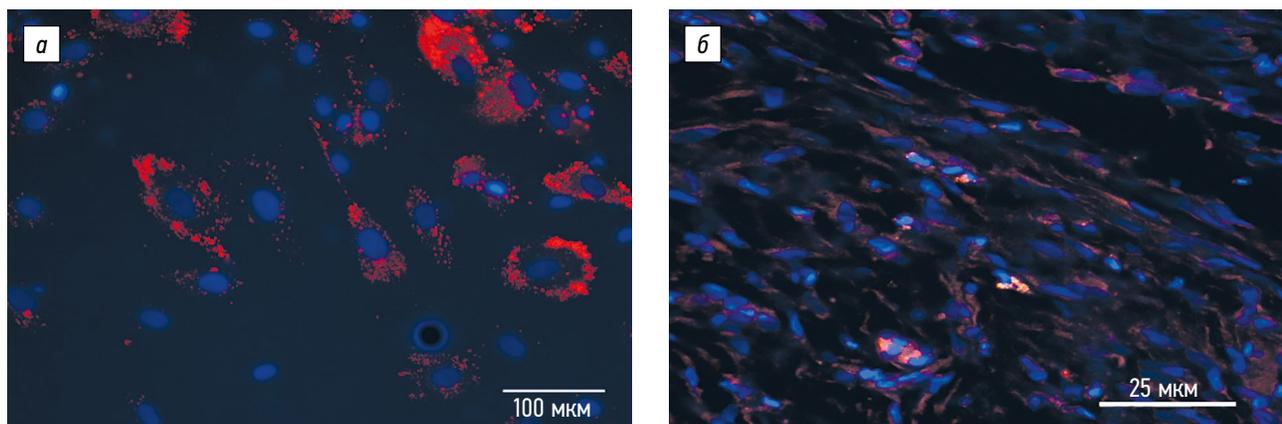


Рисунок. Стенки маточной трубы самки кролика четвертой группы (через 150 дней после инокуляции микобактерий), конфокальная микроскопия, $\times 40$; а — мезенхимные стволовые клетки в монослое *in vitro* окрашивание РКН-26 (Scalebar: 100 мкм); б — мезенхимные стволовые клетки в криосрезах маточной трубы (Scalebar: 25 мкм)

При оценке фагоцитоза у кроликов контроля заражения (второй группы) выявлено ингибирование фагоцитарных реакций по сравнению с интактной группой: поглотительной — в 1,3 раза по ФА (с $42,8 \pm 0,71$ до $33,67 \pm 2,66$ %, $p < 0,05$), переваривающей — в 2,3 раза (по ПЗФ — с $88,67 \pm 14,0$ дрожжевой клетки до $37,0 \pm 4,48$, $p < 0,01$). Применение клеточного продукта на основе МСК сопровождалось достоверным повышением поглотительной способности перитонеальных макрофагов по ФА в 1,3 раза (до $43,8 \pm 3,01$ % против $33,67 \pm 2,66$ % в контроле заражения, $p < 0,05$), переваривающей способности по ПЗФ — в 1,8 раза (до $67,75 \pm 5,14$ дрожжевой клетки против $37,0 \pm 4,48$, $p < 0,05$).

У кроликов четвертой группы в процессе визуального мониторинга сравнительная оценка макроскопических критериев локальной воспалительной реакции показала явную тенденцию к стабилизации спаечного процесса, представленного в основном единичными рыхлыми узкими спайками без деформации передней брюшной стенки и маточных труб. Признаков организации фибрина не было. Реакция альтерации в области инфицированной маточной трубы протекала менее агрессивно, сохранились объем и рельеф ампулярного отдела маточной трубы. При проведении гистеросальпингографии маточные трубы проходимы. Сочетание специфической терапии с введением МСК значительно повлияло на характер фиброзных изменений в маточной трубе. Просвет трубы был свободен, почти на всем протяжении наблюдалась микроскопическая структура нормальной складчатости слизистой оболочки. Эпителий располагался на тонкофибриллярной основе и был представлен секреторными и реснитчатыми клетками с явным преобладанием последних. В глубоких слоях подслизистой оболочки, где у кроликов, леченных ПТП, отмечались значительно выраженные фиброзные изменения и разрастания миофибробластов, у кроликов четвертой группы определялись тонкие рыхло расположенные коллагеновые волокна и нежно-базофильный бесклеточный матрикс, на фоне которого выделялись фибробласты

и немногочисленные миофибробласты. Между коллагеновыми волокнами и неклеточным матриксом были видны концевые отделы желез без каких-либо дистрофических и атрофических признаков. Рядом с этими эпителиальными структурами в подслизистой оболочке определялись многочисленные остроконечные или полипоидные отростки эндотелиальных клеток, направленные к аналогичным отросткам эндотелия ближайшего капилляра, а также типичные элементы созревающей неспецифической грануляционной ткани в виде мелких новообразованных сосудов с утолщенной стенкой, сочным эндотелием и такими же сочными адвентициальными клетками. Кровенаполнение сосудов подслизистой оболочки было нормальным. Вокруг мелких вен отмечены скопления макрофагов и плазматических клеток. Острые сосудистые воспалительные изменения также не определялись. Не обнаружены ни специфические грануляции, ни микобактерии. Таким образом, у кроликов, которым на фоне терапии ПТП вводили МСК, наблюдалась завершающая стадия туберкулезного сальпингита с преобладанием регенераторной реакции в слизистой и подслизистой оболочках маточной трубы без признаков избыточного фиброобразования.

Конфокальная микроскопия криосрезов через 120 дней после трансплантации МСК показала инкорпорацию маркированных жизнеспособных МСК в различные слои стенки маточной трубы в конце эксперимента. Об их жизнеспособности свидетельствуют флуоресцентные очаги свечения красного (мембрана МСК, меченная РКН-26) и синего (ядра, меченные красителем DAPI) цвета (рисунок).

ОБСУЖДЕНИЕ

Туберкулез половых органов моделировали у 21 кролика, 6 животных оставались незараженными. При введении кроликам МБТ в стенку маточной трубы возникает тяжелый туберкулезный пансальпингит [19]. Подтверждало изолированный туберкулез половых органов отсутствие патологических изменений в легких при проведении

мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости кроликов через 30 дней от момента заражения, а также по результатам морфологического исследования у экспериментальных животных, полученных при выведении последних из эксперимента.

У животных из второй группы наблюдалось прогрессирование изолированного туберкулезного процесса в виде сохраняющейся эритемы к моменту завершения эксперимента в ответ на постановку внутрикожной пробы с АТР (24,5 мм против 4,9 мм в третьей группе; 0,14 мм в четвертой группе, $p < 0,01$); содержание лейкоцитов и величина СОЭ достоверно превышали в течение всего эксперимента показатели в опытных группах, на завершающем этапе количество лейкоцитов было в 1,4–1,6 раза ($p < 0,05$) больше по сравнению с количеством лейкоцитов у кроликов четвертой и третьей групп соответственно, а величина СОЭ — в 2,1–2,3 раза в четвертой и третьей группах соответственно ($p < 0,05$).

Оценка эффективности фагоцитоза перитонеальных макрофагов у кроликов контроля заражения показала ингибцию фагоцитарных реакций по двум из четырех изученных показателей по сравнению с интактной группой: поглотительной — в 1,3 раза по ФА (с $42,8 \pm 0,71$ до $33,67 \pm 2,66$ %, $p < 0,05$), переваривающей — в 2,3 раза (по ПЗФ — с $88,67 \pm 14,0$ дрожжевой клетки до $37,0 \pm 4,48$, $p < 0,01$). Считается, что мононуклеарные фагоциты наряду с Т-хелперными лимфоцитами 1-го типа являются ведущими иммунными клетками при развитии туберкулезной инфекции.

Через 150 дней от момента заражения у животных из группы контроля заражения определялись выраженный рубцово-спаечный процесс в половых органах, а также в половине случаев образование гидросальпинксов. При гистеросальпингографии выявлена двусторонняя окклюзия маточных труб. По результатам морфологического исследования при окраске по Цилю – Нильсену обнаружены кислотоупорные формы бактерий в казеозных массах пораженного маточного рога.

У животных третьей группы отмечалось затихание специфического воспаления по сравнению с группой контроля заражения. Через 60 дней лечения не определялись МБТ в посевах гомогенатов слизистой оболочки маточных труб. Достоверно уменьшился средний размер эритем в пробе с АТР до $4,9 \pm 1,0$ мм против $21,0 \pm 1,28$ мм на сроке 30 дней лечения ($p < 0,05$). Анализ данных гематологических исследований периферической крови через 60 дней терапии показал значимое снижение уровня лейкоцитов с $14,95 \pm 5,31$ ($10^9/\text{л}$) в контроле заражения до $8,71 \pm 1,4$ ($p < 0,05$) со стабилизацией показателя к завершению курса лечения (через 120 дней), что было практически сопоставимо с показателями интактной группы. Через 60 дней от начала курса лечения достоверно уменьшилось содержание С-реактивного белка в периферической крови до $3,5 \pm 1,3$ мг/мл против $13,7 \pm 2$ мг/мл в контроле заражения ($p < 0,01$). В последующий период

в результате терапии его уровень продолжал снижаться, и к 120-му дню эксперимента этот показатель уменьшился в 1,6 раза. Под влиянием противотуберкулезной терапии, наряду с активацией репаративной реакции, появились признаки избыточного фиброзирования. Инволюция туберкулезного поражения маточных труб у кроликов, получавших только этиотропную терапию, сопровождалась выраженными фиброзными изменениями, а также множественными спайками, деформирующими маточные трубы и брюшную стенку.

С помощью специфической терапии с использованием МСК удалось направить воспалительный процесс в русло репаративной реакции. В таком случае более или менее полное восстановление структурной целостности труб сочеталось с нормализацией физиологических функций, в частности клеточного иммунитета. Применение МСК костного мозга сопровождалось достоверным повышением поглотительной способности перитонеальных макрофагов по ФА в 1,3 раза (до $43,8 \pm 3,01$ % против $33,67 \pm 2,66$ % в контроле заражения, $p < 0,05$), переваривающей способности по ПЗФ в 1,8 раза (до $67,75 \pm 5,14$ дрожжевые клетки против $37,0 \pm 4,48$, $p < 0,05$) практически до уровня интактных животных. Получены экспериментальные данные о регулировании стромальными клетками выработки системных и местных цитокинов Th1/Th2 при лечении привычного аборта у мышей. Опубликованы данные, что МСК обладают такими же бактерицидными механизмами, что и макрофаги, воздействуют на патоген свободными радикалами кислорода, молекулами NO и гидролитическими ферментами лизосом, сливающихся с фагосомами. Значительную бактерицидную роль играет и аутофагоцитоз, в известной мере интенсифицирующийся при введении МСК совместно с противотуберкулезными, противоопухолевыми и антипаразитарными препаратами [20]. На 120-й день противотуберкулезной терапии в сочетании с МСК у кроликов наблюдали отсутствие роста МБТ, достоверное уменьшение размера эритем в ответ на внутрикожное введение АТР в 7 раз ($p < 0,05$), значимое снижение в периферической крови уровня С-реактивного белка в 2 раза и лейкоцитов в 1,2 раза по сравнению группой животных, получавших только ПТП.

Необходимо подчеркнуть, что экспериментально подтверждено выживание МСК в тканях стенки маточной трубы кроликов-реципиентов в течение 2 мес. после трансплантации, то есть на момент окончания эксперимента. Об их жизнеспособности свидетельствуют флуоресцентные очаги свечения красного (мембрана МСК, меченная РКН-26) и синего (ядра, меченные красителем DAPI) цвета.

Применение МСК в сочетании со специфической терапией сопровождалось снижением выраженности фиброзных изменений в маточных трубах. Эпителиальный слой сформирован, слизистая оболочка представлена функционирующими секреторными и реснитчатыми клетками, подслизистая оболочка имеет минимальные признаки фиброзных изменений, железистые структуры

определяются без признаков атрофии. Между коллагеновыми волокнами и не клеточным матриксом были видны концевые отделы желез без каких-либо дистрофических и атрофических признаков. Таким образом, у кроликов, получавших сочетание ПТП с введением МСК, формировалась регенераторная реакция эпителия и субэпителиального слоя маточных труб при практически полном восстановлении мышечных структур.

Влияние клеточной терапии МСК на течение процессов воспаления и фиброобразования скорее всего можно связать с выявленным, по данным литературы, противовоспалительным эффектом МСК, проявляющимся, в частности, способностью уменьшать инфильтрацию очага воспаления нейтрофилами и угнетать продукцию провоспалительных цитокинов [21]. В то же время восстановление структурной целостности маточных труб, отмеченное в настоящем исследовании, на фоне применения клеточной терапии может быть обусловлено способностью МСК ускорять процессы репарации и регенерации тканей. По данным литературы, МСК мультипотентны, могут мигрировать к месту повреждения, закрепляться, дифференцироваться и осуществлять функцию замещенных клеток, стимулируют факторы роста [22]. Установлены дивергентная дифференцировка МСК в направлении остеобластов, адипоцитов и нефагоцитирующих ретикулярных клеток, а также регулирующее влияние МСК на дифференцировку эндотелиальных клеток, остеокластов и макрофагов [23]. Снижение активности воспалительного процесса и предотвращение развития раннего фиброобразования при введении МСК на стадии обратного развития экспериментального туберкулеза гениталий у кроликов (через

2 мес. специфической терапии) может быть обусловлено как противовоспалительным эффектом МСК, так и их стимулирующим влиянием на факторы роста и дифференцировку основных клеток репарации.

ВЫВОДЫ

При инокуляции лабораторным животным (кроликам) микобактериальной суспензии в ампулярный отдел маточной трубы развивается типичный туберкулезный пансальпингит, протекающий по типу первичного туберкулеза. Однократное локальное введение МСК костного мозга через 3 мес. противотуберкулезной терапии кроликам с туберкулезной инфекцией половых органов снижает степень сенсибилизации и активность специфического воспалительного процесса, предотвращает деформацию ампулярного отдела маточной трубы, способствует восстановлению ее структурно-функциональной целостности, препятствует раннему фиброобразованию и обеспечивает реэпителизацию внутренней выстилки маточной трубы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Финансирование исследования осуществлялось за счет средств ПНИ АААА-А20-120041390027-3.

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

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Balen A.H., Morley L.C., Misso M. et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: An analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance // *Hum. Reprod. Update*. 2016. Vol. 22. No. 6. P. 687–708. DOI: 10.1093/humupd/dmw025
- Trohatou O., Roubelakis M.G. Mesenchymal Stem/Stromal Cells in regenerative medicine: Past, present, and future // *Cell Reprogram*. 2017. Vol. 19. No. 4. P. 217–224. DOI: 10.1089/cell.2016.0062
- Djuwantono T., Permadi W., Septiani L. et al. Female genital tuberculosis and infertility: serial cases report in Bandung, Indonesia and literature review // *BMC Res Notes*. 2017. Vol. 10. No. 1. P. 683. DOI: 10.1186/s13104-017-3057-z
- Sharma J.B. Current diagnosis and management of female genital tuberculosis // *J. Obstet. Gynaecol. India*. 2015. Vol. 65. No. 6. P. 362–371. DOI: 10.1007/s13224-015-0780-z
- World Health Organization. [Internet]. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. [дата обращения 23.11.2021]. Доступ по ссылке: <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/9789241565516-eng.pdf>
- Das M., Sundell I.B., Koka P.S. Adult mesenchymal stem cells and their potency in the cell-based therapy // *J. Stem. Cells*. 2013. Vol. 8. No. 1. P. 1–16.
- Jin H.J., Bae Y.K., Kim M. et al. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood as sources of cell therapy // *Int. J. Mol. Sci*. 2013. Vol. 14. No. 9. P. 17986–18001. DOI: 10.3390/ijms140917986
- Kawamura K., Kawamura N., Hsueh A.J. Activation of dormant follicles: a new treatment for premature ovarian failure? // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol*. 2016. Vol. 28. No. 3. P. 217–222. DOI: 10.1097/gco.0000000000000268
- Верясов В.Н., Вартанян Э.В. Новые клеточные технологии восстановления эндометрия (научный обзор) // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2014. Т. 4. № 50. С. 9–14.
- Santamaria X., Cabanillas S., Cervelló I. et al. Autologous cell therapy with CD133⁺ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study // *Hum. Reprod*. 2016. Vol. 31. No. 5. P. 1087–1096. DOI: 10.1093/humrep/dew042
- Ling L., Feng X., Wei T. et al. Human amnion-derived mesenchymal stem cell (hAD-MSC) transplantation improves ovarian function in rats with premature ovarian insufficiency (POI) at least partly through a paracrine mechanism // *Stem. Cell Res. Ther*. 2019. Vol. 10. No. 1. P. 46. DOI: 10.1186/s13287-019-1136-x

12. Шварц Я.Ш., Белгородцев С.Н., Филимонов П.Н. и др. Трансплантация аутологичных мезенхимальных стволовых клеток при экспериментальной микобактериальной инфекции: влияние условий кондиционирования // *Туберкулез и болезни легких*. 2015. № 12. С. 31–36.

13. Skrahin A., Ahmed R.K., 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. Vol. 2. No. 2. P. 108–122. DOI: 10.1016/s2213-2600(13)70234-0

14. Álvarez D., Levine M., Rojas M. Regenerative medicine in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: current position // *Stem. Cells Cloning*. 2015. Vol. 8. P. 61–65. DOI: 10.2147/scca.s49801

15. Патент РФ на изобретение № 2015111979 / 01.04.2015. Бюл. № 29. Гусейнова Ф.М., Ниаури Д.А., Виноградова Т.И. и др. Способ моделирования туберкулеза женских половых органов. [дата обращения 23.11.2021]. Доступ по ссылке: <https://patentimages.storage.googleapis.com/aa/86/c9/f52af323b07018/RU2015111979A.pdf>

16. Сахенберг Е.И., Николаенко Н.С., Пинаев Г.П. Исследование расплывания и организации актинового цитоскелета стромальных клеток костного мозга и клеток хряща при их раздельном и совместном культивировании на разных белках внеклеточного матрикса // *Цитология*. 2014. Т. 56. № 10. С. 708–716. DOI: 10.1134/S1990519X15010083

17. Gudleviciene Z., Kundrotas G., Liudkeviciene R. et al. Quick and effective method of bone marrow mesenchymal stem cell extraction // *Open Med. (Wars)*. 2014. Vol. 10. No. 1. P. 44–49. DOI: 10.1515/med-2015-0008

18. Albertine K.H., Gee M.H. *In vivo* labeling of neutrophils using a fluorescent cell linker // *J. Leukoc Biol.* 1996. Vol. 59. No. 5. P. 631–638. DOI: 10.1002/jlb.59.5.631

19. Струков А.И. Формы легочного туберкулеза в морфологическом освещении. Ч. 2 // Библиотека патологоанатома: научно-практический журнал им. Н.Н. Аничкова. 2014. № 152.

20. Khan A., Hunter R.L., Jagannath C. Emerging role of mesenchymal stem cells during tuberculosis: The fifth element in cell mediated immunity // *Tuberculosis (Edinb)*. 2016. Vol. 101S. P. S45–S52. DOI: 10.1016/j.tube.2016.09.019

21. Hegyi B., Környei Z., Ferenczi S. et al. Regulation of mouse microglia activation and effector functions by bone marrow-derived mesenchymal stem cells // *Stem. Cells Dev.* 2014. Vol. 23. No. 21. P. 2600–2612. DOI: 10.1089/scd.2014.0088

22. D'souza N., Rossignoli F., Golinelli G. et al. Mesenchymal stem/stromal cells as a delivery platform in cell and gene therapies // *BMC Med.* 2015. Vol. 13. P. 186. DOI: 10.1186/s12916-015-0426-0

23. Joshi L., Chelluri L.K., Gaddam S. Mesenchymal stromal cell therapy in MDR/XDR tuberculosis: A concise review // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2015. Vol. 63. No. 6427–6433. DOI: 10.1007/s00005-015-0347-9

REFERENCES

- Balen AH, Morley LC, Misso M, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: An analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):687–708. DOI: 10.1093/humupd/dmw025
- Trohatou O, Roubelakis MG. Mesenchymal Stem/Stromal Cells in regenerative medicine: Past, present, and future. *Cell Reprogram*. 2017;19(4):217–224. DOI: 10.1089/cell.2016.0062
- Djuwantono T, Permadi W, Septiani L, et al. Female genital tuberculosis and infertility: serial cases report in Bandung, Indonesia and literature review. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):683. DOI: 10.1186/s13104-017-3057-z
- Sharma JB. Current diagnosis and management of female genital tuberculosis. *J Obstet Gynaecol India*. 2015;65(6):362–371. DOI: 10.1007/s13224-015-0780-z
- World Health Organization. [Internet]. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. [cited 2021 Nov 23]. Available from: <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/9789241565516-eng.pdf>
- Das M, Sundell IB, Koka PS. Adult mesenchymal stem cells and their potency in the cell-based therapy. *J Stem Cells*. 2013;8(1):1–16.
- Jin HJ, Bae YK, Kim M, et al. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow, adipose tissue, and umbilical cord blood as sources of cell therapy. *Int J Mol Sci*. 2013;14(9):17986–18001. DOI: 10.3390/ijms140917986
- Kawamura K, Kawamura N, Hsueh AJ. Activation of dormant follicles: a new treatment for premature ovarian failure? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016;28(3):217–222. DOI: 10.1097/gco.0000000000000268
- Veryasov VN, Vartanyan EV. New cell technologies for recovery of the endometrium (scientific review). *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*. 2014;4(50):9–13. (In Russ.)
- Santamaria X, Cabanillas S, Cervelló I, et al. Autologous cell therapy with CD133⁺ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study. *Hum Reprod*. 2016;31(5):1087–1096. DOI: 10.1093/humrep/dew042
- Ling L, Feng X, Wei T, et al. Human amnion-derived mesenchymal stem cell (hAD-MSC) transplantation improves ovarian function in rats with premature ovarian insufficiency (POI) at least partly through a paracrine mechanism. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):46. DOI: 10.1186/s13287-019-1136-x
- Shvarts YaSh, Belogorodtsev SN, Filimonov PN. Transplantation of autologous mesenchymal stem cells in the experimental mycobacterial infection: impact of conditioning. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2015;12:31–36. (In Russ.)
- 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):108–122. DOI: 10.1016/s2213-2600(13)70234-0
- Álvarez D, Levine M, Rojas M. Regenerative medicine in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: current position. *Stem Cells Cloning*. 2015;8:61–65. DOI: 10.2147/scca.s49801
- Patent RF na izobretenie No. 2015111979/01.04.2015. Byul. No. 29. Guseynova FM, Niauri DA, Vinogradova TI, et al. Sposob modelirovaniya tuberkuleza zhenskikh polovoykh organov. 2001 (In Russ.). [cited 2021 Nov 23]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/https://patentimages.storage.googleapis.com/aa/86/c9/f52af323b07018/RU2015111979A.pdf>
- Sakhenberg EI, Nikolaenko NS, Pinaev GN. Actin cytoskeleton organization and spreading of bone marrow stromal cells and cartilage cells during their combined and independent cultivation

on different extracellular matrix proteins. *Cell and Tissue Biology*. 2015;9(1). (In Russ.). DOI: 10.1134/S1990519X15010083

17. Gudleviciene Z, Kundrotas G, Liudkeviciene R, et al. Quick and effective method of bone marrow mesenchymal stem cell extraction. *Open Med (Wars)*. 2014;10(1):44–49. DOI: 10.1515/med-2015-0008

18. Albertine KH, Gee MH. *In vivo* labeling of neutrophils using a fluorescent cell linker. *J Leukoc Biol*. 1996;59(5):631–638. DOI: 10.1002/jlb.59.5.631

19. Strukov AI. Formy legochnogo tuberkuleza v morfologicheskom osveshchenii. Ch 2. *Biblioteka patologoanatoma: nauchno-prakticheskiy zhurnal im. N.N. Anichkova*. 2014;152:86.

20. Khan A, Hunter RL, Jagannath C. Emerging role of mesenchymal stem cells during tuberculosis: The fifth element in cell

mediated immunity. *Tuberculosis (Edinb)*. 2016;101S:S45–S52. DOI: 10.1016/j.tube.2016.09.019

21. Hegyi B, Környei Z, Ferenczi S, et al. Regulation of mouse microglia activation and effector functions by bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev*. 2014;23(21):2600–2612. DOI: 10.1089/scd.2014.0088

22. D'souza N, Rossignoli F, Golinelli G, et al. Mesenchymal stem/stromal cells as a delivery platform in cell and gene therapies. *BMC Med*. 2015;13:186. DOI: 10.1186/s12916-015-0426-0

23. 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):427–433. DOI: 10.1007/s00005-015-0347-9

ОБ АВТОРАХ

Фаина Махмудовна Афанасьева, канд. мед. наук;
eLibrary SPIN: 7939-4341; e-mail: fainochka09@mail.ru

Дарико Александровна Ниаури, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1556-248X>;
ResearcherID: G-8224-2015; Scopus Author ID: 12806465200;
eLibrary SPIN: 4384-9785; e-mail: d.niauri@mail.ru

Татьяна Ивановна Виноградова, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5234-349X>;
eLibrary SPIN: 6354-5070; e-mail: vinogradova@spbniiif.ru

Игорь Юрьевич Коган, д-р мед. наук,
профессор, чл.-корр. РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>;
Scopus Author ID: 56895765600; eLibrary SPIN: 6572-6450;
e-mail: ikogan@mail.ru

Наталья Игоревна Тапильская, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>;
ResearcherID: A-7504-2016; Scopus Author ID: 23013489000;
eLibrary SPIN: 3605-0413; e-mail: tapnatalia@yandex.ru

Ляйля Харрясовна Джемликханова, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6842-4430>;
ResearcherID: J-3441-2013; Scopus Author ID: 56896086100;
eLibrary SPIN: 1691-6559; e-mail: dzhemlikhanova_l@mail.ru

* **Юлиан Рэммович Рыжов**, младший научный сотрудник;
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5073-8279>;
eLibrary SPIN: 8320-1234; e-mail: julian.ryzhov@gmail.com

Александр Мкртичевич Гзгзян, д-р мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3917-9493>;
ResearcherID: G-7814-2015; eLibrary SPIN: 6412-4801;
e-mail: agzgzyan@gmail.com

AUTHORS INFO

Faina M. Afanasyeva, MD, Cand. Sci. (Med.);
eLibrary SPIN: 7939-4341; e-mail: fainochka09@mail.ru

Dariko A. Niauri, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1556-248X>;
ResearcherID: G-8224-2015; Scopus Author ID: 12806465200;
eLibrary SPIN: 4384-9785; e-mail: d.niauri@mail.ru

Tatyana I. Vinogradova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5234-349X>;
eLibrary SPIN: 6354-5070; e-mail: vinogradova@spbniiif.ru

Igor Yu. Kogan, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7351-6900>;
Scopus Author ID: 56895765600; eLibrary SPIN: 6572-6450;
e-mail: ikogan@mail.ru

Natalya I. Tapilskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>;
ResearcherID: A-7504-2016; Scopus Author ID: 23013489000;
eLibrary SPIN: 3605-0413; e-mail: tapnatalia@yandex.ru

Lyailya Kh. Dzhemlikhanova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6842-4430>;
ResearcherID: J-3441-2013; Scopus Author ID: 56896086100;
eLibrary SPIN: 1691-6559; e-mail: dzhemlikhanova_l@mail.ru

* **Yulian R. Ryzhov**, MD, Junior Research Associate;
address: 3 Mendeleevskaya Line, Saint Petersburg,
199034, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5073-8279>;
eLibrary SPIN: 8320-1234; e-mail: julian.ryzhov@gmail.com

Alexandr M. Gzgzyan, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3917-9493>;
ResearcherID: G-7814-2015; eLibrary SPIN: 6412-4801;
e-mail: agzgzyan@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author