

Применение мезенхимных стволовых клеток при заболеваниях почек и мочевыводящих путей: обзор литературы и собственный опыт

А.Н. Ремезова², А.А. Горелова^{1,2}, А.Н. Муравьев^{1,3}, А.И. Горелов^{2,4},
А.И. Горбунов¹, Т.И. Виноградова¹, Н.В. Заболотных¹, Н.В. Орлова¹,
М.Г. Шейхов¹, Н.М. Юдинцева⁵, Ю.А. Нащекина⁵, П.К. Яблонский^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Санкт-Петербургский государственный университет

³ Санкт-Петербургский медико-социальный институт

⁴ Городская Покровская больница, Санкт-Петербург

⁵ Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург

Application of mesenchymal stem cells in kidney and urinary tract diseases: literature review and own experience

A. Remezova², A. Gorelova^{1,2}, A. Muraviev^{1,3}, A. Gorelov^{2,4},
A. Gorbunov¹, T. Vinogradova¹, N. Zabolotnykh¹, N. Orlova¹,
M. Sheikhov¹, N. Yuditseva⁵, Yu. Nashchekina⁵, P. Yablonskiy^{1,2}

¹ St. Petersburg Research Institute of Phtisiopulmonology

² St. Petersburg State University

³ St. Petersburg Medico-Social Institute

⁴ Pokrovskaya Municipal Hospital, St. Petersburg

⁵ The Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2021 г.

Резюме

Введение. В последние годы все больше набирает популярность клеточная терапия заболеваний различных органов и тканей, в том числе широко исследуется применение мезенхимных стволовых клеток (МСК). Во многих исследованиях подтверждено наличие у данного типа клеток выраженных иммунорегулирующих свойств, опосредованных как прямым воздействием на клетки-мишени, так и с помощью сигнальных молекул и цитокинов. Данный обзор посвящен возможностям применения МСК при урологической патологии, в том числе описанию механизмов действия на иммунную систему человека, и перспективам использования

этого типа клеток в экспериментальной и клинической практике. Представлен собственный опыт изучения распределения мезенхимных стволовых клеток в различных тканях и органах на модели туберкулеза почек у кроликов. **Материал и методы исследования.** Исследование было проведено на 18 кроликах с туберкулезом почек, которым внутривенно вводились мезенхимные стволовые клетки, меченные суперпарамагнитными наночастицами оксида железа (SPION), с последующей визуализацией методом высокочувствительного нелинейного продольного магнитного ответа (NLR-M2). **Результаты.** Исследование распределения МСК в различных тканях и органах методом

NLR-M2 показало, через 48 ч после инъекции происходило накопление МСК в легких, селезенке, печени, паратрахеальных лимфатических узлах с последующим снижением их концентрации в течение 7 дней. Однако в пораженных туберкулезом почках концентрация меченых МСК не уменьшалась в течение всего времени наблюдения, что дополнительно подтверждено иммуногистохимическим анализом. Результаты, полученные в ходе нашего исследования, совпадают с данными мировой литературы о способности миграции и накопления МСК в различных патологических очагах. **Заключение.** Метод NLR-M2 позволяет обнаружить клетки, меченные SPION, в различных органах и тканях, давая представление о перемещении мезенхимных стволовых клеток в организме.

Ключевые слова: мезенхимные стволовые клетки, хроническая болезнь почек, эффекты мезенхимных стволовых клеток

Summary

In recent years, cell therapy of diseases of various organs and tissues is gaining popularity, including the use of mesenchymal stem cells (MSCs). Many studies have

confirmed the presence of pronounced immunoregulatory properties in this type of cells, which are mediated both by direct action on target cells and by signaling molecules and cytokines. This review is devoted to the possibilities of using MSCs in urological pathology, including a description of the mechanisms of action on the human immune system and the prospects for using this type of cells in experimental and clinical practice. The article presents our own experience in studying the distribution of mesenchymal stem cells in various tissues and organs on a model of kidney tuberculosis in rabbits. **Material and methods.** The study involved 18 rabbits with kidney tuberculosis, which were injected intravenously with mesenchymal stem cells labeled with superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION), followed by highly sensitive nonlinear longitudinal magnetic response imaging (NLR-M2). **Results.** 48 hours after the injection, MSCs accumulated in the lungs, spleen, liver, paratracheal lymph nodes, and kidneys. **Conclusion.** The NLR-M2 method allows detecting SPION-labeled cells in various organs and tissues, giving an idea of the mesenchymal stem cells movement in the body.

Keywords: mesenchymal stem cells, chronic kidney disease, effects of mesenchymal stem cells

Введение

Мезенхимные стволовые клетки встречаются во многих человеческих тканях и могут быть культивированы в больших количествах *in vitro* [1]. Они являются мультипотентными и могут дифференцироваться в различные типы клеток, включая адипоциты, нейрональные клетки и остеокласты [2]. МСК способны выделять факторы роста, цитокины и хемокины, хотя во многом биологические механизмы этих клеток остаются неясными [3, 4]. Благодаря иммуномодулирующим и регенеративным способностям они являются объектом изучения во множестве клинических исследований в области лечения онкологических, аутоиммунных заболеваний, в трансплантологии и др. [5, 6].

Мезенхимные стволовые клетки: историческая справка

Впервые МСК были описаны Фриденштейном и соавт. как фибробластоподобные клетки, обладающие свойством прилипать к пластику при культивировании [7]. Эти клетки получили название колониеобразующих предшественников фибробластов (КОЕ-ф). Стволовая природа КОЕ-ф была подтверждена в мно-

гочисленных исследованиях [7–9]. В связи со способностью этих клеток к дифференцировке в различные клеточные линии мезенхимы (остеоидную, хондрогенную, адипогенную) они получили название мезенхимных стволовых клеток, или мезенхимных клеток-предшественников [10, 11]. В литературе чаще всего встречается термин «мезенхимные стволовые клетки». Независимо от используемой терминологии, во всех исследованиях имеются в виду прилипающие клетки, при культивировании *ex vivo* образующие колонии веретенообразно вытянутых клеток, по морфологии напоминающих фибробласты. Мезенхимные стволовые клетки первоначально были обнаружены в строме костного мозга, но затем найдены и в других органах, таких как плацента, пуповина, печень и жировая ткань [1]. Сегодня известно, что МСК присутствуют в большинстве органов и тканей. Эти клетки, известные как «покоящиеся» стволовые клетки, функционально являются репарационным клеточным депо для поддержания клеточного гомеостаза и регенерации тканей. На практике наиболее часто используются МСК, выделенные из костного мозга и жировой ткани, в связи с доступностью исходного материала и возможностью быстрого получения большого количества аутологических МСК пациента.

Основные характеристики и механизмы действия мезенхимных стволовых клеток

Мезенхимные стволовые клетки являются мультипотентными и могут дифференцироваться в различные типы клеток. Есть данные, что МСК в культуре могут пролиферировать до 19 удвоений, не теряя при этом способности к пролиферации и дифференцировке [12].

Подтверждена способность этих клеток дифференцироваться в адипогенном, остеогенном и хондрогенном направлениях [13–15], *in vitro* доказана способность МСК дифференцироваться в клетки, обладающие свойствами гладких миоцитов, уротелиальных и эндотелиальных клеток [16], хотя другие исследователи сомневаются в наличии таких множественных потенций [17]. МСК секретируют обширный спектр биоактивных макромолекул, как выполняющих регуляторную функцию, так и служащих для восстановления структуры поврежденной ткани [2].

Мезенхимные стволовые клетки имеют выраженные иммуносупрессивные свойства, способны оказывать регуляторное воздействие на иммунную систему, антипролиферативные и противовоспалительные эффекты, которые реализуются различными механизмами. Они способны ингибировать пролиферацию и функцию основных иммунных клеточных популяций, включая Т-клетки, В-клетки и НК-клетки, а также модулируют активность дендритных клеток и индуцируют регуляторные Т-клетки как *in vivo*, так и *in vitro* [18]. МСК вырабатывают множественные цитокины, факторы роста и сигнальные молекулы, обладающие способностью подавлять воспалительную реакцию и стимулировать неоангиогенез.

Влиянию МСК на пролиферацию и функцию Т-клеток посвящены многочисленные исследования. Показано, что МСК могут подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов, индуцированную аллоантигенами, митогенами, анти-CD3, анти-CD28-антителами, оказывают аналогичное влияние на Т-клетки памяти и наивные Т-клетки [19], а также CD4+ и CD8+ Т-клетки [20]. Ингибирование пролиферации Т-клеток МСК опосредуется как межклеточным взаимодействием [21, 22], так и высвобождением растворимых факторов, таких как интерферон- γ (IFN γ) и интерлейкин-1 β (IL-1 β) [23, 24], которые продуцируются постоянно или после перекрестного взаимодействия с клетками-мишенями.

Согласно исследованию G. Rep и соавт. иммуносупрессивная функция МСК вызывается IFN- γ совместно с любым из трех других провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (TNF α), IL-1 α или IL-1 β у мышей [25]. Эти комбинации цитокинов вызывают экспрессию высоких уровней некоторых хемокинов, в первую очередь CXCL9, CXCL10 и CXCL11,

которые являются лигандами для Т-клеточного хемокинового рецептора CXCR3, и синтазы оксида азота (NOS) в МСК. Посредством хемокинов осуществляется миграция Т-клеток в непосредственной близости от МСК, где под действием оксида азота запускается каскад апоптоза Т-лимфоцитов [26]. По другим данным, МСК в присутствии IFN γ продуцируют индоламинпиррол-2,3-диоксигеназу (IDO), которая приводит к катаболизму незаменимой аминокислоты триптофана, что в свою очередь подавляет пролиферацию эффекторных клеток, в том числе Т-лимфоцитов [20].

Что касается влияния МСК на В-клетки иммунной системы, то следует отметить, что они ингибируют пролиферацию В-клеток, активированных антииммуноглобулиновыми антителами, анти-CD40L-антителами и цитокинами (IL-2 и IL-4). Кроме того, МСК нарушают функции В-клеток по выработке антител и секреции хемокиновых рецепторов CXCR4, CXCR5 и CCR7, отвечающих за хемотаксис к CXCL12 и CXCL13. Однако на экспрессию костимулирующих молекул В-клеток и продукцию цитокинов МСК не влияют [27]. Основной механизм подавления В-клеток объясняется физическим контактом между В-клетками и МСК, а также растворимыми факторами, высвобождаемыми последними. Это приводит к блокированию пролиферации В-клеток в фазе G0/G1 клеточного цикла без апоптоза [27, 28], в отличие от случая с Т-клетками.

Некоторые исследования показали, что МСК подавляют пролиферацию НК-клеток и продукцию IFN γ , предположительно, за счет IL-2 либо IL-15, а также частично ингибируют пролиферацию активированных НК-клеток [29]. Важную роль в опосредованном МСК подавлении пролиферации НК-клеток играют такие факторы, как трансформирующий фактор роста (TGF β 1) и простагландин E-2 (PGE-2) [30]. Однако в исследовании G.M. Spaggiari и соавт. было отмечено, что IL-2-активируемые НК-клетки эффективно лизировали аутологичные и аллогенные МСК. Основными рецепторами активации НК-клеток являются NKp30, NKG2D и DNAM-1, причастные к опосредованной НК-клетками цитотоксичности в отношении МСК, что связано с экспрессией на поверхности мезенхимных клеток лигандов для рецепторов ULBPs, PVR и Nectin-2 [31]. МСК нарушают дифференцировку моноцитов и CD34+ гемопоэтических стволовых клеток в дендритные клетки (DC) путем ингибирования ответа моноцитов к сигналам созревания, уменьшая экспрессию молекул, таких как CD40, CD86 и CD83, и препятствуя способности последних стимулировать пролиферацию наивных Т-клеток и секрецию IL-12 [32–36].

После взаимодействия МСК с DC миелоидного происхождения продуцируют TNF α в незначительных

количествах, в то время как плазматические DC продуцируют повышенное количество IL-10 и TNF α , играющих важную роль в созревании, миграции и представлении антигенов DC. Механизм индуцированного МСК ингибирования созревания, дифференцировки и функции DC, опосредуется PGE-2, высвобождаемым при контакте между клетками [37].

Таким образом, можно прийти к выводу, что МСК обладают выраженным иммуносупрессивным действием. Эти клетки приобретают данное свойство при стимуляции комбинациями IFN- γ с TNF α , IL-1 α или IL-1 β . Также подтверждено, что существует видовая вариация в механизмах опосредованной МСК иммуносупрессии: иммуносупрессия с помощью цитокин-премированных мышинных МСК посредством NO [25], тогда как иммуносупрессия с помощью цитокин-премированных человеческих МСК осуществляется через IDO [20]. Кроме того, при стимуляции воспалительными цитокинами как мышинные, так и человеческие МСК секретируют лейкоцитарные хемокины, которые служат для привлечения иммунных клеток в непосредственной близости от МСК, где наиболее активны NO или IDO. Следовательно, иммуносупрессия с помощью МСК, стимулированных воспалительными цитокинами, происходит за счет согласованного действия хемокинов и NO или IDO. Способность МСК к иммуносупрессии позволяет использовать эти клетки для подавления реактивности донорских Т-лимфоцитов к антигенам гистосовместимости тканей реципиента и предотвращения развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).

Некоторые работы, посвященные изучению миграции МСК к участкам повреждения или воспаления, продемонстрировали, что данное явление опосредуется хемотаксическими факторами, продуцируемыми иммунными клетками. Оказалось, что человеческие МСК реагируют в виде хемотаксиса на несколько факторов, включая фактор роста тромбоцитов (PDGF), VEGF, IGF-1, IL-8, костный морфогенетический белок (BMP)-4 и BMP-7 [38], а также на TNF α , который является ключевым регулятором пути NF- κ B. Путь NF- κ B играет важную роль в регуляции генов, влияющих на миграцию, пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток, а также на процессы воспаления [39]. В результате привлечение МСК в зону повреждения способствует быстрому восстановлению поврежденных тканей.

Все вышеперечисленные механизмы воздействия МСК на окружающие ткани лежат в основе их терапевтических эффектов при лечении разнообразных патологий, влияя на различные звенья иммунной системы и регулируя высвобождение сигнальных молекул. Необходимо четкое понимание взаимосвязи сигнальных молекул и МСК в микросреде для использования их при лечении конкретных нозологий.

Мезенхимные стволовые клетки в лечении заболеваний почек и мочевыделительной системы

Многие исследования посвящены изучению мезенхимных стволовых клеток с целью использования их способности дифференцироваться в различные клеточные линии мезенхимы в качестве дополнения к стандартной терапии болезней почек.

Благодаря своей сложной архитектуре и гетерогенности клеток почки являются наиболее сложным для регенерации органом мочеполовой системы, что делает разработку клеточной терапии почечной недостаточности трудной задачей. Восстановительные возможности МСК часто изучаются в условиях острого повреждения почек или хронического заболевания почек, когда количество функционирующей почечной паренхимы недостаточно для полноценного функционирования органа. По некоторым данным происходящие из костного мозга МСК способны дифференцироваться и в конечном итоге регенерировать несколько клеточных линий, включая эндотелиальные клетки клубочков, способствуя ангиогенезу в областях значительного повреждения почечной паренхимы [5]. Дополнительные эксперименты на мышинной модели ишемии-реперфузии почек показали, что большинство регенерированных клеток возникло из эпителиальных клеток почечных канальцев, происходящих от клеток реципиента [6].

МСК регулируют процесс репарации путем дифференцировки в несколько видов стромальных и/или поврежденных типов клеток, а также путем обеспечения микроокружения за счет взаимодействия со многими типами тканевых и иммунных клеток, таких как фибробласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты. Считается, что это взаимодействие имеет решающее значение для создания микросреды для регенерации тканей и заживления ран [25].

Предполагается, что МСК из ближайшего окружения или костного мозга мигрируют в участки поврежденной ткани и высвобождают ряд факторов роста, таких как эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), PDGF, TGF β , фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1), ангиопоэтин-1 и фактор-1, полученный из стромальных клеток (SDF-1), все из которых могут влиять на развитие фибробластов и эндотелиальных клеток [3]. Это очень важное свойство МСК, которое можно использовать для усиления восстановления всех видов повреждений в организме.

Для определения ренопротекторных способностей системно вводимых МСК костного мозга при

повреждении почек использовалось множество моделей на животных [40, 41]. На мышинной модели повреждения почек, индуцированного введением цисплатина, инъецированные МСК дифференцировались в эпителиальные клетки канальцев [42], наблюдалось увеличение скорости пролиферации почечных канальцев и значительно снижался уровень мочевины в сыворотке.

По данным F. Tögel и соавт., на крысиной модели ишемии-реперфузии флуоресцентно меченые МСК вводились через 24 ч, а после эвтаназии эти клетки визуализировались в зоне базальных мембран клубочков. В результате исследования получены данные о нескольких ренопротекторных эффектах, включая восстановление функции почек, высокую скорость пролиферации и низкую частоту апоптоза после введения МСК. Однако в течение 3 дней после введения МСК не дифференцировались в фенотип канальцевых или эндотелиальных клеток. Таким образом, авторы пришли к выводу, что благоприятные эффекты МСК в первую очередь опосредуются сложными паракринными механизмами взаимодействия с клетками почечной паренхимы, а не их дифференцировкой в клетки-мишени [43].

В исследовании M. Morigi и соавт. мышам с цисплатин-индуцированным повреждением почек вводились МСК, полученные из пуповинной крови, что привело к выработке факторов роста и ингибированию медиаторов воспаления (IL-1 β и TNF- α) [42].

В литературе имеются данные о положительном влиянии костномозговых МСК при хронических воспалительных процессах [44, 45]. Н.В. Рогачева и соавт. провели исследование на крысах с индуцированным при помощи кишечной палочки пиелонефритом. После индукции хронического пиелонефрита наблюдалось развитие инфекционно-воспалительного процесса в почках, а также ухудшение функционального состояния почек. Введение МСК привело к кратковременному снижению воспалительного процесса в почках: уменьшение лейкоцитурии, протеинурии, бактериурии у 20% животных. При оценке функционального состояния почек отмечалось стойкое улучшение основных показателей. У животных, не получавших лечения, параметры, характеризующие развитие воспалительного процесса и функциональные нарушения почек, сохранялись. Оценка гуморального иммунитета выявила уменьшение уровня иммуноглобулина G и (IgG) C3-компонента комплемента в крови крыс с хроническим пиелонефритом. В результате оказалось, что МСК уменьшают выраженность воспалительной реакции и сглаживают негативные последствия длительно текущего воспаления. В свою очередь, показатели гуморального звена иммунитета также претерпевают изменения, что выражается в нормализации

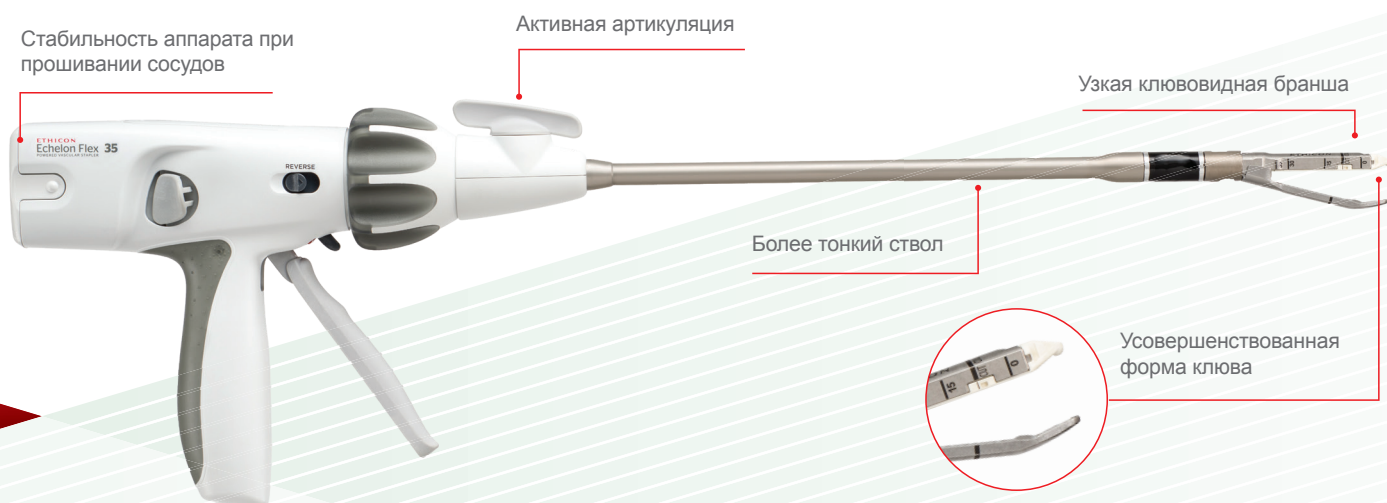
нарушенных иммунологических показателей, что в свою очередь способствует лучшей морфологической сохранности нефронов в отдельных участках органа [46]. В вышесказанном заключаются иммуномодулирующие свойства МСК.

В последние годы все больше исследований посвящены роли МСК в регуляции толерантности к отторжению аллотрансплантата и реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) из-за их иммуномодулирующих эффектов, таких как подавление реактивности донорских Т-клеток к антигенам гистосовместимости нормальных тканей реципиента [47]. Иммуномодулирующие эффекты МСК были оценены в клиническом исследовании восьми пациентов со стероидорезистентной РТПХ. В результате у 6 пациентов из 8 наблюдалось разрешение болезни и значительно увеличилась выживаемость по сравнению с пациентами, не получавшими МСК [48]. В последующем многоцентровом клиническом исследовании фазы II по оценке МСК для лечения стероидорезистентной острой РТПХ было проведено лечение 55 пациентов с помощью МСК [49]. Полный ответ достигнут у 30 пациентов, а еще у 9 пациентов наблюдалось клиническое улучшение. Побочных эффектов во время или сразу после инфузии МСК не наблюдалось.

M. Sudres и соавт. в своем исследовании обнаружили, что МСК не смогли предотвратить РТПХ у мышей, и связано это было с отторжением МСК [50]. Однако Y. Shi и соавт. обнаружили, что МСК могут продлевать выживаемость мышей с РТПХ [51]. Между этими двумя исследованиями было лишь одно различие, которое заключалось во времени введения МСК. M. Sudres и соавт. вводили МСК за 10–15 мин до индукции РТПХ, тогда как Y. Shi и соавт. — через 3 и 7 дней после трансплантации костного мозга. Вероятно, сроки введения МСК имеют значение для терапевтического эффекта. Еще одно исследование 2008 г. показало, что предварительная обработка TNF α перед трансплантацией может повысить эффективность приживления МСК [25]. Основываясь на том, что иммуносупрессивная способность МСК должна быть индуцирована воспалительными цитокинами, можно предположить, что введение МСК на пике воспаления может улучшить лечебный эффект.

В рандомизированном открытом клиническом исследовании у пациентов, перенесших трансплантацию почки, использование в качестве индукционной терапии аутологичных МСК привело к снижению частоты острого отторжения и риска оппортунистической инфекции, а также к более высокой скорости восстановления функции почек в течение первого месяца после операции по сравнению со стандартной индукционной терапией антителами против рецептора IL-2 [52].

Электрический сшивающе-режущий аппарат для сосудистых тканей Powered* Echelon Flex® PVS**



Особенности Powered* Echelon Flex® PVS**

Усовершенствованная форма клюва

- Узкая бранша (7 мм) в сочетании с клювовидной формой создана для атравматичной диссекции и маневрирования вокруг сосуда

Стабильность аппарата при прошивании тканей

- Автоматизированный процесс прошивания обеспечивает минимальное движение браншей устройства при пересечении и прошивании сосудов

Гемостаз¹

- Васкулярная кассета обеспечивает надежное формирование скоб благодаря:
 - улучшенному дизайну 2-х рядного скобочного шва
 - сокращенному расстоянию между скобами для минимизации подтекания
- толщина бранши увеличена на $\approx 10\%$ для достижения оптимальной компрессии

* Полное наименование медицинского изделия: Аппарат сшивающе-режущий усовершенствованный, с клювовидной браншей Echelon Flex 35 с изменяющимся углом рабочей части, эндоскопический, электрический, автономный

** ПиВиЭс

1 По сравнению с предыдущим поколением аппаратов Echelon Flex®

2 Этикон входит в группу компаний Джонсон & Джонсон. Формируя будущее хирургии
Регистрационное удостоверение РЗН 2017/5514 от 23.12.2019



ФАРМАСИНТЕЗ

Создавая лекарства, сохраняем жизни!

Рейтинг

Входит в тройку самых быстрорастущих технологических компаний России

Входит в ТОП-10 российских фармацевтических компаний по объемам выпуска лекарственных препаратов

Входит в ТОП-10 ведущих производителей по объему госпитальных закупок

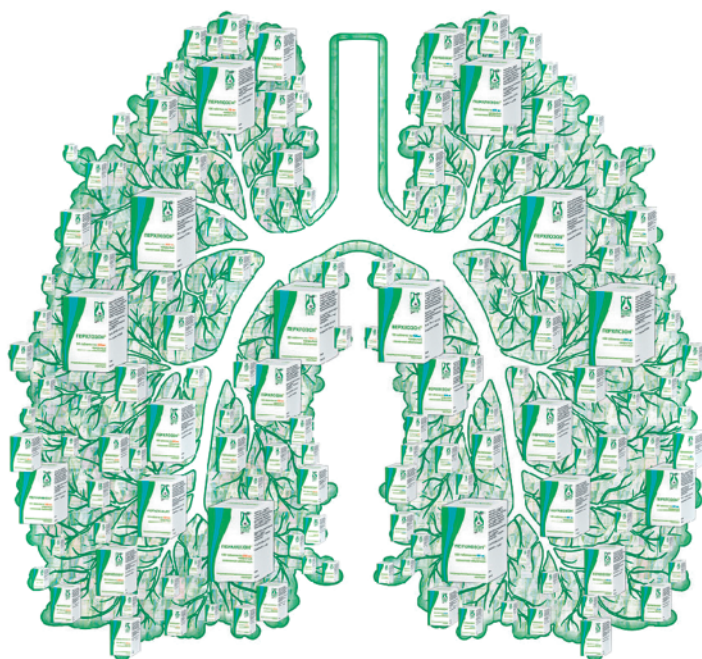
ПЕРХЛОЗОН®

(Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат)

**ПЕРВОЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЕ СРЕДСТВО НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ
ЗА ПОСЛЕДНИЕ 40 ЛЕТ**

**Новый химический класс противотуберкулезных препаратов
группы ТИОСЕМИКАРБАЗОНОВ**

Реклама



В 2015 г. Перхлозон® официально вошел в перечень ЖНВЛП согласно распоряжению Правительства РФ от 30 декабря 2014 года №2782-р.

Кроме того, МСК используются в составе тканеинженерных конструкций, в том числе в нашем институте имеется положительный экспериментальный опыт применения их при пластике мочевого пузыря и уретры [53–56].

Собственный опыт

В нашем исследовании на модели туберкулеза почек у кроликов-самцов породы шиншилла ($n=18$) изучено распределение МСК в различных тканях и органах. МСК выделялись из аспирата костного мозга, взятого из гребня подвздошной кости. Выделение и культивирование МСК проводилось по описанной нами ранее методике [57]. Затем МСК метили суперпарамагнитными наночастицами оксида железа (SPION) для последующей идентификации клеток [57]. Меченные SPION мезенхимные стволовые клетки вводились внутривенно, а животные выводились из эксперимента на различных сроках (0, 2, 3 и 7-е сутки). Оценка распределения МСК в организме осуществлялась методом высокочувствительного нелинейного продольного магнитного ответа (NLR-M2) путем регистрации зависимостей $ReM2$ (H) и $ImM2$ (H). В течение 48 ч после инъекции меченные наночастицами МСК на-

капливались в легких, селезенке, тканях печени и паратрахеальных лимфатических узлах с последующим уменьшением их концентрации к 7-му дню. При этом в пораженных туберкулезом почках концентрация МСК не уменьшалась в течение всего времени наблюдения, что дополнительно подтверждено иммуногистохимическим анализом. Метод NLR-M2 позволил обнаружить клетки, меченные SPION, в низких концентрациях в различных органах и тканях, давая представление о перемещении мезенхимных стволовых клеток *in vivo* в организме после заражения туберкулезом.

Заключение

Применение МСК в различных экспериментальных и клинических исследованиях дало положительные результаты при различных патологиях. Открытым остается вопрос рутинного использования данных клеток. В научном мире до сих пор нет четких показаний к применению МСК в клинической практике. Наличие на данный момент многочисленных исследований о механизмах действия МСК говорит о сложности и неоднозначности их эффектов. Требуется накопление данных об отдаленных результатах применения МСК в плане их безопасности.

Список литературы

1. Лызииков А.Н. и др. Стволовые клетки в регенеративной медицине: достижения и перспективы. Проблемы здоровья и экологии 2015; 3: 4–8 [Lyzikov A.N. *et al.* Stem cells in regenerative medicine: achievements and prospects. Problemy zdorov'ya i ekologii 2015; 3: 4–8 (In Russ.)].
2. Caplan A.I. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. Journal of cellular physiology 2007; 213 (2): 341–347. doi: 10.1002/jcp.21200.
3. Da Silva Meirelles L. *et al.* Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. Cytokine & growth factor reviews 2009; 20 (5–6): 419–427. doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.10.002.
4. Morigi M. *et al.* Life-sparing effect of human cord blood-mesenchymal stem cells in experimental acute kidney injury. Stem cells 2010; 28 (3): 513–522. doi: 10.1002/stem.293.
5. Ikarashi K. *et al.* Bone marrow cells contribute to regeneration of damaged glomerular endothelial cells. Kidney international 2005; 67 (5): 1925–1933. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00291.x.
6. Lin F. *et al.* Intrarenal cells, not bone marrow-derived cells, are the major source for regeneration in postischemic kidney. The Journal of clinical investigation 2005; 115 (7): 1756–1764. doi: 10.1172/JCI23015.
7. Friedenstein A.J., Gorskaja J.F., Kulagina N.N. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. Experimental hematology 1976; 4 (5): 267–274.
8. Owen M. Marrow stromal stem cells. Journal of cell science 1988 (10): 63–76. doi: 10.1242/jcs.1988.Supplement_10.5.
9. Minguell J.J., Erices A., Conget P. Mesenchymal stem cells. Experimental biology and medicine 2001; 226 (6): 507–520. doi: 10.1177/153537020122600603.
10. Dennis J.E., Caplan A.I. Bone marrow mesenchymal stem cells. Stem cells handbook 2004; 107–117. doi: 10.1007/978-1-59259-411-5_10.
11. Conget P.A., Minguell J.J. Phenotypical and functional properties of human bone marrow mesenchymal progenitor cells. Journal of cellular physiology 1999; 181 (1): 67–73. doi: 10.1002/(SICI)1097-4652(199910)181:1<67:AID-JCP7>3.0.CO;2-C.
12. Шаманская Т.В., Осипова Е.Ю., Румянцев С.А. Технологии культивирования мезенхимальных стволовых клеток *ex vivo* для клинического использования. Онкогематология 2009; (3): 69–76 [Shamanskaya T.V., Osipova E.Yu., Rumyansev S.A. Ex vivo mesenchymal stem cell culture technologies for clinical use. Onkogematologiya 2009; (3): 69–76 (In Russ.)].
13. Campagnoli C. *et al.* Identification of mesenchymal stem/progenitor cells in human first-trimester fetal blood, liver, and bone marrow. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 2001; 98 (8): 2396–2402. doi: 10.1182/blood.V98.8.2396.
14. Götherström C. *et al.* Immunomodulatory effects of human foetal liver-derived mesenchymal stem cells. Bone marrow transplantation 2003; 32 (3): 265–272. doi: 10.1038/sj.bmt.1704111.
15. Guillot P.V. *et al.* Human first-trimester fetal MSC express pluripotency markers and grow faster and have longer telomeres than adult MSC. Stem cells 2007; 25 (3): 646–654. doi: 10.1634/stemcells.2006-0208.
16. Da Silva Meirelles L., Chagastelles P.C., Nardi N.B. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues.

- Journal of cell science 2006; 119 (11): 2204–2213. doi: 10.1242/jcs.02932.
17. Fromigué O. et al. Distinct osteoblastic differentiation potential of murine fetal liver and bone marrow stroma-derived mesenchymal stem cells. Journal of cellular biochemistry 2008; 104 (2): 620–628. doi: 10.1096/fj.08-106302.
 18. Joshi L., Chelluri L.K., Gaddam S. Mesenchymal stromal cell therapy in MDR/XDR tuberculosis: a concise review. Archivum immunologiae et therapeuticae experimentalis 2015; 63 (6): 427–433. doi: 10.1007/s00005-015-0347-9.
 19. Krampfer M. et al. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit the response of naive and memory antigen-specific T cells to their cognate peptide. Blood 2003; 101 (9): 3722–3729. doi: 10.1182/blood-2002-07-2104.
 20. Guan Q. et al. Inducible indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 and programmed death ligand 1 expression as the potency marker for mesenchymal stromal cells. Cytotherapy 2018; 20 (5): 639–649. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.02.003.
 21. Jiang X.X. et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. Blood 2005; 105 (10): 4120–4126. doi: 10.1182/blood-2004-02-0586.
 22. Sotiropoulou P.A. et al. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells. Stem cells 2006; 24 (1): 74–85. doi: 10.1634/stemcells.2004-0359.
 23. Rubtsov Y. et al. Molecular mechanisms of immunomodulation properties of mesenchymal stromal cells: a new insight into the role of ICAM-1. Stem cells international 2017; 2017: 6516854–6516854. doi: 10.1155/2017/6516854.
 24. Liang C. et al. Interferon- γ mediates the immunosuppression of bone marrow mesenchymal stem cells on T-lymphocytes *in vitro*. Hematology 2018; 23 (1): 44–49. doi: 10.1080/10245332.2017.1333245.
 25. Ren G. et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. Cell stem cell 2008; 2 (2): 141–150. doi: 10.1016/j.stem.2007.11.014.
 26. Кузьмичева Л.В., Костычева К.М. Влияние оксида азота на апоптоз лимфоцитов. Современные наукоемкие технологии 2010; (2): 132–132 [Kuz'micheva L.V., Kostycheva K.M. Influence of nitric oxide on lymphocyte apoptosis. Sovremennye naukoemkie tekhnologii 2010; (2): 132–132 (In Russ.)].
 27. Augello A. et al. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway. European journal of immunology 2005; 35 (5): 1482–1490. doi: 10.1002/eji.200425405.
 28. Corcione A. et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. Blood 2006; 107 (1): 367–372. doi: 10.1182/blood-2005-07-2657.
 29. Ryan J.M. et al. Interferon- γ does not break, but promotes the immunosuppressive capacity of adult human mesenchymal stem cells. Clinical & Experimental Immunology 2007; 149 (2): 353–363. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03422.x.
 30. Sotiropoulou P.A. et al. Interactions between human mesenchymal stem cells and natural killer cells. Stem cells 2006; 24 (1): 74–85. doi: 10.1634/stemcells.2004-0359.
 31. Spaggiari G.M. et al. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation. Blood 2006; 107 (4): 1484–1490. doi: 10.1182/blood-2005-07-2775.
 32. Wu J. et al. Bone marrow mesenchymal stem cells inhibit dendritic cells differentiation and maturation by microRNA-23b. Bioscience Reports 2017; 37 (2): BSR20160436 doi: 10.1042/BSR20160436.
 33. Ramasamy R. et al. Mesenchymal stem cells inhibit dendritic cell differentiation and function by preventing entry into the cell cycle. Transplantation 2007; 83 (1): 71–76. doi: 10.1097/01.tp.0000244572.24780.54.
 34. Ivanova-Todorova E. et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells are more potent suppressors of dendritic cells differentiation compared to bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Immunology letters. 2009; 126 (1-2): 37–42. doi: 10.1016/j.imlet.2009.07.010.
 35. Nauta A.J. et al. Mesenchymal stem cells inhibit generation and function of both CD34+-derived and monocyte-derived dendritic cells. The Journal of Immunology 2006; 177 (4): 2080–2087. doi: 10.4049/jimmunol.177.4.2080.
 36. Jiang X.X. et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. Blood 2005; 105 (10): 4120–4126. doi: 10.1182/blood-2004-02-0586.
 37. Aggarwal S., Pittenger M.F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. Blood 2005; 105 (4): 1815–1822. doi: 10.1182/blood-2004-04-1559.
 38. Mishima Y., Lotz M. Chemotaxis of human articular chondrocytes and mesenchymal stem cells. Journal of Orthopaedic Research 2008; 26 (10): 1407–1412. doi: 10.1002/jor.20668.
 39. Böcker W. et al. IKK-2 is required for TNF α -induced invasion and proliferation of human mesenchymal stem cells. Journal of Molecular Medicine 2008; 86 (10): 1183–1192. doi: 10.1007/s00109-008-0378-3.
 40. Humphreys B.D., Bonventre J.V. Mesenchymal stem cells in acute kidney injury. Annu. Rev. Med. 2008; (59): 311–325. doi: 10.1146/annurev.med.59.061506.154239.
 41. Lin F. Renal repair: role of bone marrow stem cells. Pediatric Nephrology 2008; 23 (6): 851–861. doi: 10.1007/s00467-007-0634-8.
 42. Morigi M. et al. Mesenchymal stem cells are renoprotective, helping to repair the kidney and improve function in acute renal failure. Journal of the American Society of Nephrology 2004; 15 (7): 1794–1804. doi: 10.1097/01.ASN.0000128974.07460.34.
 43. Togel F. et al. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. American Journal of Physiology-Renal Physiology 2005; 289 (1): 31–42. doi: 10.1152/ajprenal.00007.2005.
 44. Ghannam S. et al. Immunosuppression by mesenchymal stem cells: mechanisms and clinical applications. Stem cell research & therapy 2010; 1 (1): 1–7. doi: 10.1186/scrt2.
 45. Newman R.E. et al. Treatment of inflammatory diseases with mesenchymal stem cells. Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy) (Discontinued) 2009; 8 (2): 110–123. doi: 10.2174/187152809788462635.
 46. Рогачева Н.В. и др. Влияние мультипотентных стромальных клеток костного мозга на течение хронического пиелонефрита у крыс. Главный редактор 2011; 218 [Rogacheva N.V. i dr. Effect of multipotent bone marrow stromal cells on the course of chronic pyelonephritis in rats. Glavnyj redaktor 2011; 218 (In Russ.)].
 47. Le Blanc K., Ringden O. Mesenchymal stem cells: properties and role in clinical bone marrow transplantation. Current opinion in immunology 2006; 18 (5): 586–591. doi: 10.1016/j.coi.2006.07.004.
 48. Ringden O. et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. Transplantation 2006; 81 (10): 1390–1397. doi: 10.1097/01.tp.0000214462.63943.14.
 49. Le Blanc K. et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. The Lancet 2008; 371 (9624): 1579–1586. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60690-X.

50. *Sudres M. et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation *in vitro* but fail to prevent graft-versus-host disease in mice. *The Journal of Immunology* 2006; 176 (12): 7761–7767. doi: 10.4049/jimmunol.176.12.7761.
51. *Shi Y. et al.* Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression and tissue repair. *Cell research* 2010; 20 (5): 510–518. doi: 10.1038/cr.2010.44.
52. *Tan J. et al.* Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307 (11): 1169–1177. doi: 10.1001/jama.2012.316.
53. Горелова А.А. и др. Тканеинженерные технологии в реконструкции уретры. *Медицинский альянс* 2018; (3): 75–82 [Gorelova A.A. *i dr.* Tissue engineering technologies in the reconstruction of the urethra. *Medicinskij al'yans* 2018; (3): 75–82 (In Russ.)].
54. Орлова Н.В., Муравьев А.Н., Виноградова Т.И. и др. Экспериментальная реконструкция мочевого пузыря кролика с использованием аллогенных клеток различного тканевого происхождения. *Медицинский альянс* 2016; (1): 49–51 [Orlova N.V., Murav'ev A.N., Vinogradova T.I. *i dr.* Experimental reconstruction of the rabbit bladder using allogeneic cells of various tissue origin. *Medicinskij al'yans* 2016; (1): 49–51 (In Russ.)].
55. *Yudintceva N.M. et al.* Experimental bladder regeneration using a poly-L-lactide/silk fibroin scaffold seeded with nanoparticle-labeled allogenic bone marrow stromal cells. *International journal of nanomedicine* 2016; 11: 4521. doi: 10.2147/IJN.S111656.
56. *Yudintceva N.M. et al.* Application of the allogenic mesenchymal stem cells in the therapy of the bladder tuberculosis. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine* 2018; 12 (3): 1580–1593. doi: 10.1002/term.2583.
57. *Yudintceva N.M. et al.* Urethroplasty with a bilayered poly-D, L-lactide-co-ε-caprolactone scaffold seeded with allogenic mesenchymal stem cells. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 2020; 108 (3): 1010–1021; doi: 10.1002/jbm.b.34453.

Поступила в редакцию 31.03.2021 г.

Сведения об авторах:

Ремезова Анна Николаевна — ординатор кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: urolog-remezovaanna@yandex.ru; ORCID 0000-0001-8145-4159;

Горелова Анна Андреевна — младший научный сотрудник направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; ассистент, выполняющий лечебную работу кафедры госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: gorelova_a@yahoo.com; ORCID 0000-0002-7010-7562;

Муравьев Александр Николаевич — кандидат медицинских наук, ученый секретарь, руководитель направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; доцент кафедры хирургических болезней Санкт-Петербургского медико-социального института; 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72, лит. А; e-mail: urolog5@gmail.com; ORCID 0000-0002-6974-5305;

Горелов Андрей Игоревич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением урологии Городской Покровской больницы; 199106, Санкт-Петербург, Большой пр. В.о., д. 85; профессор кафедры урологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: gorelov_a_i@mail.ru; ORCID 0000-0002-2858-5317;

Горбунов Александр Игоревич — младший научный сотрудник направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: alx.urolog@gmail.com; ORCID 0000-0002-0656-4187;

Виноградова Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник (координатор направления «Экспериментальный туберкулез и инновационные технологии») Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: vinogradova@spbniif.ru; ORCID 0000-0002-5234-349X;

Заболотных Наталья Вячеславовна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: zabol-natal@yandex.ru; ORCID 0000-0002-2946-2415;

Орлова Надежда Валерьевна — научный сотрудник направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: nadinbat@gmail.com; ORCID 0000-0002-6572-5956;

Шейхов Магомедсадик Гасанович — аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: sheykhov@mail.ru; ORCID 0000-0002-7072-7825;

Юдинцева Наталия Михайловна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института цитологии Российской академии наук (ИНЦ РАН); 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4; e-mail: yudintceva@mail.ru; ORCID 0000-0002-7357-1571;

Нащекина Юлия Александровна — кандидат биологических наук, научный сотрудник Института цитологии Российской академии наук (ИНЦ РАН); 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4; e-mail: ulychka@mail.ru; ORCID 0000-0002-4371-7445;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; декан медицинского факультета, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: Piotr_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.