

Возможности тканевой инженерии и клеточных технологий в коррекции патологии органов мочевыделительной системы: анализ литературы и собственный опыт

А.Н. Муравьев^{1,2}, Н.В. Орлова¹, А.А. Горелова^{1,3}, А.Н. Ремезова¹,
Т.И. Виноградова¹, Н.М. Юдинцева⁴, Ю.А. Нащекина⁴, П.К. Яблонский^{1,3}

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

²Санкт-Петербургский медико-социальный институт

³Санкт-Петербургский государственный университет

⁴Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург

Tissue engineering and cell technologies: how these can help in correction of urinary system pathologies. Literature review and own experience

A. Muraviev^{1,2}, N. Orlova¹, A. Gorelova^{1,3}, A. Remezova¹, T. Vinogradova¹,
N. Yuditseva⁴, Yu. Nashchyokina⁴, P. Yablonskiy^{1,3}

¹St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

²St. Petersburg Medico-Social Institute

³St. Petersburg State University

⁴Cytology Institute, Russian Academy of Sciences, St Petersburg

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Введение. В статье представлены современные возможности клеточных и тканеинженерных технологий, которые разрабатываются применительно к урологической патологии в экспериментальной и клинической практике. Описан собственный опыт реконструкции мочевого пузыря кролика тканеинженерной конструкцией. Тканевая инженерия является одной из ведущих тенденций в современной науке и подразумевает разработку методов восстановления или замещения поврежденных структур с применением скаффолдов и клеток. Однако, несмотря на огромный объем

публикаций, реконструкция урологических структур освещена довольно скудно. В настоящее время для лечения поврежденных тканей и органов человека все более широкое применение находят биорезорбируемые синтетические полимерные материалы, которые используют в качестве основы для культивирования клеток (Ho M.H. et al., 2006; Shao J. et al., 2012). Зарубежные ученые давно предпринимают успешные попытки создания тканевых аналогов стенки. **Материалы и методы исследования.** 15 кроликам-самцам породы шиншилла выполнена парциальная резекция мочевого пузыря с имплантацией скаффолдов, содержащих

гладкие миоциты с уротелием, фибробласты и мезенхимальные стволовые клетки, а также матрицей без клеток. **Результаты исследования.** В группе животных, получившей скаффолд с меченными мезенхимными стволовыми клетками, в 5 случаях из 6 произошел лизис матрицы и признаков отторжения имплантата не зафиксировано. Через 2,5 мес после операции емкость мочевого пузыря была сравнима с дооперационной. В месте имплантации визуально определялся участок вновь сформированной стенки мочевого пузыря с признаками васкуляризации. Гистологически выявлены начальные стадии репарации и ангиогенеза. При конфокальной микроскопии криосрезом в месте имплантации обнаружены меченые клетки, принимающие участие в формировании структуры, сходной с уротелием. Во всех случаях имплантации бесклеточной матрицей или скаффолдов, содержащих гладкие миоциты с уротелием и фибробластами, произошло отторжение имплантата с разной степенью выраженности воспалительной реакцией и уменьшением емкости мочевого пузыря. **Заключение.** Применение тканеинженерной конструкции, состоящей из композитной матрицы и мезенхимных стволовых клеток кролика, оказалось эффективным для реконструкции небольших дефектов мочевого пузыря. Дальнейшая разработка методик создания многокомпонентного трансплантата с использованием аллогенных клеток может способствовать улучшению результатов лечения таких патологий, при которых получение аутологичного материала не представляется возможным. В настоящее время на базе ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России выполняется исследование по тканеинженерной аугментации мочевого пузыря, вплоть до тотального его замещения (за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20167, <https://rscf.ru/project/22-25-20167/> и гранта Санкт-Петербургского научного фонда в соответствии с соглашением от 14 апреля 2022 г. № 20/2022).

Ключевые слова: мезенхимные стволовые клетки, эффекты мезенхимных стволовых клеток, тканеинженерная конструкция, малый мочевой пузырь

Summary

Introduction. Modern possibilities of cellular and tissue engineering technologies are presented in this publication, that are developed to be applied to urologic pathologies in experimental and clinical practice. Own experience is described in rabbit bladder reconstruction

with tissue engineering construction. Tissue engineering is one of the leading trends in modern science and envisages the development of restoration or replacement techniques for damaged structures with the use of scaffolds and cells. However, in spite of a huge number of publications, urologic structures reconstructions are in minority. Nowadays, to treat damaged human tissues and organs, bioresorbable synthetic polymers are becoming more and more popular, those are used as the basis for cell culture (Ho M.H. et al., 2006; Shao J. et al., 2012). Foreign scientists have been successfully attempting to create tissue wall analogues for a long time. **Materials and methods.** 15 male Chinchilla rabbits underwent partial bladder resection with scaffold grafting containing smooth miocytes with urothelium, fibroblasts and mesenchymal stem cells, as well as acellular matrix. **Results.** In the group of animals that received scaffolded with labelled mesenchymal stem cells, in 5 out of 6 cases, matrix lysis occurred with no signs of graft rejection. After 2.5 months post-op, the capacity of the bladders was comparable with that pre-op. In the implantation site, one could visually see the area of a newly formed bladder wall, with vascularization signs. Histologically, initial stages of reparation and angiogenesis have been identified. Confocal microscopy of cryoslices from the implantation site showed labelled cells taking part in the urothelium-like structure formation. In all cases when acellular matrix or scaffolds with smooth miocytes with urothelium and fibroblasts were implanted, graft rejection took place, with various degrees of inflammation and decrease of bladder capacity. **Conclusion.** The use of tissue engineering construction made of composite matrix and rabbit mesenchymal stem cells was effective for small bladder defects reconstruction. Further development of techniques to create multicomponent graft with allogenic cells may improve the results of treating such pathologies in patients when autogenic material cannot be harvested. A study is under way in St Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology as of now, to study tissue engineered bladder augmentation, up to its total replacement (Russian Scientific Foundation grant no. 22-25-20167, <https://rscf.ru/project/22-25-20167/> and St Petersburg Scientific Foundation grant in accordance with agreement dd. 14th April 2022 no. 20/2022).

Key words: mesenchimal stem cells, mesenchymal stem cells' effects, tissue engineering construction, small bladder

Введение

Впервые МСК были выделены из стромы костного мозга и впоследствии обнаружены и в других органах,

таких как пуповина, плацента, печень и жировая ткань [1]. Вокруг мезенхимных стволовых клеток (МСК) сконцентрировано внимание все большего числа исследователей в области регенеративной медицины.

Эти уникальные мультипотентные клетки способны дифференцироваться в ряд клеточных линий, включая адипоциты, хондроциты, гладкие миоциты, клетки уротелия, эндотелиальные и нервные клетки [2]. В секретоме МСК содержится множество ростовых факторов, цитокинов и хемокинов. Несмотря на пристальное внимание исследователей, механизмы биологических эффектов МСК до сих пор полностью не поняты [3, 4]. По всему миру изучаются иммуномодулирующий и регенеративный потенциалы этих клеток в лечении ауоиммунных патологий, трансплантологии, онкологии, фтизиатрии и пр.

Свойства мезенхимных стволовых клеток и механизмы действия

Мезенхимные стволовые клетки обладают мультипотентностью и могут дифференцироваться в различные клеточные линии. Имеются данные о том, что МСК в культуре могут пролиферировать до 19 удвоенных без потери способности к пролиферации и дифференцировке [5]. Подтверждена способность этих клеток дифференцироваться в адипогенном, остеогенном и хондрогенном направлениях [6–8]. Недавно была также доказана способность МСК дифференцироваться *in vitro* в клетки со свойствами гладких миоцитов, уротелиальных и эндотелиальных клеток [9]. В то же время некоторые исследователи сомневаются в существовании такого многообразия линий дифференцировки [10].

Секрет МСК содержит большое количество биоактивных макромолекул, которые выполняют регуляторную функцию, а также способствуют репаративным процессам в поврежденных тканях [2]. Мезенхимные стволовые клетки обладают выраженными иммунодепрессивными свойствами и оказывают регулирующее действие на иммунную систему. Их антипролиферативное и противовоспалительное действие реализуется различными механизмами. МСК способны ингибировать пролиферацию и функцию основных популяций иммунных клеток, включая Т-клетки, В-клетки и NK-клетки, а также модулировать активность дендритных клеток и индуцировать регуляторные Т-клетки как *in vivo*, так и *in vitro* [11]. МСК продуцируют множество цитокинов, факторов роста и сигнальных молекул, способных подавлять воспалительную реакцию и стимулировать неогенез. Многочисленные исследования показали, что МСК могут подавлять пролиферацию Т-лимфоцитов, индуцированную аллоантигенами, митогенами, антителами анти-CD3, анти-CD28.

Что касается влияния МСК на В-клетки иммунной системы, то следует отметить, что они ингибируют пролиферацию В-клеток, активированных антииммуноглобулиновыми антителами, анти-CD40L-анти-

телами 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 [12]. Основным механизмом 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 [12, 13], в отличие от случая с Т-клетками.

Некоторые исследования показали, что МСК подавляют пролиферацию NK-клеток и продукцию IFN- γ , предположительно, за счет IL-2 либо IL-15, а также частично ингибируют пролиферацию активированных NK-клеток [14]. Важную роль в опосредованном МСК подавлении пролиферации NK-клеток играют такие факторы, как трансформирующий фактор роста (TGF β 1) и простагландин E-2 (PGE-2) [15]. Однако в исследовании G.M. Spaggiari и соавт. было отмечено, что IL-2-активируемые NK-клетки эффективно лизировали аутологичные и аллогенные МСК. Основными рецепторами активации NK-клеток являются NKp30, NKG2D и DNAM-1, причастные к опосредованной NK-клетками цитотоксичности в отношении МСК, что связано с экспрессией на поверхности мезенхимных клеток лигандов для рецепторов ULBPs, PVR и Nectin-2 [16].

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 [17–21]. 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 [22].

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 [23], тогда как иммуносупрессия с помощью цитокин-премированных человеческих МСК осуществляется через

IDO [24]. 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, прошедших стимуляцию 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 [25], 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 [26]. 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

количества 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 значительно повреждения почечной паренхимы [27].

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 [23]. 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 [28, 29]. На мышинной модели повреждения почек, индуцированного введением цисплатина, инъецированные МСК дифференцировались в эпителиальные клетки канальцев [30], наблюдалось увеличение скорости пролиферации почечных канальцев и значительно снижался уровень мочевины в сыворотке. По данным F. TogeI 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 [31].

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) [30]. В литературе имеются данные о положительном влиянии костномозговых МСК при хронических воспалительных процессах [32, 33]. 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: уменьшению 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) С3-компонента комплемента в крови крыс с хроническим пиелонефритом. В результате оказалось, что МСК уменьшают выраженность воспалительной реакции и сглаживают негативные последствия длительно текущего воспаления. 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 [34]. 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 [35]. Иммуномодулирующие эффекты МСК были оценены в клиническом исследовании 8 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 [36]. В последующем многоцентровом клиническом исследовании фазы II по оценке МСК для лечения стероидорезистентной острой РТПХ было проведено лечение 55 пациентов с помощью МСК [37]. 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 [38].

Однако Y. Shi и соавт. обнаружили, что МСК могут продлевать выживаемость мышей с РТПХ [39]. 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 [23]. 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 [40]. Группой ученых из нашего института на модели туберкулеза почек у кроликов изучено распределение меченых МСК в различных тканях и органах. В течение 48 ч после инъекции меченные наночастицами МСК накапливались 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. Таким образом получено представление о перемещении мезенхимных стволовых клеток *in vivo* в организме после заражения туберкулезом [41].

Кроме того, МСК используются в составе тканеинженерных конструкций, в том числе у нас имеется положительный экспериментальный опыт применения их при пластике мочевого пузыря и уретры [42–46].

Материалы и методы исследования

15 кроликам-самцам породы шиншилла выполнена парциальная резекция мочевого пузыря с имплантацией скаффолдов, содержащих гладкие миоциты с уротелием, фибробласты и мезенхимальные стволовые клетки, а также матрицей без клеток.

Результаты исследования

В группе животных, получивших скаффолд с мечеными мезенхимальными стволовыми клетками, в 5 случаях из 6 не зафиксировано признаков отторжения имплантата. Через 2,5 мес после операции емкость мочевого пузыря была сравнима с дооперационной. В месте имплантации визуально определялся участок вновь сформированной стенки мочевого пузыря с признаками васкуляризации. Гистологически выявлены начальные стадии репарации и ангиогенеза. При конфокальной микроскопии криосрезом в месте имплантации обнаружены меченые клетки, принимающие участие в формировании структуры, сходной с уротелием. Во всех случаях имплантации бесклеточной матрицей или скаффолдов, содержащих гладкие миоциты с уротелием и фибробласты, произошло отторжение имплантата с разной степенью выраженности воспалительной реакции и уменьшением емкости мочевого пузыря.

Заключение

Применение тканеинженерной конструкции, состоящей из композитной матрицы и мезенхимных стволовых клеток кролика, оказалось эффективным для реконструкции небольших дефектов мочевого пузыря. Дальнейшая разработка методик создания многокомпонентного трансплантата с использованием аллогенных клеток может способствовать улучшению результатов лечения таких патологий, при которых получение аутологичного материала не представляется возможным. В настоящее время на базе ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России выполняется исследование по тканеинженерной аугментации мочевого пузыря, вплоть до тотального его замещения (за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20167, <https://rscf.ru/project/22-25-20167/> и гранта Санкт-Петербургского научного фонда в соответствии с приглашением от «14» апреля 2022 г. № 20/2022).

Список литературы

1. Лызилов А.Н., Осипов Б.Б., Скуратов А.Г., Призенцов А.А. Стволовые клетки в регенеративной медицине: достижения и перспективы. Проблемы здоровья и экологии 2015; 3: 4–8 [Lyzikov A.N., Osipov B.B., Skuratov A.G., Prizencov A.A. 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., Fontes A.M., Covas D.T., Caplan A.I. 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., Rota C., Montemurro T., Montelatici E., Cicero V.L., Imberti B., Abbate M., Zoja C., Cassis P., Longaretti L., Rebulla P., Introna M., Capelli C., Benigni A., Remuzzi G., Lazzari L. 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. 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., Rumyanцев S.A. Ex vivo mesenchymal stem cell culture technologies for clinical use. Onkogematologiya 2009; (3): 69-76 (In Russ.)].
6. Campagnoli C., Roberts I.A., Kumar S., Bennett P.R., Bellantuono I., Fisk N.M. 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.
7. Gotherstrom C., Ringdén O., Westgren M., Tammik C., Blanc K.L. Immunomodulatory effects of human foetal liver-derived mesenchymal stem cells. Bone marrow transplantation 2003; 32 (3): 265–272. doi: 10.1038/sj.bmt.1704111.
8. Guillot P.V., Gotherstrom C., Chan J., Kurata H., Fisk N.M. 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.
9. 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.
10. Fromiguet 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 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. 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.
 23. 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.
 24. Guan Q. et al. Inducible indoleamine 2, 3-dioxygenase 1 and programmed death ligand 1 expression as the potency marker for mesenchymal stromal cells. *Cytherapy* 2018; 20 (5): 639–649. doi: 10.1016/j.jcyt.2018.02.003.
 25. 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.
 26. Bocker 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.
 27. 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.(SICI)1097-4652(199910)181:1<67:AID-JCP7>3.0.CO;2-C.
 28. Humphreys B.D., Bonventre J.V. Mesenchymal stem cells in acute kidney injury. *Ann. Rev. Med.* 2008; (59): 311–325. doi: 10.1146/annurev.med.59.061506.154239.
 29. Lin F. Renal repair: role of bone marrow stem cells. *Pediatric Nephrology* 2008; 23 (6): 851–861. doi: 10.1007/s00467-007-0634-8.
 30. Morigi M. et al. Mesenchymal stem cells are renotropic, 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.
 31. Tegel 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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 redactor* 2011; 218 (In Russ.)].
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. Muraviov A.N., Vinogradova T.I., Remezova A.N., Ariel B.M., Gorelova A.A., Orlova N.V., Yuditceva N.M., Esmeldiaeva D.S., Dyakova M.E., Dogonadze M.Z. et al. The Use of Mesenchymal Stem Cells in the Complex Treatment of Kidney Tuberculosis (Experimental Study). *Biomedicines* 2022, 10, 3062. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123062>.
 42. 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.)].
 43. 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.)].
 44. Yuditceva 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.
 45. Yuditceva 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.
 46. Yuditceva 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 29.09.2022 г.

Сведения об авторах:

Муравьев Александр Николаевич — кандидат медицинских наук, ученый секретарь, ведущий научный сотрудник 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;

Орлова Надежда Валерьевна — старший 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;

Горелова Анна Андреевна — старший 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;

Ремезова Анна Николаевна — младший научный сотрудник направления «Урология, гинекология и абдоминальная хирургия», аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: urolog-remezovaanna@yandex.ru; ORCID 0000-0001-8145-4159;

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;

Юдинцева Наталия Михайловна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Института цитологии Российской академии наук (ИИЦ 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 (ИИЦ 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; проректор Санкт-Петербургского государственного университета, заведующий кафедрой госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; e-mail: piotr_yablonskii@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.