

УДК 615.361:618.12-002.5

Влияние клеточной терапии мезенхимными клетками стромы костного мозга на процессы репарации при экспериментальном туберкулезном сальпингите

Ф.М. Гусейнова¹, Т.И. Виноградова¹, Н.В. Заболотных¹, Б.М. Ариэль¹,
Д.А. Ниаури^{2,4}, Н.М. Юдинцева³, М.Л. Витовская¹, П.К. Яблонский^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Санкт-Петербургский государственный университет

³ Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург

⁴ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург

The impact of cellular therapy with mesenchymal stem cells of bone marrow on reparation at experimental tuberculous salpingitis

F. Guseinova¹, T. Vinogradova¹, N. Zabolotnykh¹, B. Ariel¹, D. Niaury^{2,4},
N. Yudintceva³, M. Vitovskaya¹, P. Yablonskiy^{1,2}

¹ St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

² St. Petersburg State University

³ Institute of cytology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg

⁴ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg

© Коллектив авторов, 2017 г.

Резюме

Целью данного исследования явилась оценка эффективности использования аллогенных мезенхимных клеток стромы костного мозга (МСК) (5 млн/мл однократно) в сочетании со специфической терапией при экспериментальном туберкулезе женских половых органов у кроликов. Показано, что присоединение МСК к противотуберкулезной терапии снижает степень сенсбилизации и активность специфического воспалительного процесса, предотвращает деформацию ампулярного отдела маточной трубы, способствует восстановлению ее структурно-функциональной целостности, препятствует раннему фиброзированию

и обеспечивает реэпителизацию внутренней выстилки маточной трубы.

Ключевые слова: мезенхимные клетки стромы костного мозга, экспериментальный туберкулезный сальпингит, репарация, избыточное фиброзирование

Summary

The objective of this study was to evaluate the effectiveness of the usage of allogenic mesenchymal stem cells of the bone marrow (MSCs) (5 million/ml once) in combination with the specific therapy for experimental female genital tuberculosis in rabbits. It is shown that the

addition of MSCs to anti-tuberculous therapy reduces the severity of sensibilization and the activity of a specific inflammatory process, prevents the deformation of the ampulla of the fallopian tube, contributes to the restoration of its structural and functional integrity, prevents early

fibrosis and provides re-epitelization of the inner lining of the fallopian tube.

Keywords: mesenchymal stem cells of bone marrow, experimental tuberculous salpingitis, reparation, excess of fibrosis

Введение

Есть все основания полагать, что живейший интерес, проявляемый в мире к стволовым клеткам, является неслучайным. Он вполне оправдывается как в чисто теоретическом (биологическом), так и в сугубо практическом (медицинском) отношении. Найдется сравнительно немного медицинских проблем, покоящихся на столь же солидном биологическом фундаменте. В 60-х гг. XX века в экспериментальных работах А.Я. Фриденштейна [1, 2] было убедительно показано, что в костном мозге, тимусе и селезенке мышей имеются клетки *sui generis*, сохраняющие высокий пролиферативный потенциал и способность к дифференцировке в фибробласты, а также в кость, хрящ и клетки стромы кроветворных органов. Это позволило рассматривать такие клетки в качестве стволовых клеток стромы, поскольку их способность к дифференцировке сохранялась после длительного культивирования *in vitro*. Тем самым получили практическое воплощение гипотезы А.А. Максимова [3] и А.А. Заварзина [4], согласно которым недифференцированные клетки мезенхимы сохраняются в ходе онтогенеза, составляя надежный источник формирования различных клеток соединительной ткани, прежде всего фибробластов, и во взрослом организме.

В настоящее время получила широкое признание и нашла живой отклик концепция А. Каплана [5], закрепившая за мезенхимной стволовой клеткой роль всеобщего предшественника клеток некроветворных тканей мезенхимного генеза. В то же время, согласно рекомендации Международного общества клеточной терапии, популяции плюрипотентных фибробластоподобных клеток называются «мультипотентными мезенхимными клетками стромы» (МСК), тогда как популяции мезенхимных клеток, удовлетворяющие критериям стволовых клеток *sensu strictu*, называются «мезенхимными стволовыми клетками» [6]. Это, по определению, клетки мезенхимного генеза, способные расплываться на стекле в культуре и экспрессирующие специфические поверхностные антигены (CD105(+)/CD90(+)/CD73(+), CD34(-)/CD45(-)/CD11b(-) или CD14(-)/CD19(-) или CD79α(-)/HLA-DR1(-).

Функциональные потенции МСК остаются в настоящее время менее известными, чем их структурные особенности и генез, однако их способность прини-

мать участие в воспалительном процессе не вызывает сомнений. Накоплен опыт их использования для восстановления целостности костной и хрящевой тканей, при иммунодефицитах и различных иммунологических конфликтах, в том числе при аутоиммунной патологии и болезни «трансплантат против хозяина», в невропатологии и при сердечно-сосудистых заболеваниях, при сахарном диабете 1-го типа и др. [7]. Имеется опыт применения МСК и в гинекологической практике. В работе С.В. Nagori и соавт. [8] сообщается о восстановлении пролиферативного потенциала эндометрия после применения аутологичных МСК костно-мозгового происхождения у пациентки с синдромом Ашермана, первичным бесплодием и неэффективностью длительной гормональной терапии.

Есть данные, что МСК могут успешно применяться при лечении больных туберкулезом органов дыхания [9, 10]. Механизм действия МСК мало известен, особенно если речь идет об аллогенных МСК, попадающих в очаг воспаления. С одной стороны, они могут оказывать явный позитивный эффект, усиливая паракринные реакции благодаря продукции биоактивных молекул [5, 7]. С другой стороны, не исключены и иммунологические конфликты того или иного рода, когда собственные МСК повреждаются в той или иной степени и даже погибают [5].

Все это оправдывает проведение дальнейших исследований функциональных способностей МСК в воспалительной реакции, когда, как хорошо известно по классическим трудам А.А. Заварзина, Н.Г. Хлопина, В.Г. Гаршина и многих других петербургских морфологов, эти особенности вскрываются наиболее отчетливо.

Целью настоящей работы явилось изучение терапевтической эффективности клеточного продукта на основе стромальных клеток костного мозга (МСК) и особенностей репарации при его использовании в лечении экспериментального генитального туберкулеза.

Материалы и методы исследования

Опыты поставлены на 26 половозрелых кроликах-самках породы «шиншилла» (ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово», Ленинградская область), животных содержали в условиях сертифици-

цированного вивария ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными «ETS No. 123. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes Strasourg, 18.III. 1986». Под общим обезболиванием препаратом для анестезии золетилом (золезепам + тилетамин, «Вирбак СА», Франция) в дозе 25 мг/кг в сочетании с 2% раствором миорелаксанта рометар (Xylazinum, «Биовет», Чехия) в объеме 1,0 мл после лапаротомии 20 эстрогенизированным животным вводили под серозную оболочку левой маточной трубы суспензию вирулентных микобактерий *M. tuberculosis Erdman* (МБТ), чувствительных к противотуберкулезным препаратам (ПТП), — стандартизированный штамм из коллекции ФГБУ «Научный Центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России»; доза заражения составила 10^7 КОЕ/0,2 мл [11]. С целью профилактики послеоперационных осложнений проводили курс неспецифической антибиотикотерапии цефамезином (20 мг/кг, внутримышечно, 5 дней).

Контроль инфекционного процесса осуществляли комплексно на основании результатов лучевых и лабораторных исследований: компьютерная томография, гистеросальпингография и лапароскопия, Диаскинтест (аллерген туберкулезный рекомбинантный, ДСТ, ЗАО «Генериум», Россия) — внутрикожно в области спины кролика, содержание лейкоцитов и С-реактивного протеина в периферической крови, бактериологическое исследование слизистой оболочки маточных труб.

Модельные животные были разделены на 4 группы: 1-я группа (n=6) — интактные животные; 2-я группа (n=6) — зараженные без последующего лечения (контроль заражения); 3-я группа (n=7) — леченные только ПТП; 4-я группа (n=7) — получавшие ПТП в комплексе с мезенхимными клетками костного мозга. Противотуберкулезную терапию начинали при положительных результатах кожной пробы Диаскинтест (в виде эритемы размером $15,7 \pm 3,5$ мм) через 1 мес от момента заражения с использованием изониазида (ОАО «Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко», Россия, внутримышечно, 10 мг/кг), рифампицина («Маклеодз Фармсьютикалз ЛТД», Индия, внутривентрикулярно, 10 мг/кг), этамбутола («Люпин ЛТД», Индия, внутривентрикулярно, 20 мг/кг) и перхлората тиауреидоиминометилпиридиния перхлорат, ОАО «Фармасинтез», Россия, внутривентрикулярно, 15 мг/кг). Клетки костного мозга получали из гребня подвздошной кости половозрелого здорового кролика, выделение и культивирование МСК проводили по стандартной методике [12], иммунофенотипирование клеток третьего пассажа — с помощью моноклональных

антител Abscam (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. Аллогенные МСК, окрашенные прижизненно PKH-26 (1kit Lot 122k0428 PKH26 RED- Fluorescent-cell linker mini kit, Sigma-Aldrich, США) по стандартной методике, в концентрации 5 млн/мл трансплантировали однократно под серозную оболочку левого маточного рога через 2 мес от начала химиотерапии (см. рис. 2, а).

Животных выводили из опыта через 4 мес от начала комплексной этиотропной терапии путем введения в латеральную вену уха препарата для анестезии золетила в дозе, в 5 раз превышающей терапевтическую. Меченые МСК в маточной трубе определяли в криосрезах ткани (15–20 мкм), ядра клеток дополнительно окрашивали DAPI (4,6-диамидино-2-фенилиндол дигидрохлорид, Sigma-Aldrich, США). В качестве заключающей среды использовали Mountingmedium (Pharmacia Biotech, Швеция). Идентификацию окрашенных клеток проводили с помощью конфокального микроскопа Leica TCS SL (Zeiss, Германия) с использованием аргонового лазера (при длине волны 405 нм выявляли ядра; при длине волны 488 нм — PKH-26).

Для гистологического исследования оставшуюся часть маточной трубы фиксировали в 10% растворе формалина, заливали в парафин, окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Цилю–Нильсену. Для статистической обработки полученных данных использовали традиционные параметрические методы (вычисление средних арифметических, стандартных ошибок и достоверности различий при $p < 0,05$).

Результаты исследования

Данные обследования инфицированных нелеченных кроликов показали развитие у них тяжелого туберкулезного пансальпингита с облитерацией просвета маточных труб на всем протяжении.

По данным эндоскопического мониторинга брюшной полости нелеченных кроликов (контроль заражения) через 60 дней после заражения, на фоне отсутствия специфических изменений в легких по результатам компьютерной томографии, в области инфицированного маточного рога выявлена отечность, выраженная гиперемия и расширение ампулярного отдела маточной трубы. Специфический характер изменений подтвердили посевы гомогенатов слизистой оболочки, в которых отмечен рост МБТ, и данные внутрикожного Диаскинтеста (ДСТ, рис. 1),

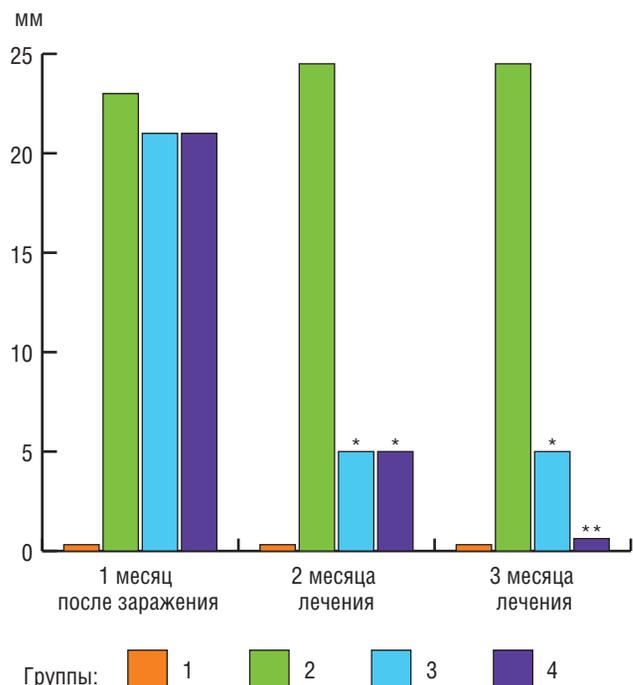
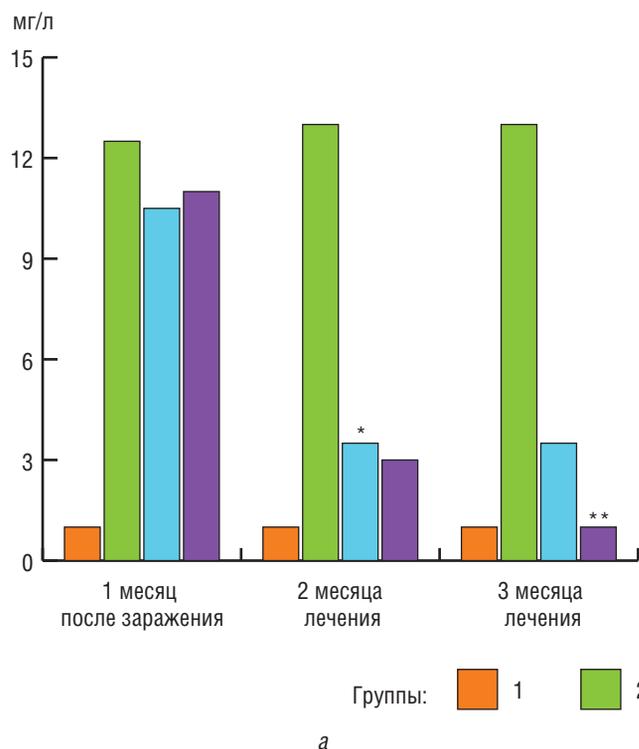


Рис. 1. Средний размер эритроцита (мм) в ответ на введение Диаскин-теста кроликам на разных сроках наблюдения

* Достоверность различий по отношению к контролю заражения ($p < 0,05$); ** достоверность различий между группами лечения ($p < 0,05$)



регистрирующего наличие сенсibilизации уже с 30-го дня после заражения. Об активности воспалительного процесса с этого же срока свидетельствовали и результаты определения уровня С-реактивного белка и содержания лейкоцитов в периферической крови (рис. 2).

При лапароскопической ревизии брюшной полости кроликов группы контроля заражения через 3 мес после инфицирования визуализировались плотные, хорошо васкуляризованные спайки, нарушающие анатомию малого таза. Маточные трубы были отечными, спаенными в единый конгломерат, деформированными, с образованием в 50% случаев сактосальпинксов. При гистеросальпингографии отмечена облитерация маточных труб и полная задержка выхода контрастного вещества в брюшную полость, что свидетельствует о непроходимости как инфицированной, так и коллатеральной маточных труб.

Под влиянием противотуберкулезной терапии показатели активности специфической инфекции существенно снизились. Через 2 мес лечения (соответственно 3 мес после заражения) у леченных ПТП кроликов не определялись МБТ в посевах гомогенатов слизистой оболочки маточных труб,

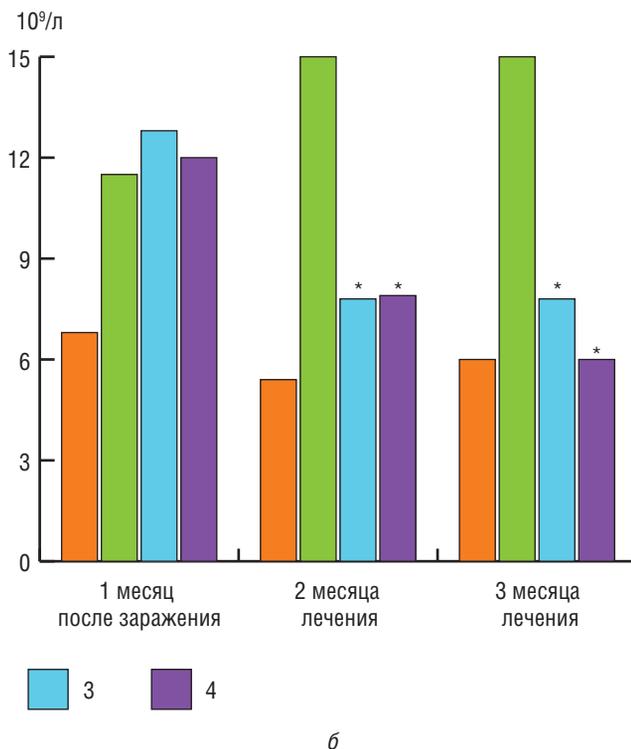


Рис. 2. Содержание С-реактивного белка (а) и лейкоцитов (б) в периферической крови экспериментальных животных на разных сроках наблюдения

* Достоверность различий по отношению к контролю заражения ($p < 0,05$); ** достоверность различий между группами лечения

достоверно уменьшился средний размер эритем в ДСТ (см. рис. 1), содержание С-реактивного белка (см. рис. 2, а) и лейкоцитов (см. рис. 2, б) в периферической крови.

Присоединение МСК обеспечило через 1 мес после проведения клеточной терапии (3 мес лечения соответственно) отрицательный результат ДСТ и значимое снижение уровня С-реактивного белка (см. рис. 1, рис. 2, а).

ПТП повлияла и на степень альтерации маточных труб. Уменьшилась отечность коллатеральной трубы, обе трубы лучше контурировались, в то время как их деформация и деформация брюшной стенки сохранялась. Спайки, хотя и множественные, были рыхлыми, узкими, задержка выхода контрастного вещества в брюшную полость при гистеросальпингографии — частичной. Образование сактосальпинксов в левых маточных трубах отмечено у 25% животных.

Сочетание специфической терапии с введением МСК привело у реципиентов клеточного продукта к дальнейшему уменьшению активности воспалительного процесса уже и в области инфицированной маточной трубы. Выявленные спайки были единичными, рыхлыми, узкими и не вызывали деформации передней брюшной стенки и маточных труб. При этом отмечено сохранение объема и рельефа ампулярного отдела маточной трубы без признаков инфильтрации, не обнаружено признаков организации фибрина.

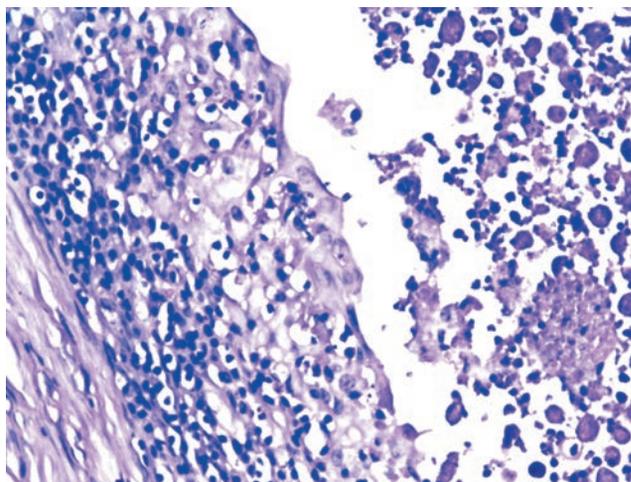
Через 5 мес после заражения микроскопическое исследование стенки зараженной трубы инфицированных нелеченных кроликов выявило тяжелые некробиотические изменения, максимально выраженные в эпителии. Весь эпителиальный пласт разрыхлялся, отмечалось образование мелких язвенных дефектов и эрозий, в дне которых определялись ядерный детрит и распадающиеся лейкоциты, эпителиоциты резко увеличивались в размерах и округлялись, цитоплазма их просветлялась и вакуолизировалась, а ядра уплощались и оттеснялись к периферии, под клеточную оболочку (рис. 3, а). Собственная пластинка слизистой оболочки была утолщена, полнокровна, разрыхлена и густо инфильтрирована вакуолизированными макрофагами, лимфоцитами, единичными псевдоэозинофильными лейкоцитами и немногочисленными фибробластами, плохо различимыми в окружающей клеточной массе. Обнаруживалась типичная гранулематозная реакция: казеозно-некротические очаги с ландкартообразными контурами, окруженные эпителиоидно-клеточным валом, скоплениями фибробластов, лимфоидных элементов и единичными клетками Лангханса. В просвете трубы — обильные некротические массы из распавшихся эпителиальных клеток, нейтрофи-

лов, макрофагов и ядерного детрита, в котором при окраске по Цилю–Нильсену выявлялось большое количество неравномерно расположенных микобактерий (рис. 3, б).

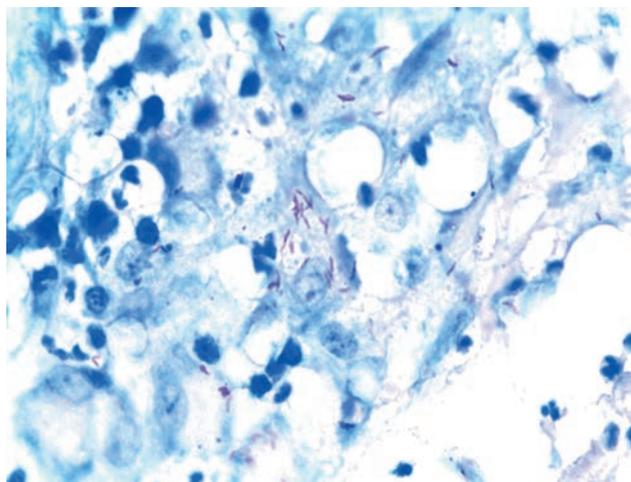
У кроликов, леченных только ПТП, наблюдалось отчетливое уменьшение признаков воспалительной реакции и некробиотических изменений. Не выявлено некробиотических изменений эпителиального пласта, гранулематозной реакции и микобактерий. Отсутствие некротических масс в просвете трубы свидетельствует о восстановлении ее перистальтики и эвакуаторной способности. В то же время во всех слоях стенки трубы выявлены признаки избыточного фиброзирования. В слизистой оболочке отмечалось формирование довольно грубых мало разветвленных сосочковых структур с фиброзированной стромой и сохраненной, хотя разрыхленной и часто истонченной эпителиальной выстилкой. Последняя состояла из уплощенных эпителиоцитов, среди которых определялись реснитчатые (в небольшом количестве) и фестончатые секреторные клетки цилиндрической формы, многочисленные лимфоидные элементы. Собственная пластинка была утолщенной с разросшимися своеобразными крупными многоотростчатыми клетками со светлой однородной цитоплазмой и средних размеров ядрами овальной формы, порою соединяющихся своими отростками в своеобразный синцитий, идентифицированными как миофибробласты (рис. 3, в). Определялись тяжи клеток, напоминавших зрелые фиброциты и ориентированных вдоль пучков новообразованных коллагеновых волокон разной толщины. Обнаружен аморфный неклеточный матрикс, окрашенный амфобильно (с легким преобладанием базофилии), с единичными атрофичными железами и мелкими сосудами с утолщенной гомогенизированной стенкой, что характерно для грануляционной ткани (рис. 3, г). Клеточные скопления и волокнистые структуры ориентировались местами хаотично, местами циркулярными тяжами, идущими параллельно мышечным волокнам внутреннего слоя.

Клеточная терапия МСК значительно изменила характер фиброзных изменений в маточной трубе. Конфокальная микроскопия криосрезов показала инкорпорацию маркированных МСК в различные слои стенки маточной трубы в конце эксперимента (через 2 мес после трансплантации, рис. 4, б, в).

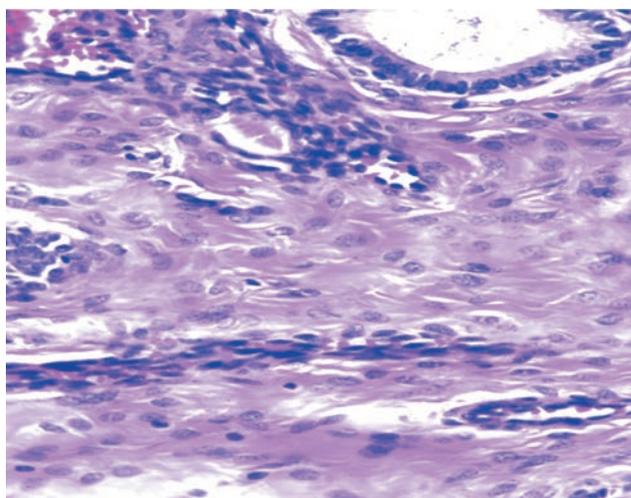
В слизистой оболочке маточной трубы кроликов после трансплантации МСК практически не отмечалось избыточной складчатости. Ее складки большей частью были тонко ветвящимися и лишь в некоторых местах такими же сросшимися, как у кроликов, леченных только ПТП. Эпителий располагался на тонкофибрилярной основе и был представлен се-



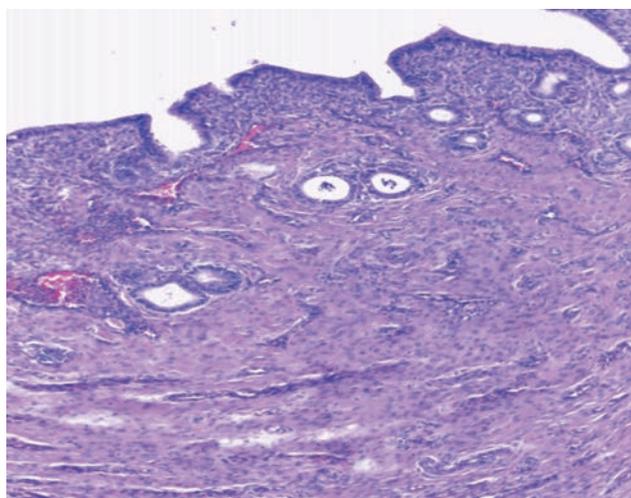
а



б



в



г

Рис. 3. Стенки маточной трубы через 5 мес после заражения: *а* — тяжелые некробиотические изменения у нелеченного зараженного животного, максимально выраженные в эпителии, окраска гематоксилином и эозином, $\times 450$; *б* — большое количество микобактерий в некротических массах в просвете трубы нелеченного животного, окраска по Цилю–Нильсену, $\times 1100$; *в* — разрастание миофибробластов в собственной пластинке слизистой оболочки кролика через 4 мес терапии, окраска гематоксилином и эозином, $\times 450$; *г* — тяжи клеток типа фиброцитов и аморфный неклеточный матрикс, окрашенный амфифильно, в мышечной и серозной оболочке трубы через 4 мес терапии ПТП, окраска гематоксилином и эозином, $\times 280$

креторными и реснитчатыми клетками с явным преобладанием последних. В собственной пластинке подслизистой оболочки определялись тонкие, рыхло расположенные коллагеновые волокна и нежнобазофильный бесклеточный матрикс, на фоне которого выделялись фибробласты и немногочисленные миофибробласты, в этом случае почти не отличимые друг от друга по цитологическим нюансам. Между коллагеновыми волокнами и неклеточным матриксом были видны концевые отделы желез в виде правильно сформированных округлых железистоподобных образований, состоящих из секреторных и

реснитчатых клеток без каких-либо дистрофических и атрофических признаков (рис. 4, *з*). Определялись типичные элементы созревающей неспецифической грануляционной ткани в виде мелких новообразованных сосудов с утолщенной стенкой, сочным эндотелием и адвентициальными клетками.

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.

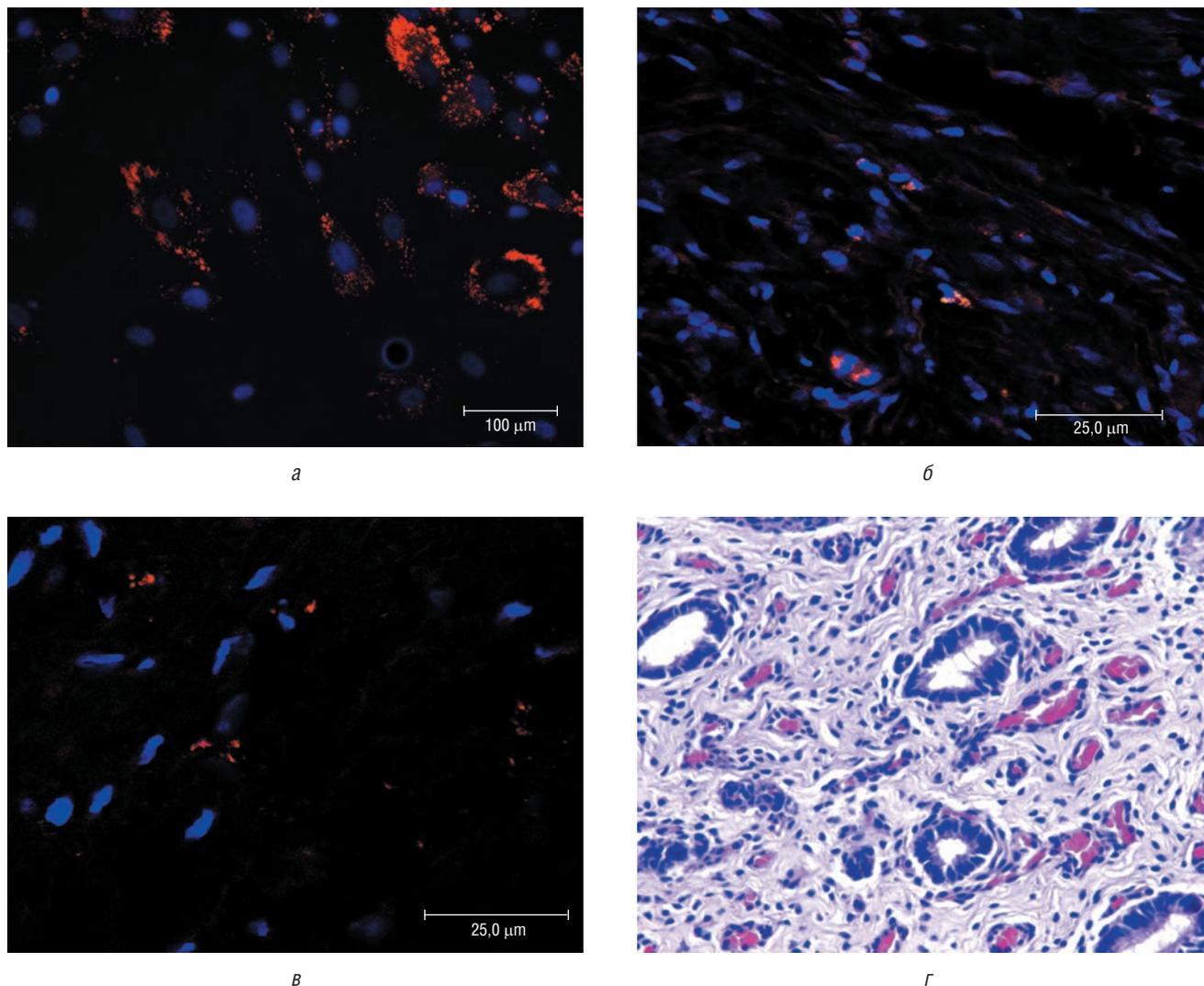


Рис. 4. Стенки маточной трубы самки кролика с туберкулезом половых органов, леченной МСК на фоне противотуберкулезной терапии: *а-в* — конфокальная микроскопия (ядра синего цвета), $\times 40$; *г* — окраска гематоксилином и эозином, $\times 450$; *а* — МСК в монослое *in vitro* окраска PKH-26 (Scalebar: 100 μm); *б, в* — МСК в криосрезах маточной трубы (Scalebar: 25 μm); *г* — единичные железистоподобные образования в серозной оболочке, состоящие из секреторных и реснитчатых клеток

Обсуждение результатов

Поиск путей восстановления проходимости маточных труб и необратимого повреждения эндометрия, развивающихся как исход туберкулеза женских половых органов в 97% клинических наблюдений, является важнейшей задачей терапии последнего, поскольку генитальный туберкулез является важным этиологическим фактором бесплодия у женщин репродуктивного возраста [13, 14]. После проведения противотуберкулезной терапии восстановление фертильности отмечается чрезвычайно редко, менее чем в 5% случаев, результат не обеспечивает даже экстракорпоральное оплодотворение [13].

В нашей работе продемонстрировано, что тяжелый экспериментальный туберкулезный пансальпингит, развивающийся при введении кроликам МБТ в стенку маточной трубы, приводит по данным эндоскопической и гистопатологической оценки к развитию полной непроходимости маточных труб, лишь частично восстановленной после длительного (4 мес) курса противотуберкулезных препаратов.

Под влиянием противотуберкулезной терапии отмечено также снижение активности специфического воспаления, абациллирование, активация репаративной реакции, но параллельно и появление признаков 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. Эти процессы, вероятнее всего, и лежат в основе развития непроходимости маточных труб, характерной для обратного развития туберкулеза женских половых органов, леченного только противотуберкулезными препаратами [14].

Трансплантация МСК после двухмесячного курса противотуберкулезной терапии существенно снизила активность специфического воспалительного процесса по макроскопическим, клинико-лабораторным и морфотипическим признакам, предотвратила развитие раннего фиброобразования и обеспечила реэпителизацию внутренней выстилки маточной трубы, в результате чего в этой группе не отмечено деформации ампулярного отдела маточных труб и сохранена их эвакуаторная функция.

При этом 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 (см. рис. 2, б, в) свечения красного (мембрана МСК, меченная PKH-26) и синего (ядра, меченные красителем DAPI) цвета.

Действие 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 нейтрофилами очага воспаления, и угнетать продукцию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 и TNF- α [15, 16].

В то же время благоприятное течение восстановления структурной целостности маточных труб, полученное нами при клеточной терапии, может быть обусловлено широко исследуемой в настоящее время способностью МСК ускорять процессы репарации и регенерации тканей. По данным литературы, МСК мультипотентны, обладают способностью мигриро-

вать к месту повреждения, закрепляться, дифференцироваться и осуществлять функцию замещенных клеток, стимулируют факторы роста [17, 18]. Установлена дивергентная дифференцировка МСК, которая происходит в направлении остеобластов, адипоцитов и нефагоцитирующих ретикулярных клеток [19], а также регулирующее влияние МСК на дифференцировку эндотелиальных клеток, остеокластов и макрофагов [17]. Отмеченное в нашем исследовании снижение активности воспалительного процесса и предотвращение развития раннего фиброобразования при введении МСК на стадии обратного развития экспериментального туберкулеза половых органов 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.

Таким образом, клеточная терапия, основанная на трансплантации в пораженный орган мезенхимных клеток стромы костного мозга для стимуляции восстановительных процессов, определяет репаративный потенциал МСК для терапевтического использования и открывает широкие перспективы для их применения в клинической практике.

Выводы

1. Присоединение клеточного продукта на основе мезенхимных клеток стромы костного мозга к противотуберкулезной терапии тяжелого туберкулезного пансальпингита у кроликов снижает степень сенсibilизации и активность специфического воспалительного процесса, предотвращает деформацию ампулярного отдела маточной трубы, способствует восстановлению ее структурно-функциональной целостности.
2. Клеточная терапия МСК при использовании на стадии обратного развития экспериментального туберкулеза женских половых органов у кроликов препятствует раннему фиброобразованию и обеспечивает реэпителизацию внутренней выстилки маточной трубы.

Работа выполнена в рамках Государственной работы «Экспериментальные разработки» Государственного задания Минздрава России на 2015–2017 гг.

Список литературы

1. *Friedenstein A.J., Gorskaja J.F., Kulagina N.N.* Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs // *Exp. Hematol.* 1976. Sep. 4 (5). P. 267–274.
2. *Friedenstein A.J., Piatetzky-Shapiro I.I., Petrakova K.V.* Osteogenesis in transplants of bone marrow cells // *J. Embryol. Exp. Morphol.* 1966. Vol. 16 (3). P. 381–390.
3. *Maximow A.* Bindegewebe und blutbildende Gewebe // *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Men-*

- schen. 1927. Vol. 2/1. P. 232–583. doi: 10.1007/978-3-642-66441-0.
4. *Здродовский П.Ф.* Проблемы инфекции, иммунитета и аллергии. М.: Медгиз, 1963. 467 с. *Zdrodovskij P.F.* Problemy infekcii, immuniteta i allergii. Moscow: Medgiz, 1963. 467 p.
 5. *Caplan A.* Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine // *J. Cell. Physiol.* 2007. Vol. 213, N 2. P. 341–347. doi: 10.1002/jcp.21200.
 6. *Dominici M., Le Blanc K., Mueller I. et al.* Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement // *Cytotherapy.* 2006. Vol. 8(4). P. 315–317. doi: 10.1080/14653240600855905.
 7. *Паюшина О.В.* Мезенхимные стромальные клетки из эмбриональных и дефинитивных источников: фенотипические и функциональные особенности: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2015. *Pajushina O.V.* Mezenhimnye stromal'nye kletki iz jembrional'nyh i definitivnyh istochnikov: fenotipicheskie i funkcional'nye osobennosti: avtoref. dis.... d-ra biol. nauk. Moscow, 2015.
 8. *Nagori C.B., Panchal S.Y., Patel H.* Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by conception by in vitro fertilization in a patient of severe Asherman's syndrome // *J. Hum Reprod Sci.* 2011. Jan. 4(1). P. 43–48. doi: 10.4103/0974-1208.82360.
 9. *Parida S.K., Madansein R., Singh N. et al.* Cellular therapy in tuberculosis // *Int. J. Infect Dis.* 2015. Vol. 32. P. 32–38. doi: 10.1016/j.ijid.2015.01.016
 10. *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 (2). P. 108–122. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70234-0.
 11. *Гусейнова Ф.М., Ниаури Д.А., Виноградова Т.И. и др.* Патент РФ на изобретение № 2600926/ 27.10.16. Бюл. № 30. Способ моделирования туберкулеза женских половых органов. Доступно по http://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet? *Guseynova F.M., Niauri D.A., Vinogradova T.I. et al.* Patent RF na izobretenie № 2600926/ 27.10.16. Bjul. N 30. Sposob modelirovanija tuberkuleza zhenskih polovyh organov. http://www1.fips.ru/fips_servl/fips_servlet?
 12. *Сахенберг Е.И., Николаенко Н.С., Пинаев Г.Н.* Исследование распластывания 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. *Sahenberg E.I., Nikolaenko N.S., Pinaev G.N.* Issledovanie rasplastyvaniya i organizacii aktinovogo citoskeleta stromal'nyh kletok kostnogo mozga i kletok hrjashha pri ih razdel'nom i sovmestnom kul'tivirovanii na raznyh belkah vnekletochnoho matriksa // *Citologija.* 2014. T. 56, N 10. S. 708–716.
 13. *Ishrat S., Fatima P.* Genital tuberculosis in the infertile women — an update // *Mymensingh Med. J.* 2015. Vol. 24 (1). P. 215–220.
 14. *Sharma J.B.* Current diagnosis and management of female genital tuberculosis // *J. Obstet. Gynaecol. India.* 2015. Vol. 65 (6). P. 362–371. doi: 10.1007/s13224-015-0780-z.
 15. *Bao X.J., Liu F.Y., Lu S. et al.* Transplantation of Flk-1+ human bone marrow-derived mesenchymal stem cells promotes behavioral recovery and anti-inflammatory and angiogenesis effects in an intracerebral hemorrhage rat model // *Int. J. Mol. Med.* 2013. Vol. 31 (5). P. 1087–1096. doi: 10.3892/ijmm.2013.1290.
 16. *Hegyí 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(21). P. 2600–2612. doi: 10.1089/scd.2014.0088.
 17. *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.
 18. *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. С. 50–52. *Orlova N.V., Murav'ev A.N., Vinogradova T.I. et al.* Jeksperimental'naja rekonstrukcija mochevogo puzyrja krolika s ispol'zovaniem allogennyh kletok razlichnogo tkanevogo proishozhdenija // *Medicinskij al'jans.* 2016. N 1. S. 50–52.
 19. *Tamadon A., Mehrabani D., Zarezadeh Y. et al.* Caprine Endometrial Mesenchymal Stromal Stem Cell: Multilineage Potential, Characterization, and Growth Kinetics in Breeding and Anestrous Stages // *Vet. Med. Int.* 2017 (2017). Article ID 5052801. 7 p. doi: 10.1155/2017/5052801.

Поступила в редакцию 31.03.2017 г.

Сведения об авторах:

Гусейнова Фаина Махмудовна — врач-гинеколог отделения для больных урогенитальным туберкулезом № 9 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: fainochka09@mail.ru;

Виноградова Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: vinogradova@spbniif.ru;

Заболотных Наталия 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;

Ариэль Борис Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, научный консультант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: arielboris@rambler.ru;

Ниаури Дарико Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; отделение оперативной гинекологии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; e-mail: d.niauri@mail.ru;

Юдинцева Наталия Михайловна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биологии клетки в культуре отдела клеточных культур Института цитологии РАН; 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., д. 4; e-mail: yudintceva@mail.ru;

Витовская Мария Львовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: mariavit72@mail.ru;

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 Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а; e-mail: glhirurgb2@mail.ru.

ADVANCED TRADING
ЭДВАНСД ТРЕЙДИНГ

ФТИЗАМАКС

МАКРОЗИД
ЕКОКС
МАКОКС
ФОРКОКС
ЭТОМИД
ПРОТОМИД
КАПОЦИН
КОКСЕРИН
ТЕРИЗИДОН-МАК
МАК-ПАС
ОФЛОМАК
МАКЛЕВО

ТУБОСАН

www.atcl.ru

на правах некоммерческой рекламы