



## Клеточная терапия аутологичными мезенхимальными стромальными клетками у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких

В. В. СОЛОДОВНИКОВА<sup>1</sup>, А. Е. СКРЯГИН<sup>2</sup>, Я. И. ИСАЙКИНА<sup>3</sup>, Д. А. КЛИМУК<sup>1</sup>, Г. Л. ГУРЕВИЧ<sup>1</sup>,  
Е. М. СКРЯГИНА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь

<sup>2</sup> УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

<sup>3</sup> ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск, Беларусь

РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка эффективности применения аутологичных мезенхимальных стромальных клеток (МСК) у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом (ЛУ-ТБ) легких.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 120 пациентов в возрасте от 18 до 61 года с ЛУ-ТБ, находившихся на лечении в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» с 2009 по 2018 гг. На фоне противотуберкулезного лечения пациентам (60 чел.) основной группы (ОГ) проводился забор костного мозга, а затем внутривенное введение аутологичных МСК.

**Результаты.** Средняя доза вводимых клеток составила  $1 \times 10^6$  на кг массы тела пациента. Средняя длительность культивации МСК была 35 дней. Эффективность лечения в ОГ составила 90% в сравнении с 71% в контрольной группе (КГ). У всех пациентов, успешно излечившихся от туберкулеза (ТБ) с применением аутологичных МСК, рецидивов ТБ в течение 5 лет наблюдения не было. В контрольной группе было зарегистрировано 8 (19%) случаев рецидива. В ОГ по сравнению с КГ показатели по закрытию полостей распада и отсутствию рецидива статистически значимо лучше.

**Заключение.** Применение аутологичных МСК у пациентов с ЛУ-ТБ показало высокую эффективность.

**Ключевые слова:** лекарственно-устойчивый туберкулез легких, мезенхимальные стромальные клетки, эффективность лечения.

**Для цитирования:** Солодовникова В. В., Скрягин А. Е., Исайкина Я. И., Климук Д. А., Гуревич Г. Л., Скрягина Е. М. Клеточная терапия аутологичными мезенхимальными стромальными клетками у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 74–80. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-74-80>

## Cellular Therapy with Autologous Mesenchymal Stromal Cells in Patients with Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis

V.V. SOLODOVNIKOVA<sup>1</sup>, A.E. SKRYAGIN<sup>2</sup>, YA.I. ISAYKINA<sup>3</sup>, D.A. KLIMUK<sup>1</sup>, G.L. GUREVICH<sup>1</sup>,  
E.M. SKRYAGINA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>3</sup> Republican Scientific and Practical Center of Children's Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

ABSTRACT

**The objective:** to evaluate the effectiveness of treatment with autologous mesenchymal stromal cells (MSCs) in patients with drug resistant pulmonary tuberculosis (DR TB).

**Subjects and Methods.** 120 patients with drug resistant tuberculosis aged 18 to 61 years old were enrolled in the study. They all were treated at the Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology from 2009 to 2018. Against the background of anti-tuberculosis treatment, patients (60 people) from Main Group (MG) underwent bone marrow sampling and then intravenous administration of autologous MSCs.

**Results.** The average dose of administered cells was  $1 \times 10^6$  per kg of the patient body weight. The average duration of MSC cultivation made 35 days. Treatment effectiveness in MG made 90% versus 71% in Control Group (CG). All patients who were successfully cured of tuberculosis (TB) using autologous MSCs had no tuberculosis relapses during 5 years of follow-up. In Control Group, 8 (19%) cases of relapse were reported. In Main Group versus Comparison Group, the rates indicating healing of cavities and absence of relapse are statistically significantly better.

**Conclusion.** The use of autologous MSCs in patients with drug resistant tuberculosis has shown its high effectiveness.

**Key words:** drug-resistant pulmonary tuberculosis, mesenchymal stromal cells, treatment effectiveness.

**For citation:** Solodovnikova V.V., Skryagin A.E., Isaykina Ya.I., Klimuk D.A., Gurevich G.L., Skryagina E.M. Cellular therapy with autologous mesenchymal stromal cells in patients with drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 6, pp. 74–80. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-74-80>

*Для корреспонденции:*  
Солодовникова Варвара Валерьевна  
E-mail: varvaras@tut.by

*Correspondence:*  
Varvara V. Solodovnikova  
Email: varvaras@tut.by

## Введение

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2021 г. в мире заболело туберкулезом 10,6 млн человек [4]. Учитывая высокий уровень лекарственной устойчивости возбудителя, имеются данные, что лишь около 48% пациентов успешно заканчивают курс противотуберкулезной терапии [7]. В Республике Беларусь, по данным 2022 г., доля туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) составляла 35,5% от всех впервые выявленных случаев. В деятельности по контролю за ТБ имеется определенный прогресс – в 2018 г. ВОЗ рекомендовала полностью пероральную терапию лекарственно-устойчивого туберкулеза, накоплены данные об эффективности коротких схем лечения латентного ТБ, проводятся изыскания в области разработки вакцин [3]. Однако для эффективного достижения целей глобальной стратегии по преодолению ТБ новых схем лечения на сегодняшний день недостаточно.

Кроме использования новых противотуберкулезных лекарственных препаратов (ПТЛП) у пациентов с МЛУ-ТБ, продолжаются поиски иных методов воздействия на иммунологические и регенеративные процессы организма. Одним из перспективных путей является применение клеточной терапии МСК, в результате которой восстанавливается популяция стромальных клеток в различных органах, в том числе и в легких [5]. МСК являются источником цитокинов и факторов роста, которые участвуют в регуляции иммунного ответа, а также в регенерации поврежденной ткани легкого [9].

По данным литературы, МСК обладают рядом свойств:

- прямой антимикробной активностью, которая проявляется через секрецию человеческого антимикробного пептида кателицидина hCAP-18/LL-37 [8]. Также противомикробная активность реализуется за счет фермента, катаболизирующего триптофан-индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO) [2]. МСК генерируют многочисленные прямые и не прямые иммунологически опосредованные антимикробные факторы, которые в совокупности помогают устранить хронические бактериальные инфекции при терапевтическом введении клеток [6];
- МСК секретируют антифибротические и антиапоптотические факторы, которые потенциально могут восстанавливать поврежденные ткани [6]. Также МСК секретируют множество цитокинов

и факторов роста, обладающих как паракриной, так и аутокринной активностью. Они подавляют локальную иммунную систему, ингибируют фиброз (образование рубцов) и апоптоз, усиливают ангиогенез, стимулируют митоз и дифференцировку внутренних репаративных или стволовых клеток [1].

Применение аутологичных МСК для различных клинических целей показало клиническую безопасность продукта для пациентов. Есть данные об успешном использовании МСК при МЛУ-ТБ [10].

## Цель исследования

Оценить эффективность применения аутологичных МСК у пациентов с МЛУ-ТБ.

## Материалы и методы

В когортное исследование было включено 120 пациентов с ТБ, находившихся на лечении в РНПЦ ПиФ с 2009 по 2018 гг. Критерием включения являлось наличие у пациента МЛУ-ТБ. Критериями исключения являлись: тяжелые острые и хронические сопутствующие заболевания; аутоиммунные и аллергические заболевания в фазе обострения; беременность; лактация; злоупотребление алкоголем или психоактивными веществами. Лечение назначалось Республиканским консилиумом по лечению МЛУ-ТБ на основе модели лекарственной чувствительности возбудителя. Противотуберкулезное лечение пациенты получали в соответствии с актуальным на тот момент клиническим протоколом и рекомендациями ВОЗ. Перед участием в исследовании пациенты подписывали информированное согласие.

Лечение пациентов с МЛУ-ТБ состояло из интенсивной фазы продолжительностью 6-8 месяцев и фазы продолжения лечения – 12-14 месяцев. Пациенты были госпитализированы в РНПЦ ПиФ на срок не менее четырех месяцев во время интенсивной фазы лечения. После завершения интенсивной фазы лечения пациентов выписывали на амбулаторный этап по месту жительства. Всем пациентам проводилось тестирование на ВИЧ-инфекцию.

Ответ на лечение оценивался ежемесячно путем проведения микроскопии мокроты, посева мокроты на плотные питательные среды и клинического

обследования. Рентгенография органов грудной клетки (ОГК) выполнялась каждые три месяца во время интенсивной фазы и каждые шесть месяцев во время фазы продолжения. Анализы крови проводились ежемесячно для диагностики нежелательных явлений (НЯ) на препараты, включая электролитные нарушения, анемию, тромбоцитопению, лейкопению, нарушения функций печени и почек.

Все пациенты были разделены на две группы по 60 пациентов в каждой: основная (ОГ) и контрольная (КГ).

В связи с тем, что применение новых ПТЛП (бедаквилина и деламаида) началось в республике в 2015-2016 гг., доля пациентов, получавших их, составила всего 22% в ОГ и 18% в КГ.

Пациентам ОГ (60 чел.) на фоне противотуберкулезного лечения проводился забор костного мозга, а затем внутривенное введение аутологичных МСК. Из них 10 пациентам с ТБ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) введение аутологичных МСК проводили дважды. Пациентам КГ (60 чел.) проводилась только противотуберкулезная терапия, введение МСК не применялось. Пациенты из ОГ и КГ были сопоставимы по социальным и клиническим характеристикам (табл 1).

На материале из образцов мокроты проводились следующие исследования: микроскопия; молекулярно-генетические исследования (GeneXpert MTB/RIF, LPA); посевы на плотные и жидкие питательные среды для определения МБТ и модели лекарственной чувствительности к препаратам первого и второго ряда. Статистическая обработ-

ка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 6 и включала методы описательной статистики. Достоверность различий между независимыми группами оценивали с помощью метода непараметрического анализа (критерия хи-квадрат).

### Получение МСК

Аутологичные МСК получали из костного мозга пациентов с ЛУ-ТБ. Взятие костного мозга в объеме 60-80 мл проводили посредством костномозговой пункции под местной анестезией. Мононуклеарные клетки выделяли на Гистопаке плотностью 1,077; дважды отмывали в 0,9% растворе NaCl. Затем ресуспендировали в IMDM с 10% ЭТС и переносили в концентрации 2-3 x10<sup>6</sup>/мл во флакон объемом 175 см<sup>2</sup>. Клетки инкубировали при 37°C в 5% CO<sub>2</sub>. При 80-90% покрытия поверхности флакона прикрепленными клетками их дезаггезировали при помощи 0,25% трипсин-ЭДТА. Полученную первичную культуру МСК пересаживали в новые флаконы 175 см<sup>2</sup> (1-ый пассаж) и культивировали при разных условиях: в первом случае полная культуральная среда состояла из IMDM с 10% ЭТС; во втором случае полная культуральная среда состояла из IMDM с добавлением 5% лизата тромбоцитов и гепарина. МСК экспансировали на протяжении 2-3 пассажей для получения эффективного количества МСК с клеточностью не менее 1x10<sup>6</sup>/кг массы тела пациента. Клетки дважды отмывали в NaCl, концентрировали и переносили в шприц в 0,9% растворе NaCl в объеме 20 мл для введения пациенту. Аутологичные МСК были иден-

**Таблица 1. Исходные демографические и клинические характеристики пациентов ОГ и КГ**

Table 1. Initial demographic and clinical characteristics of patients from Main Group and Comparison Group

#### А. Демографические характеристики

##### A. Demographic characteristics

Характеристики		ОГ абс (%); 95% ДИ	КГ абс (%); 95% ДИ
Средний возраст в годах; СО		31; 8,7	36; 6,2
Пол	Мужской	29 (48); 47,6-48,4	36 (60); 57,2-62,8
	Женский	31 (52); 51,6-52,4	24 (40); 37,2-42,8
Тип проживания	Городской	35 (58); 56,4-59,6	33 (55); 53,6-56,4
	Сельский	25 (42); 40,4-43,6	27 (45); 25,6-28,4
Образование	Высшее образование	12 (20); 18,0-22,0	9 (15); 11,9-18,1
	Средне-специальное	27 (45); 43,0-47,0	25 (42); 38,9-45,1
	Среднее образование	21 (35); 33,0-37,0	26 (43); 39,9-46,1
Работа	Да	30 (50); 49,8-50,2	31 (52); 51,4-52,6
	Нет	30 (50); 49,8-50,2	29 (48); 47,4-48,6
Неработающие	Декретный отпуск	7 (23); 21,9-24,1	2 (7); 3,41-10,6
	Инвалидность	8 (27); 25,9-28,1	9 (31); 27,4-34,6
	Студенты	5 (17); 15,9-18,1	4 (14); 10,4-17,6
	Не работают	10 (33); 31,9-34,1	14 (48); 44,4-51,6
Курение	Да	15 (25); 20,1-29,9	21 (35); 31,1-38,9
	Нет	45 (75); 70,1-79,9	38 (63); 59,1-66,9

Таблица 1. Окончание

Table 1. Ending

**В. Клинические характеристики**

**B. Clinical characteristics**

Характеристики		ОГ абс (%); 95%ДИ	НГ абс (%); 95%ДИ
Сопутствующие заболевания	Да	23 (38); 34,7-41,3	26 (43); 41,1-44,9
	Нет	37 (62); 58,7-65,3	34 (57); 55,1-58,9
История лечения ТБ	Впервые выявленный	24 (40); 37,2-42,8	20 (33); 28,3-37,7
	Ранее леченый	36 (60); 57,2-62,8	40 (67); 62,3-71,7
Бактериологическое подтверждение ТБ	Да	60 (100); 86,1-114,0	60 (100); 86,1-114,0
	Нет	0 (0); -	0 (0); -
Микроскопия	Положительный	18 (30); 24,5-35,5	23 (38); 34,7-41,3
	Отрицательный	43 (70); 64,5-75,5	37 (62); 58,7-65,3
Посев	Положительный	60 (100); 86,1-114,0	60 (100); 86,1-114,0
	Отрицательный	0 (0); -	0 (0); -
Тип лекарственной устойчивости	МЛУ	14 (23,5);	11 (18); 13,1-22,9
	МЛУ + фторхинолоны	5 (8,5); 3,85-13,2	7 (12); 7,1-16,9
	МЛУ + инъекционные	8 (13); 8,35-17,6	5 (8); 3,1-12,9
	ШЛУ	33 (55); 50,4-59,6	37 (62); 57,1-66,9
Локализация ТБ	Легочный	60 (100); 86,1-114,0	60 (100); 86,1-114,0
	Внелегочный	0 (0); -	0 (0); -
Объем поражения легких	Двусторонний	20 (33); 28,3-37,7	23 (38); 34,7-41,3
	Односторонний	40 (67); 62,3-71,7	37 (62); 58,7-65,3
Наличие полостей распада	Да	44 (73); 66,6-79,4	48 (80); 71,7-88,3
	Нет	16 (27); 20,6-33,4	12 (20); 11,7-28,3
ПТЛП, включенные в режим лечения	Бедаквилин	12 (20); 11,7-28,3	9 (15); 6,69-23,3
	Деламанид	4 (7); 0-18,9	4 (7); 0-18,9
	Бедаквилин + Деламанид	3 (5); 0-17,5	2 (5); 0-17,5
	Офлоксацин	6 (10); 2,16-17,8	4 (3); 0-12,2
	Левифлоксацин	26 (43); 40,6-45,4	22 (37); 60,5-65,5
	Моксифлоксацин	19 (32); 28,5-35,5	21 (35); 32,1-37,9
	Линезолид	17 (28); 23,7-32,3	20 (33); 29,7-36,3
	Клофазимин	13 (22); 16,5-27,5	11 (18); 11,7-24,3
	Циклосерин	48 (80); 74,1-85,9	49 (82); 73,1-90,9
	Амикацин	3 (5); 0-17,5	4 (7); 0-19,5
	Канамицин	6 (10); 2,16-17,8	5 (8); 0,16-15,8
	Капреомицин	39 (65); 62,2-67,8	23 (38); 34,7-41,3
	Протионамид/ Этионамид	50 (83); 73,8-92,2	52 (86); 76,8-95,2
	Имипенем/циластатин + Амоксициллин/ Клавулановая кислота	12 (20); 11,7-28,3	14 (24); 16,8-31,2
	Амоксициллин/ Клавулановая кислота	13 (22); 14,2-29,8	16 (26); 19,4-32,6
	Кларитромицин	5 (8); 0-20,5	4(7); 0-19,5
Пиразинамид	20 (33); 28,3-37,7	17 (28); 21,9-34,1	

Примечания: CO – стандартное отклонение

Note: SD – standard deviation

тифицированы на проточном цитофлуориметре на наличие поверхностных маркеров CD90, CD105, CD73, характерных для МСК. Обязательным требованием являлось исследование культуры МСК на стерильность по всему спектру бактериальной и вирусной контаминации.

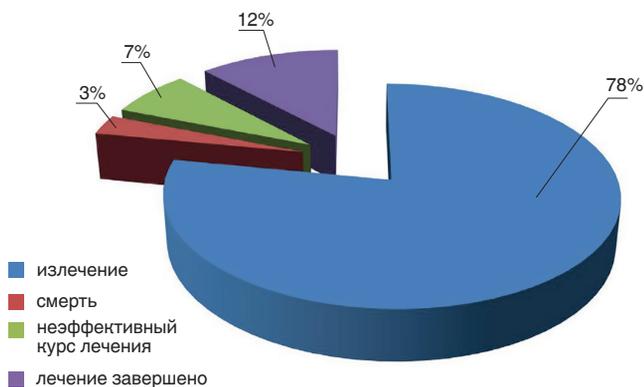
Для проведения процедуры введения аутологичных МСК пациентов переводили в отделение

интенсивной терапии и реанимации (ОИТР), где начинали мониторинг жизненных функций (ЭКГ, артериальное давление, пульс, частота дыхания, SpO<sub>2</sub>). Мониторинг в условиях ОИТР продолжали не менее 2 часов после реинфузии, после чего пациентов переводили в туберкулезное отделение под наблюдение медицинского персонала. Внутривенное введение клеточного материала является наиболее

безопасным способом введения клеток в организм по сравнению с внутриартериальным, интратрахеальным, внутриволевым и другими методами доставки клеток. Внутривенное введение дает возможность применять МСК в высоких дозах в течение длительного времени по сравнению с вышперечисленными методами, кроме этого, отсутствует необходимость хирургического вмешательства, т.е. отмечается меньшая травматичность операции. Помимо того, внутривенная трансплантация клеточного материала дает возможность повторного введения МСК для усиления эффекта, обеспечивает доставку МСК в зону поражения в связи с наличием на МСК рецепторов CXCR4 и CXCR7. В первые сутки после внутривенной трансплантации МСК обнаруживаются в основном в легких.

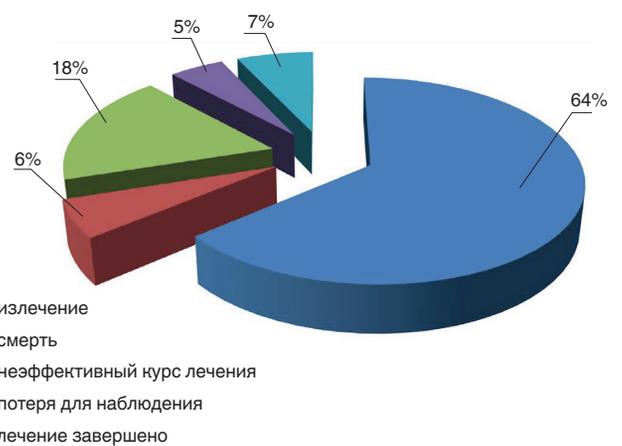
### Результаты исследования

ОГ составляли пациенты в возрасте от 18 до 50 лет, КГ – от 20 до 61 года. Среди пациентов ОГ 48% составляли мужчины (КГ – 60%). В ОГ 40% пациентов были впервые выявлены, в КГ ранее не получали лечение по ТБ – 33%. У всех пациентов установлена устойчивость МБТ к рифампицину. При этом в ОГ 23,5% составляли пациенты с устойчивостью МБТ только к препаратам 1 ряда (изониазид, рифампицин, этамбутол и пиразинамид) и 63,5% составляли пациенты с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин), в КГ – 18% и 69% соответственно. У 30% пациентов ОГ наблюдалась положительная микроскопия мокроты (КГ – 38%). Двустороннее поражение легких было зафиксировано у 33% пациентов ОГ (КГ – 38%), у 73% пациентов ОГ определялись полости распада (КГ – 80%). Среднее значение мононуклеарных клеток, выделенное из костного мозга пациентов, составило  $323 \times 10^6$ , при этом среднее значение аутологичных МСК, полученных для введения пациентам, было  $68 \times 10^6$ . В среднем



**Рис. 1.** Результаты лечения пациентов ОГ (химиотерапия + аутологичные МСК)

**Fig. 1.** Treatment results for patients from Main Group (chemotherapy + autologous MSCs)



**Рис. 2.** Результаты лечения пациентов КГ (только химиотерапия)

**Fig. 2.** Treatment results for patients from Control Group (chemotherapy only)

клеточная доза составила  $1 \times 10^6$  на кг массы тела пациента. Средняя длительность культивации МСК была 35 дней. Результаты лечения пациентов в ОГ и КГ представлены на рис. 1 и рис. 2.

На рис. 1 видно, что успех лечения (излечение + лечение завершено) являлся очень высоким в ОГ и составил в сумме 90%, в отличие от КГ, где сумма составила 71%. Неэффективный курс лечения в ОГ отмечался всего у 7%, в КГ – у 18%. Случаи смерти в ОГ и КГ – 3% и 6% соответственно, были связаны с неэффективностью лечения и прогрессированием ТБ.

Критериями оценки эффективности являлись: закрытие полостей распада после завершения курса химиотерапии, отсутствие бактериовыделения на протяжении двух последующих лет после завершения курса лечения и отсутствие рецидива туберкулезного процесса на протяжении пяти лет после завершения лечения (Табл. 2).

**Таблица 2.** Оценка эффективности лечения пациентов ОГ и КГ

**Table 2.** Evaluation of treatment effectiveness in patients from Main Group

Критерии	ОГ		КГ		Значение $\chi^2; p$
	абс	%	абс	%	
<b>Закрытие полостей распада</b>					
Да	28	64	20	42	9,715; 0,0018
Нет	16	36	28	58	
<b>Исход лечения</b>					
Успешный	54	90	43	71	11,498; 0,0007
Неуспешный	6	10	17	29	
<b>Отсутствие бактериовыделения</b>					
Да	54	100	40	93	3,888; 0,049
Нет	0	0	3	7	
<b>Отсутствие рецидива</b>					
Да	47	100	35	81	9,597; 0,002
Нет	0	0	8	19	

Необходимо отметить, что на момент окончания IV квартала 2022 г. у всех пациентов, успешно излечившихся от ТБ с применением аутологичных МСК (ОГ), рецидивов туберкулезного процесса зарегистрировано не было. В контрольной группе было зарегистрировано 8 случаев рецидива туберкулезного процесса, что составило 19% от 43 пациентов, успешно завершивших курс противотуберкулезного лечения.

Сравнение данных между группами по перечисленным критериям (табл. 2) показывает наличие

статистически значимой разницы по закрытию полости распада и наличию рецидивов.

### Заключение

Наши результаты показывают высокую эффективность применения аутологичных МСК у пациентов с МЛУ-ТБ. Аутологичные МСК не только способствовали излечению МЛУ-ТБ, но и оказывали противорецидивное действие.

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

**Conflict of interest.** The authors declare there is no conflict of interest.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Caplan A., Dennis J.E. Mesenchymal stem cells as trophic mediators // *J. Cell Biochem.* – 2006. – Vol. 98, №5, P. – 1076–1084.
2. Chow L., Johnson V., Impastato R., et al. Antibacterial activity of human mesenchymal stem cells mediated directly by constitutively secreted factors and indirectly by activation of innate immune effector cells // *Stem Cells Transl. Med.* – 2019. – Vol. 9, №2, P. – 235–249.
3. Furin J., Cox H., Pai M. Tuberculosis // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393. – P. 1642–1656.
4. Global tuberculosis report 2022. – Geneva: World Health Organization, 2022. – P. 68.
5. Korblyng M., Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair – a new therapeutic concept // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349, № 6. – P. 570–582.
6. Lai R.C., Arslan F., Lee M.M., et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury // *Stem Cell Res.* – 2010. – Vol. 4, № 3, P. – 214–222.
7. Mahardani P.N., Wati D.K., Siloam A., et al. Effectiveness and safety of short-term regimen for multidrug-resistant tuberculosis treatment: a systematic review of cohort studies // *Oman Medical Journal.* – 2022. – Vol. 37, № 1. – P. 337.
8. Meisel R., Brockers S., Heseler K., et al. Human but not murine multipotent mesenchymal stromal cells exhibit broad-spectrum antimicrobial effector function mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase // *Leukemia.* – 2011. – Vol. 25, № 4. – P. 648–654.
9. Moravej A., Kouhpayeh A., Geramizadeh B. et al. The Effect of Mesenchymal Stem Cells on the Expression of IDO and Qa2 Molecules in Dendritic Cells // *Advanced Pharmaceutical Bulletin.* – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 56–63.
10. Skrahin A., Jenkins H.E., Hurevich H., et al. Effectiveness of a novel cellular therapy to treat multidrug-resistant tuberculosis // *J Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.* – 2016. – № 4. – P. 21–27.

### REFERENCES

1. Caplan A., Dennis J.E. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J. Cell Biochem.*, 2006, vol. 98, no. 5, pp. 1076–1084.
2. Chow L., Johnson V., Impastato R. et al. Antibacterial activity of human mesenchymal stem cells mediated directly by constitutively secreted factors and indirectly by activation of innate immune effector cells. *Stem Cells Transl. Med.*, 2019, vol. 9, no. 2, pp. 235–249.
3. Furin J., Cox H., Pai M. *Tuberculosis. Lancet*, 2019, vol. 393, pp. 1642–1656.
4. Global tuberculosis report 2022. Geneva, World Health Organization, 2022, p. 68.
5. Korblyng M., Estrov Z. Adult stem cells for tissue repair – a new therapeutic concept. *N. Engl. J. Med.*, 2003, vol. 349, no. 6, pp. 570–582.
6. Lai R.C., Arslan F., Lee M.M. et al. Exosome secreted by MSC reduces myocardial ischemia/reperfusion injury. *Stem Cell Res.*, 2010, vol. 4, no. 3, pp. 214–222.
7. Mahardani P.N., Wati D.K., Siloam A. et al. Effectiveness and safety of short-term regimen for multidrug-resistant tuberculosis treatment: a systematic review of cohort studies. *Oman Medical Journal*, 2022, vol. 37, no. 1, pp. 337.
8. Meisel R., Brockers S., Heseler K. et al. Human but not murine multipotent mesenchymal stromal cells exhibit broad-spectrum antimicrobial effector function mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Leukemia*, 2011, vol. 25, no. 4, pp. 648–654.
9. Moravej A., Kouhpayeh A., Geramizadeh B. et al. The effect of mesenchymal stem cells on the expression of IDO and Qa2 molecules in dendritic cells. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 2019, vol. 9, no. 1, pp. 56–63.
10. Skrahin A., Jenkins H.E., Hurevich H. et al. Effectiveness of a novel cellular therapy to treat multidrug-resistant tuberculosis. *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.*, 2016, no. 4, pp. 21–27.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГУ «Республиканский научно-практический центр  
пульмонологии и фтизиатрии»  
220053, Республика Беларусь,  
г. Минск, Долгиновский тр-т, д. 157

**Солодовникова Варвара Валерьевна**

Старший научный сотрудник отдела лабораторной  
диагностики и лечения туберкулеза  
Тел. +3 (7529) 343-77-51  
E-mail: varvaras@tut.by

### INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Republican Scientific and Practical Center  
of Pulmonology and Phthisiology  
157, Dolginovsky Road, Minsk,  
Belarus Republic, 220053

**Varvara V. Solodovnikova**

Senior Researcher of Department for Laboratory Diagnostics  
and Treatment of Tuberculosis  
Phone: +3 (7529) 343-77-51  
Email: varvaras@tut.by

**Климук Дмитрий Александрович**

Зав. фтизиопульмонологическим отделом  
мониторинга и оценки  
Тел. +3 (7529) 982-32-66  
E-mail: dzklm99@yahoo.com

**Гуревич Геннадий Львович**

Д.м.н., профессор, член-корреспондент Национальной  
академии наук Беларуси, директор  
E-mail: ge.gurev@gmail.com

**Скрягина Елена Михайловна**

Д.м.н., профессор, заместитель директора  
по научной работе  
E-mail: alena.skrahina@gmail.com

УО «Белорусский государственный медицинский  
университет»  
220083, Республика Беларусь, г. Минск,  
пр. Дзержинского, д. 83

**Скрягин Александр Егорович**

К.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии  
E-mail: aliaksandr.skrahin@gmail.com

ГУ «Республиканский научно-практический центр  
детской онкологии, гематологии и иммунологии»  
223053, Республика Беларусь, Минский р-н, д. Боровляны,  
ул. Фрунзенская, д. 43  
Тел. +3 (8017) 505-27-17

**Исайкина Янина Ивановна**

К.б.н., зав. лабораторией клеточных биотехнологий  
и цитотерапии  
E-mail: yaninai@mail.ru

**Dmitry A. Klimuk**

Head of Department of Phthisiopulmonology  
Monitoring and Evaluation  
Phone: +3 (7529) 982-32-66  
Email: dzklm99@yahoo.com

**Gennady L. Gurevich**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member  
of the Belarus National Academy of Sciences, Director  
Email: ge.gurev@gmail.com

**Elena M. Skryagina**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Deputy Director for Research  
Email: alena.skrahina@gmail.com

Belarusian State Medical University  
83 Dzerzhinskogo Ave.,  
Minsk, Belarus Republic, 220083

**Aleksander E. Skryagin**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor  
of Anesthesiology and Intensive Care Department  
Email: aliaksandr.skrahin@gmail.com

Republican Scientific and Practical Center of Children's  
Oncology, Hematology and Immunology  
43 Frunzenskaya St., Borovlyany, Minsky District,  
Belarus Republic, 223053  
Phone: +3 (8017) 505-27-17

**Yanina I. Isaykina**

Candidate of Biological Sciences, Head of Laboratory  
of Cellular Biotechnologies and Cytotherapy  
Email: yaninai@mail.ru

Поступила 31.03.2023

Submitted as of 31.03.2023