

DOI: 10.15825/1995-1191-2026-2-140-151

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И «КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ БЕЗ КЛЕТОК»

В.И. Кирпатовский¹, М.Л. Благоднравов², А.В. Сивков¹, Ж.В. Комарова¹, Е.В. Фролова³

¹ Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

³ ФГБУН «Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук», Москва, Российская Федерация

Несмотря на общемировую тенденцию к возрастанию объемов помощи больным с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), потребности в заместительной почечной терапии по-прежнему превышают возможности мировой медицины, что требует разработки инновационных методов предупреждения перехода острого повреждения почки (ОПП) в хроническую болезнь почки (ХБП) и в ее прогрессирование до ХПН. Таким направлением является использование терапии стволовыми клетками (СК), выделенными из разных тканей, или продуктами их секреции (секретом СК). В обзоре проанализированы данные литературы о возможности стимуляции регенерации поврежденных клеточных структур с использованием клеточных технологий за счет активации адаптивных компенсаторно-приспособительных реакций и ингибирования дезадаптивных патологических реакций при разных вариантах повреждения почек. Показано, что, по данным экспериментальных исследований, терапия СК оказывает выраженный терапевтический эффект, способствуя как уменьшению и более быстрому восстановлению показателей функционального состояния почки при ОПП, так и уменьшению риска перехода ОПП в ХБП. При этом терапия секретом СК обладает такой же эффективностью, как и самими СК. Обсуждена значимость факторов, ограничивающих эффективность клеточной терапии, и пути их преодоления.

Ключевые слова: острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность, стволовые клетки, секретом.

THERAPEUTIC POTENTIAL OF STEM CELL AND CELL-FREE THERAPIES FOR ACUTE AND CHRONIC KIDNEY FAILURE

V.I. Kirpatovskiy¹, M.L. Blagonravov², A.V. Sivkov¹, Zh.V. Komarova¹, E.V. Frolova³

¹ Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology, a branch of the National Medical Research Center for Radiology, Moscow, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

³ All-Russian Institute of Scientific and Technical Information, Moscow, Russian Federation

Despite the global increase in the number of patients requiring care for end-stage chronic kidney disease (CKD), the demand for renal replacement therapy continues to exceed healthcare capacity. This gap underscores the need for innovative strategies to prevent the progression of acute kidney injury (AKI) to CKD. One promising approach is stem cell (SC) therapy, involving cells derived from various tissues or their secretory products (SC secretome). This review examines current evidence on the potential of cell-based therapies to promote regeneration of damaged renal structures by enhancing adaptive and compensatory mechanisms and suppression of maladaptive responses in kidney injury. Experimental studies demonstrate that SC therapy significantly improves renal function,

Для корреспонденции: Кирпатовский Владимир Игоревич. Адрес: 127566, Москва, Северный бульвар, 19а, кв. 27. Тел. (916) 488-14-13. E-mail: vladkirp@yandex.ru

Corresponding author: Vladimir Kirpatovskiy. Address: 19a, 27, Severnyi bulvar, Moscow 127566, Russian Federation. Phone: (916) 488-14-13. E-mail: vladkirp@yandex.ru

accelerates recovery in AKI, and reduces the risk of progression to CKD. Notably, SC secretome therapy appears to be comparably effective to the use of stem cells themselves. Factors limiting the efficacy of cell therapy and potential strategies to overcome these challenges are also discussed.

Keywords: acute kidney injury, chronic kidney disease, chronic renal failure, stem cells, secretome.

В соответствии с последними статистическими данными ежегодно в мире регистрируется 13,3 млн случаев развития острого повреждения почек (ОПП) [1]. В 5–6% случаев развития ОПП возникает необходимость проведения заместительной почечной терапии, а общая летальность может достигать 58–62,6% [1, 2]. Не менее актуальна проблема лечения хронической болезни почек (ХБП). При прогрессировании ХБП до терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) необходима заместительная почечная терапия с использованием хронического диализа или трансплантации почки. Общее количество больных терминальной стадией ХПН во всем мире составляет порядка 3,9 млн человек [3]. В Российской Федерации, по данным на 2020 год, заместительную почечную терапию получали 69 547 пациентов, причем диализную терапию получают 83,5% этих пациентов [4]. В 2024 году в России выполнили 1943 трансплантации почки, что на 8,3% превышает этот показатель в 2023 году [5]. При общей мировой тенденции к возрастанию ежегодно выполняемых трансплантаций почки как наиболее оптимального метода лечения, обеспечивающего более длительную продолжительность жизни и ее качество по сравнению с диализом [6], возможности диализной и трансплантационной терапии не могут в полной мере обеспечить потребности в этих видах лечения. Во всем мире ежегодная смертность от заболеваний почек варьирует от 5 до 10 млн человек [7]. В соответствии с прогнозом World Health Organization к 2030 году смертность от ХБП может достигнуть 14 человек на 100 000 населения [8].

Представленные статистические данные свидетельствуют о необходимости разработки новых подходов к лечению заболеваний почек с целью профилактики перехода ОПП в ХБП и прогрессирования ХБП до терминальной стадии ХПН, что в перспективе может уменьшить нагрузку на диализные и трансплантационные центры. Таким активно разрабатываемым направлением является стимуляция регенерационного потенциала органов, в том числе почек, с использованием клеточной терапии, включающей как применение стволовых клеток (СК), так и продуктов их секреции («клеточной терапии без клеток»). Терапевтический потенциал такой терапии связан с активацией адаптивных компенсаторно-приспособительных клеточных реакций и ингибированием дезадаптивных процессов, ухудшающих резистентность клеток к патологическому воздействию.

МЕХАНИЗМЫ АДАПТИВНЫХ И ДЕЗАДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ОПП

Наиболее частыми причинами развития ОПП являются нефротоксическое действия ряда фармакологических препаратов, ишемическое повреждение и тяжелая инфекция. По выраженности развившихся функциональных нарушений выделяют несколько уровней тяжести ОПП: умеренную, самоограниченную, тяжелую и постоянную, которая часто прогрессирует до хронической болезни почек (ХБП) [9]. В зависимости от степени и продолжительности ОПП развившееся воспаление и фиброз могут либо привести к хронической почечной недостаточности (ХПН), либо стабилизироваться с незначительной потерей функции почек [10]. Однако статистический анализ показал, что риск развития ХБП, ХПН и других неблагоприятных последствий оказался достоверно выше у больных после перенесенного ОПП с «выздоровлением» по сравнению с пациентами, у которых ОПП не развивалось. После перенесенного ОПП лишь у 30,7% пациентов с ХБП удалось достичь восстановления уровня креатинина крови до уровня, предшествующего ОПП [11].

К репаративным механизмам, способствующим восстановлению функции поврежденных почек, относятся способность ряда клеток нефрона к регенерации при их повреждении [12, 13], в том числе за счет резидентных СК, выявленных в почке взрослого организма [14] или рекрутированных из циркулирующей крови костномозговых СК [13]. В почечных клубочках к резидентным СК относят подоциты, в частности париетальные эпителиальные клетки, расположенные в наружном слое капсулы Боумена в области сосудистого полюса клубочка [12, 15]. Другим потенциальным источником регенерации подоцитов являются ренин-продуцирующие гладкомышечные клетки клубочковых артериол – так называемые «клетки линии ренина» (КЛР), которые могут подвергаться перепрограммированию, мигрировать в капиллярную сеть клубочков и приобретать характеристики подоцитов, а также способны дифференцироваться в гладкомышечные, мезангиальные клетки, перициты и в эритропоэтин-продуцирующие клетки [15].

Регенерация почечных канальцев после их повреждения, по мнению ряда авторов, осуществляется за счет «спящих» резидентных СК, экспрессирующих маркеры CD133 и CD24, способных вступить в

цикл пролиферации для замещения утраченных эпителиальных клеток [16]. Y. Rinkevich et al. на гибридных мышцах показали, что в канальцах поврежденной почки погибшие клетки замещаются пролиферирующими прогениторными клетками этого же отдела, распространяясь как по окружности канальца, так и по протяжению сегмента, но регенерирующие клетки не мигрируют в другие сегменты [17]. Также есть мнение, что полностью дифференцированные эпителиальные клетки проксимальных почечных канальцев, находящиеся в фазе G1 клеточного цикла, в случае повреждения почки могут подвергнуться де-дифференцировке с последующей пролиферацией и ре-дифференцировкой [18].

Факторами, препятствующими репаративной регенерации, являются возрастные изменения, приводящие к уменьшению количества резидентных СК [19], и торможение клеточного цикла пролиферации на стадии G2/M, что переводит регенерацию органа из физиологической в патологическую с развитием прогрессирующего фиброзирование почки [20] и развитием воспалительной реакции за счет продукции поврежденными клетками так называемых молекул, ассоциированных с опасностью (danger-associated molecular patterns – DAMPs). Эти молекулы через ряд сигнальных путей (Toll-like рецепторы – TLRs, Nod-like рецепторы и путь NLRP3) активируют продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов [21], что может в дальнейшем вести к рекрутированию клеток воспаления и фиброзированию почечной ткани [8].

Существенный вклад в прогрессирование повреждения вносит нарушение внутрисосудистой микроциркуляции и эндотелиальная дисфункция. Обеднение сосудистого русла после ишемического повреждения почек может достигать 30–50% [22], в том числе за счет активации перитцитов, приводящей к их трансдифференцировке в миофибробласты с экспрессией α -актина гладкомышечных клеток [23]. Следствием микрососудистых нарушений является развитие тканевой гипоксии, которая ведет к прогрессированию интерстициального фиброза и активации метаболических путей, регулируемых фактором, индуцируемым гипоксией 1 (HIF-1), что способствует переходу острого повреждения в хроническую форму [24].

Итоговый исход ОПП (восстановление функции или переход в ХБП) зависит от баланса адаптивных и дезадаптивных реакций. Определенные терапевтические воздействия могут способствовать увеличению возможностей сохранения функциональной полноценности органа.

ВОЗМОЖНОСТИ УМЕНЬШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ОПП И РИСКА ЕГО ПЕРЕХОДА В ХБП С ПОМОЩЬЮ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ

Фармакологические средства разного механизма действия, используемые для лечения ОПП и предупреждения прогрессирования ХБП в силу неселективности и низкой биодоступности часто не позволяют достичь желаемого терапевтического эффекта [25]. Согласно современной стратегии, ключевым фактором терапии ОПП является разработка методов стимуляции эндогенных процессов регенерации поврежденных почечных структур и замедления фиброобразования ткани, вызванной неэффективной регенерацией клеток. Известно, что в регенерации почки важную роль играют дедифференцировка канальцевого эпителия и наличие резидентных стволовых клеток. Однако оказалось, что аналогичным эффектом обладают мезенхимные СК (МСК) внепочечного происхождения (из костного мозга, жировой ткани, пупочного канатика, амниотической жидкости, пульпы зуба и др.) [26]. Их терапевтическое действие реализуется с участием механизмов, регулирующих иммунную и воспалительную реакцию, активность апоптоза поврежденных клеток, процессы фиброобразования, а также за счет стимуляции эндогенной регенерации поврежденных клеточных структур и репаративных механизмов с участием ряда факторов роста и ангиогенных факторов [27]. В настоящее время клеточная терапия с использованием МСК рассматривается как новое терапевтическое направление лечения почечных заболеваний, учитывая способность этих низкодифференцированных клеток к разнонаправленной дифференцировке, миграции к очагу повреждения и фиксации в нем, а также паракринный эффект секретируемых этими клетками биологически активных метаболитов [28]. Опубликован целый ряд обзоров с анализом эффективности МСК, выделенных из разных тканей, и перспективности их использования для терапии ОПП и ХБП; описаны также механизмы их нефропротективного действия, в которых доказана возможность уменьшения функциональных расстройств как при ишемическом, так и при токсическом повреждении почек [7, 22, 29, 30].

В публикации L. Golle et al. [31] сообщается, что введение костномозговых МСК, а также среды их культивирования уменьшают выраженность уремии у крыс за счет восстановления нарушенной внутрисосудистой микроциркуляции. Терапия МСК, выделенными из жировой ткани, уменьшает выраженность функциональных нарушений при индукции постишемической ОПН [32]. Показано, что нефропротективное действие МСК при острой постишемической почечной недостаточности реализуется через их про-

тивовоспалительное, антиоксидантное и антиапоптотическое действие [33]. Аналогичные механизмы действия МСК позволяют предотвратить переход ОПН в ХБП и прогрессирование ХБП в более тяжелые формы ХПН [34].

Положительное влияние клеточной терапии при ишемическом повреждении почек продемонстрировано и в ряде клинических исследований. В исследовании K.N. Sivanathan et al. [35] показано, что введение аутологичных культивированных МСК, выделенных из жировой ткани, 21 больному с реноваскулярной дисфункцией почек привело к улучшению степени оксигенации почек и увеличению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при снижении экспрессии маркеров активности воспалительной реакции (TNF- α , IF- α) и концентрации маркера острого повреждения почек – липокалина. Подобные данные приводят S.C. Textor et al. [36], которые также сообщают об улучшении функции почек у больных с ишемической нефропатией после введения МСК жировой ткани на фоне увеличения почечного кровотока и снижения активности маркеров воспаления. По данным R. Cianci et al., трансплантация МСК позволяет снизить активность воспаления и затормозить прогрессирование фиброобразования ткани почки у больных с ишемической нефропатией, в том числе и у больных, у которых невозможно провести эндоваскулярную реваскуляризацию почки [37].

Клеточная терапия может оказывать выраженный терапевтический эффект и при ОПН токсической этиологии, наиболее часто причиной которого являются побочные эффекты противоопухолевых химиопрепаратов, используемых при терапии злокачественных заболеваний [38], в частности цисплатина, обладающего выраженным нефротоксическим действием. Частота развития ОПН при терапии онкологических больных этим препаратом достигает 30–46% [39]. В литературе имеются обзорные публикации о возможности профилактики нефротоксического действия цисплатина при использовании МСК различного происхождения или продуктов их секреции [13, 40]. Введение МСК крысам с индуцированной токсической ОПН, вызванной введением цисплатина в дозе 5 мг/кг, уменьшает выраженность функциональных нарушений, снижая степень возрастания уровней креатинина и мочевины в крови и уменьшая выраженность гистологических изменений в почечных канальцах; комбинация МСК с оксидом графена, используемого в качестве носителя клеток, еще больше увеличивает нефропротективный эффект терапии [41]. Также показана возможность уменьшения нефротоксического действия цисплатина при терапии МСК, выделенных из пульпы зуба человека, а также продуктами секреции этих клеток в составе среды их культивирования [42]. Введение

костномозговых МСК в почку оказывало выраженный нефропротективный эффект терапии в модели цисплатин-индуцированной ОПН, что сочеталось с повышением экспрессии маркера антиапоптоза Bcl-2 при снижении экспрессии проапоптотических маркеров Вах и каспазы 3 [43]. В исследовании A. Ganguly et al. на модели нефротоксического действия цисплатина показано, что введение МСК, выделенных из костного мозга, жировой ткани или пупочного канатика, уменьшает выраженность развивающихся функциональных нарушений, причем наибольший нефропротективный эффект был получен в опытах с использованием МСК пупочного канатика, что может быть связано с более выраженной секреторной активностью этих клеток [44].

«БЕСКЛЕТОЧНАЯ» КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

Уже более 20 лет назад было установлено, что терапевтический эффект применения стволовых клеток основан на действии секреторируемого ими комплекса биологически активных соединений и трофических факторов, получивших название «секретом». Именно за счет комплекса цитокинов, факторов роста, ангиогенных факторов, микро-РНК и других компонентов реализуется антиапоптотическое, антиоксидантное, противовоспалительное, антифибротическое и иммуномодулирующее действие МСК [45]. Во многих исследованиях, где сравнивали нефропротективный эффект самих МСК и их секрета, выявили, что эффективность «бесклеточной» терапии не уступает протективному действию самих МСК [40, 46].

Поэтому вполне предсказуемо вскоре начались исследования по изучению терапевтических возможностей самого секрета без участия клеточного компонента. Это направление в регенеративной медицине получило название «клеточная терапия без клеток» (cell-free cell therapy) [47]. В настоящее время оно представляется наиболее перспективным вариантом, позволяющим избежать этических и юридических ограничений использования стволовых клеток, в том числе эмбриональных, обладающих значительно более выраженным пролиферативным и секреторным потенциалом, чем СК взрослого организма. Кроме того, это направление минимизирует такие потенциальные осложнения клеточной терапии, как иммунные реакции, эмболия или тромбоз сосудов и онкогенез [40, 46].

Источниками получения секрета СК может быть среда их культивирования, а также белково-пептидные экстракты из эмбриональных или плодных тканей, содержащих большое количество СК. Хотя многие авторы относят к понятию «секретом» только продукты секреции СК, вышедшие во внеклеточную

среду, тем не менее все они синтезируются внутри клетки, и поэтому есть точка зрения, что к этому понятию можно отнести экстракты, выделенные из тканей, богатых СК, в частности плодных и эмбриональных.

В конце XX века активно изучалась возможность использования трансплантации тканей, полученных от эмбрионов и плодов, как потенциальный метод лечения различных заболеваний, хотя в то время только начиналось изучение роли стволовых/прогениторных клеток в органогенезе и регенерации тканей. Для лечения сахарного диабета использовали трансплантацию плодной ткани поджелудочной железы и выделенных из нее островков Лангерганса, как в эксперименте, так и в клинической практике [48]. Проводились исследования по трансплантации фрагментов ткани плодной печени для стимуляции гемопоэза или коррекции метаболических нарушений, вызванных агрессивным течением гепатита В [49, 50]. В клинической практике пересаживали микрофрагменты надпочечников или участков головного мозга для лечения болезни Паркинсона [51, 52], выполняли трансплантацию ткани неонатальных яичников [53], тестикулярной ткани [54]. Однако положительный эффект такой терапии был достаточно кратковременным, что в значительной степени было связано с отторжением пересаженных тканей.

В XXI веке в связи с развитием клеточных технологий и изменением юридических норм возможности использования тканей эмбрионов и плодов интерес к тканевой трансплантации плодных тканей существенно уменьшился и сместился в направлении использования экстрактов, выделенных из плодных или эмбриональных тканей, содержащих комплекс регуляторных пептидов и низкомолекулярных белков, способных адаптивно модулировать клеточный метаболизм. Изучению эффективности терапии с использованием пептидов, выделенных из разных тканей, уделяется большое внимание как в зарубежных центрах [55], так и в России [56–58]. Разработан целый ряд препаратов, созданных на основе выделенных из тканей регуляторных пептидов и низкомолекулярных белков. Показано, что на молекулярном уровне эти соединения, составляющие активный компонент данных препаратов, взаимодействуют со специфическими сайтами ДНК и регулируют экспрессию генов. Экспрессия генома обеспечивает направленную дифференцировку стволовых/прогениторных клеток и активацию синтеза специфических белков, что стимулирует клеточную пролиферацию и оказывает антиапоптотическое и противовоспалительное действие в тропных тканях [57, 59].

Показано, что содержащиеся в секрете СК белки, пептиды, РНК, в том числе микроРНК и липидные медиаторы, возможно выделять, концентриро-

вать, замораживать и лиофилизировать без потери их биологической активности [60, 61], что позволяет создавать новые лекарственные средства на их основе. Разработаны фармакопейные препараты, содержащие пептиды или пептидно-белковые комплексы, выделенные из эмбриональных или плодных тканей, зарегистрированные в Российской Федерации и разрешенные для клинического использования. К таким препаратам относится везустен, являющийся комплексом полипептидов, выделенных из ткани мочевого пузыря молодых телят и используемый для терапии гиперактивного мочевого пузыря [56, 62] и последствий лучевого цистита [58]. Другим таким препаратом является целлекс – белково-пептидный комплекс, хроматографически выделенный из головного мозга эмбрионов свиньи и применяемый для коррекции неврологических нарушений у больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения [63, 64]. При этом имеются экспериментальные данные, что терапия этим препаратом оказывает нефропротективный эффект при остром ишемическом повреждении почек и ХПН [64], а также способствует уменьшению функциональных расстройств, вызванных токсическим действием химиопрепарата «Цисплатин» [65].

Данные литературы свидетельствуют, что терапия секретом СК способствует уменьшению выраженности функциональных расстройств и ускорению восстановления функциональной полноценности почек после их ишемического или токсического повреждения [11, 40, 47, 51, 66–68].

В исследовании J.H. Kim et al. показано, что внутриартериальное введение среды культивирования СК пупочного канатика человека крысам с ОПН ускоряет восстановление всех функциональных показателей, особенно в сочетании с введением плазмы, обогащенной тромбоцитами [11]. Авторы также выделили из среды культивирования СК 5 наиболее активных белков, стимулирующих пролиферативную активность клеток и оказывающих противовоспалительный эффект (фоллистатин, uPAR, ANGPT4, HGF, VEGF). Введение смеси этих белков крысам с ОПН оказывало такой же протективный эффект, как и полного секрета СК.

В исследовании K. Tsuji et al. продемонстрировано, что инъекция среды культивирования СК, выделенных из почки взрослого организма, в почку, подвергнутую ишемическому/реперфузионному повреждению, уменьшает выраженность морфологических изменений, апоптоз эпителиальных клеток, выраженность воспалительной реакции, а также активирует пролиферацию эпителиоцитов [66]. В опытах *in vitro* эти авторы также продемонстрировали пролиферацию культивируемых почечных клеток при добавлении среды культивирования почечных СК, а

также выявили уменьшение выраженности апоптоза клеток, индуцированного добавлением цисплатина. Также было выявлено увеличение экспрессии нести-на в зрелых клетках почки, что свидетельствовало о дедифференцировке эпителиоцитов в клетки, подобные СК. В опытах *in vitro* и *in vivo*, проведенных T. Machiguchi et al., также было показано, что инкубация канальцевых эпителиальных клеток со средой культивирования МСК способствует трансформации добавленных к этой культуре МСК в зрелые эпителиоциты при сохранении морфологии этих клеток после трансплантации в подкожную клетчатку [67].

У мышей с индуцированной септической ОПН (троекратное ежедневное введение липополисахарида) введение секрета МСК в дозах 150, 300 и 600 мкл/20 г массы тела приводило к дозозависимому снижению маркеров воспалительной реакции (NF-κB, MMP-9, С-реактивный белок) и маркера повреждения почек (NGAL), а также к менее выраженным гистологическим изменениям в почках в виде воспалительной инфильтрации, канальцевого некроза и интерстициальных кровоизлияний [68].

Также имеются сообщения, что секретом МСК может восстанавливать функциональное состояние почек не только при остром повреждении почек, но и при ХПН [69]. В опытах на крысах с удалением 5/6 массы почечной паренхимы в комбинации с введением ингибитора синтазы оксида азота L-NNA и гипернатриевой диетой через 6 недель получали функциональные изменения, характерные для ХПН. На этом фоне введение концентрированной в 25 раз среды культивирования МСК дважды в день в течение 4 суток приводило к возрастанию СКФ и эффективного почечного плазмотока на фоне снижения ранее повышенного артериального давления и протеинурии. При гистологическом исследовании выявляли уменьшение гломерулосклероза и дистрофии эпителия почечных канальцев.

В последние годы широко изучается терапевтическая значимость производных секрета в виде экзосом, внеклеточных везикул и выделенных из них микро-РНК. Публикуется все больше работ, в том числе и клинических исследований, свидетельствующих, что эти компоненты секрета МСК также оказывают выраженное терапевтическое действие при лечении острых и хронических заболеваний почек, не уступающее действию самих МСК [13, 40, 70].

В обзоре M. Quaglia et al. [71] показано, что терапия внеклеточными везикулами МСК разных видов в экспериментально вызванной ОПН разной этиологии (ишемия, токсическое действие фармпрепаратов, септический шок) способствует уменьшению выраженности воспалительной реакции и последующего склерозирования паренхимы почки, что уменьшает риск перехода ОПН в ХПН. Это реализуется за счет

их способности модулировать сигнальные пути, регулирующие активность воспалительной реакции, апоптоза, фиброзирование ткани и микрососудистое ремоделирование, что положительно влияет на восстановление нарушенной функции почки, вызванной разными этиологическими факторами в эксперименте [72].

На модели постишемической ОПН показано, что терапия МСК-экзосомами уменьшает выраженность клеточного повреждения за счет подавления экспрессии провоспалительных факторов (IL-6, TNF-α, NF-κB, IFN-γ) [73], а также апоптоза эпителия почечных канальцев [33]. Аналогичный эффект выявлен в культивируемых образцах ткани почек больных с ОПН [74]. В исследовании S.W. Lim et al. на модели ишемического/реперфузионного повреждения почек у мышей также показано, что введение экзосом, выделенных из индуцированных плюрипотентных МСК человека, сглаживает такие типичные для ОПН изменения, как рост креатинина крови, развитие острого канальцевого некроза, апоптоза эпителиальных клеток, продукция провоспалительных цитокинов и маркеров оксидантного стресса [75]. При этом выраженность нефропротективного эффекта оказалась такой же, как и при введении самих индуцированных плюрипотентных МСК. Аналогичный нефропротективный эффект экзосом, выделенных из МСК жировой ткани, выявлен при септическом варианте ОПН [76].

T. Song et al. установили, что терапия внеклеточными везикулами МСК может быть эффективным методом лечения не только ОПН, но и ХБП, причем ключевым фактором является активация ими противовоспалительных M2-макрофагов и регуляторных T-лимфоцитов [77]. Также установлено влияние внеклеточных везикул на рецепторы инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1): повышение экспрессии мРНК этих рецепторов в клетках эпителия почечных канальцев, которое сопровождается усилением синтеза IGF-1 [61, 76]. В другом исследовании также показали, что введение экзосом из костномозговых МСК предотвращало прогрессирование ХБП за счет подавления воспаления и клеточной дегенерации [78].

СПОСОБЫ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ СК И ИХ СЕКРЕТОМ

Имеется ряд факторов, ограничивающих эффективность как самих СК, так и секрета СК, основными из которых являются низкий хоуминг системно введенных клеток, их приживляемость в органе-мишени, снижение паракринного эффекта в неблагоприятном для этих клеток микроокружении, а также быстрая деградация продуктов секреции СК в тканях [79, 80].

Установлено, что при внутривенном введении СК большинство введенных клеток фиксируется в легких, печени и лишь относительно небольшая доля СК достигает почек [81], а увеличение вводимой клеточной массы приводит к возрастанию риска развития эмболии и тромбоза сосудов [82]. Внутривенное введение СК повышает доставку клеток органу-мишени, но увеличивает риск тромбоза [83]. Локальное введение СК непосредственно в почку представляется наиболее оправданным, способствуя максимальной доставке и приживлению клеток, хотя и является наиболее инвазивным [84]. Такой же подход предлагают для терапии секретомом СК и его компонентами, вводя их непосредственно в почку, что повышает биодоступность активных компонентов секрета [31, 83, 85].

Ограничением для использования среды культивирования СК является необходимость ее концентрирования (до 25–50-кратного) или введения в больших дозах для достижения желаемого эффекта [69, 86]. Имеются публикации об отсутствии терапевтического эффекта неконцентрированной среды культивирования СК при внутривенном введении, что может быть связано с потерей биологической активности компонентов секрета за счет разведения при введении в кровоток и короткого полупериода жизни после инъекции [87].

Даже при введении СК непосредственно в почку их паракринное действие, опосредуемое секреторными сигнальными молекулами, ограничивается коротким периодом выживания введенных клеток, также как и коротким периодом жизни продуктов клеточной секреции [88].

Для преодоления этих ограничений разрабатываются методы обеспечения контролируемого продолжительного выделения компонентов секрета и их доставки органам-мишеням. Такой эффект может быть достигнут путем заключения СК или секрета этих клеток в гелевую субстанцию различного состава, как из натуральных полимеров (агароза, альгинат, хитозан, гиалуроновая кислота, желатин, фибрин, коллаген) [89], так и синтетического происхождения (полиэтиленгликоль, поливинилалкоголь и поли-2-метил-метакрилат) [90]. Также изучаются смешанные варианты гелевых композиций, причем гибридные композиции демонстрируют наиболее выраженный нефропротективный эффект [91, 92].

Гидрогели являются соединениями с физически или химически обусловленными перекрестными связями полимерных макромолекул, образующих пористую сеть с большим содержанием воды, которая может действовать как имитатор внеклеточного матрикса и обеспечивать необходимые условия для поддержания жизнеспособности включенных в гель клеток и их межклеточное взаимодействие;

они обеспечивают постепенное выделение секрета СК в окружающую среду [93], что способствует более полноценному восстановлению поврежденных клеточных структур и функционального состояния органа [94].

В качестве 3-мерного носителя клеток часто используют гелевые композиции на основе коллагена 1-го типа, и показано увеличение эффективности терапевтического эффекта таких композиций как при ОПП [76, 95], так и для стимуляции регенерации других органов [96].

Формирование геля путем смешивания среды культивирования СК, выделенных из почки и пупочного канатика, с плазмой, обогащенной тромбоцитами, и тромбином способствовало постепенному выделению меченых компонентов секрета в течение суток после введения геля в почку крысы, подвергнутой ишемическому/реперфузионному повреждению; это проявлялось менее выраженным ростом уровня креатинина крови в первые сутки по сравнению с введением только среды культивирования СК, плазмы, обогащенной тромбоцитами или самих СК [85].

Для повышения концентрации активных компонентов секрета СК в среде культивирования используют метод преколонизации клеток в условиях гипоксии. В опытах *in vitro* показано, что добавление внеклеточных везикул, выделенных из секрета МСК пупочного канатика, культивированных в условиях гипоксии, более значительно подавляет апоптоз NRK-52E-клеток, подвергнутых токсическому действию цисплатины, чем везикулы, выделенные из МСК, культивированных в стандартных условиях [97].

С этой целью также используют добавление некоторых фармакологических средств, стимулирующих секреторную активность СК. На модели септической ОПП у мышей, вызванной введением липополисахарида, показано, что введение секрета эмбриональных МСК человека, преколонизированных добавлением к среде культивирования триметазидина и диазоксида, существенно повышает выживаемость животных и уменьшает выраженность гистологических изменений в почках [98].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Восстановление функции почек после их острого или токсического повреждения и риск перехода ОПП в ХБП зависит от баланса адаптивных и дезадаптивных метаболических процессов в органе, влияющего на регенерацию поврежденных почечных структур. Стимуляции клеточной регенерации способствует активность резидентных или экзогенно введенных СК, секреторных комплексов биологически активных соединений (факторы роста, цитокины, микроРНК, ангиогенные факторы и др.). Использование

этого комплекса (секретома СК) для терапии острой и хронической дисфункции почек оказывает такой же терапевтический эффект, что и терапия самими СК. Выявление возможности выделения, концентрирования и стандартизации секретома СК привело к созданию на его основе ряда фармакопейных препаратов, проходящих клиническую апробацию. Для повышения эффективности клеточной терапии и «клеточной терапии без клеток» используют ряд подходов: введение СК и секретома непосредственно в орган, обогащение секретома путем концентрирования, выделения непосредственно из эмбриональных тканей, культивирования СК в условиях гипоксии и в присутствии ряда препаратов, стимулирующих клеточную секрецию.

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований по использованию «клеточной терапии без клеток» с целью оценки возможности использования такого подхода в клинической практике.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019; 394: 1949–1964.
- Al-Jaghbeer M, Dealmeida D, Bilderback A, Ambrosino R, Kellum JA. Clinical Decision Support for In-Hospital AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29: 654–660.
- Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephro Dial Transplant*. 2019; 34 (11): 1803–1805.
- Андрусев АМ, Перегудова НГ, Шинкарев МБ, Томили娜 НА. Заместительная почечная терапия хронической болезни почек 5-й стадии в Российской Федерации в 2016–2020 гг. Краткий отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ*. 2022; 24 (4): 555–565. Андрусев АМ, Перегудова НГ, Шинкарев МБ, Томили娜 НА. Kidney replacement therapy for end Stage Kidney disease in Russian Federation, 2016–2020 Russian National Kidney Replacement Therapy. Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists «Russian Dialysis Society». *Nephrology and Dialysis*. 2022; 24 (4): 555–565. [In Russ]. <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2022-4-555-565>.
- Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2024 году. XVII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2025; 27 (3): 8–32. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2024. 17th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2025; 27 (3): 8–32. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2025-3-8-32>.
- Yang J, Endo Y, Munir MM, Woldesenbet S, Altaf A, Limkemannet A et al. Waitlist Time, Age, and Social Vulnerability: Impact on the Survival Benefit of Deceased Donor Kidney Transplantation Versus Long-term Dialysis Among Patients With End-stage Renal Disease. *Transplantation*. 2025; 109 (1): e64–e74. doi: 10.1097/TP.0000000000000512.
- Rota C, Morigi M, Imberti B. Stem cell therapies in kidney diseases: progress and challenges. *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 2790. <https://doi.org/10.3390/ijms20112790>.
- Wang Z, Zhang C. From AKI to CKD: maladaptive repair and the underlying mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (18): 10880.
- Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7: 52.
- Puthumana J, Thiessen-Philbrook H, Xu L, Coca SG, Garg AX, Himmelfarb J et al. Biomarkers of inflammation and repair in kidney disease progression. *J Clin Invest*. 2021; 131 (3): e139927. doi: 10.1172/JCI139927.
- Kim CS, Bae EH, Ma SK, Kweon SS, Kim SW. Impact of Transient and Persistent Acute Kidney Injury on Chronic Kidney Disease Progression and Mortality after Gastric Surgery for Gastric Cancer. *PLoS One*. 2016; 11: e0168119.
- Курпатовский ВИ, Соколов МА, Рабинович ЭЗ, Сивков АВ. Клеточные и гуморальные механизмы регенерации почки. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2017; 2: 102–111. Kirpatovskiy VI, Sokolov MA, Rabinovich EZ, Sivkov AV. Cellular and humoral mechanisms of renal regeneration. *Experimental & Clinical Urology*. 2017; 2: 102–111. [In Russ, English abstract].
- Huang J, Kong Y, Xie C, Zhou L. Stem/progenitor cell in kidney: characteristics, homing, coordination, and maintenance. *Stem Cell Res Ther*. 2021; 12 (1): 197. doi: 10.1186/s13287-021-02266-0.
- Suzuki E, Fujita D, Takahashi M, Oba S, Nishimatsu H. Adult stem cells as a tool for kidney regeneration. *World J Nephrol*. 2016; 5 (1): 43–52. doi: 10.5527/wjn.v5.i1.43.
- Shankland SJ, Pippin JW, Duffield JS. Progenitor cells and podocyte regeneration. *Semin Nephrol*. 2014; 34 (4): 418–428. doi: 10.1016/j.semnephrol.2014.06.008.
- Angelotti ML, Ronconi E, Ballerini L, Peired A, Mazzinghi B, Sagrinati C et al. Characterization of renal progenitors committed toward tubular lineage and their regenerative potential in renal tubular injury. *Stem Cells*. 2012; 30 (8): 1714–1725. doi: 10.1002/stem.1130.
- Rinkevich Y, Montoro DT, Contreras-Trujillo H, Harari-Steinberg O, Newman AM, Tsai JM et al. In vivo clonal analysis reveals lineage-restricted progenitor characteristics in mammalian kidney development, maintenance,

- and regeneration. *Cell Rep.* 2014; 7: 1270–1283. doi: 10.1016/j.celrep.2014.04.018.
18. Kusaba T, Lalli M, Kramann R, Kobayashi A, Humphreys BD. Differentiated kidney epithelial cells repair injured proximal tubule. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014; 111 (4): 1527–1532. doi: 10.1073/pnas.1310653110.
 19. Miya M, Maeshima A, Mishima K, Sakurai N, Ikeuchi H, Kuroiwa T et al. Age related decline in label-retaining tubular cells: implication for reduced regenerative capacity after injury in the aging kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012302 (6): F694–F702. doi: 10.1152/ajprenal.00249.201.
 20. Geng H, Lan R, Singha PK, Gilchrist A, Weinreb PH, Violette SM et al. Lysophosphatidic acid increases proximal tubule cell secretion of profibrotic cytokines PDGF-B and CTGF through LPA2- and Galphaq-mediated Rho and alphavbeta6 integrin-dependent activation of TGF-beta. *Am J Pathol.* 2012, 181, 1236–1249.
 21. Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S, Walczak H, Vandenabeele P. Regulated necrosis: The expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014; 15: 135–147.
 22. Zuk A, Bonventre JV. Acute Kidney Injury. *Annu Rev Med.* 2016; 67: 293–307.
 23. Fligny C, Duffield JS. Activation of pericytes: recent insights into kidney fibrosis and microvascular rarefaction. *Curr Opin Rheumatol.* 2013; 25 (1): 78–86. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835b656b.
 24. Ullah MM, Basile DP. Role of renal hypoxia in the progression from acute kidney injury to chronic kidney disease. *Seminars in nephrology.* – WB Saunders. 2019; 39 (6): 567–580.
 25. Xu Y, Zou P, Cao X. Advances in pharmacotherapy for acute kidney injury. *Expert Opin Pharmacother.* 2022; 23 (6): 713–726. doi: 10.1080/14656566.2022.2050214.
 26. Ahmadi A, Rad NK, Ezzatizadeh V, Moghadasali R. Kidney regeneration: stem cells as a new trend. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2020; 15 (3): 263–283.
 27. Marcheque J, Bussolati B, Csete M, Perin L. Concise Reviews: Stem Cells and Kidney Regeneration: An Update. *Stem Cells Transl Med.* 2019; 8: 82–92.
 28. Wong CY. Current advances of stem cell-based therapy for kidney diseases. *World J Stem Cells.* 2021; 13 (7): 914–933.
 29. Liu D, Cheng F, Pan S, Liu Z. Stem cells: a potential treatment option for kidney diseases. *Stem Cell Res Ther.* 2020; 11 (1): 249. doi: 10.1186/s13287-020-01751-2.
 30. Chen F, Chen N, Xia C, Wang H, Shao L, Zhou C, Wang J. Mesenchymal Stem Cell Therapy in Kidney Diseases: Potential and Challenges. *Cell Transplant.* 2023; 32: 1–23. doi: 10.1177/09636897231164.
 31. Golle L, Gerth HU, Beul K, Heitplatz B, Barth P, Fobker M et al. Bone marrow-derived cells and their conditioned medium induce microvascular repair in uremic rats by stimulation of endogenous repair mechanisms. *Sci Rep.* 2017; 7: 9444.
 32. Zhang JB, Wang X, Lu GL, Huang HS, Xu SY. Adipose-derived mesenchymal stem cells therapy for acute kidney injury induced by ischemia-reperfusion in a rat model. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2017; 44 (12): 1232–1240. doi: 10.1111/1440-1681.12811.
 33. Lee KH, Tseng WC, Yang CY, Tarng DC. The anti-inflammatory, anti-oxidative, and anti-apoptotic benefits of stem cells in acute ischemic kidney injury. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (14): 3529.
 34. Yun CW, Lee SH. Potential and therapeutic efficacy of cell-based therapy using mesenchymal stem cells for acute/chronic kidney disease. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (7): 1619. <https://doi.org/10.3390/ijms20071619>.
 35. Sivanathan KN, Coates PT. Improving human kidney function in renovascular disease with mesenchymal stem cell therapy. *Kidney Int.* 2020; 97 (4): 655–656. doi: 10.1016/j.kint.2019.12.020.
 36. Textor SC, Abumoawad A, Saad A, Ferguson C, Dietz A. Stem Cell Therapy for Microvascular Injury Associated with Ischemic Nephropathy. *Cells.* 2021; 10 (4): 765. doi: 10.3390/cells10040765.
 37. Cianci R, Simeoni M, Cianci E, De Marco O, Pisani A, Ferri C et al. Stem Cells in Kidney Ischemia: From Inflammation and Fibrosis to Renal Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (5): 4631. doi: 10.3390/ijms24054631.
 38. Selamet U, Ahdoon RS, Salasnek R, Abdelnour L, Hanna RM. Onconephrology: mitigation of renal injury in chemotherapy administration. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2024; 33 (2): 257–266. doi: 10.1097/MNH.0000000000000960.
 39. Van der Vorst MJDL, Neeffes ECW, Toffoli EC, Oosterling-Jansen JEW, Vergeer MR, Leemans CR et al. Incidence and risk factors for acute kidney injury in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation with high-dose cisplatin. *BMC Cancer.* 2019; 19 (1): 1066.
 40. Missoum A. Recent Updates on Mesenchymal Stem Cell Based Therapy for Acute Renal Failure. *Curr Urol.* 2020; 13 (4): 189–199. doi: 10.1159/000499272.
 41. Karimzadeh P, Foroutan T, Nafar M, Kalavati S. Impact of Nanographene Oxide on Cisplatin Induced Acute Kidney Injury Managed by Stem Cells Therapy. *Iran J Kidney Dis.* 2023; 17 (5): 271–280. doi: 10.52547/ijkd.7472.
 42. Ranjbar E, Tavakol Afshari J, KhajaviRad A, Ebrahimzadeh-Bideskan A, Shafieian R. Insights into the protective capacity of human dental pulp stem cells and its secretome in cisplatin-induced nephrotoxicity: effects on oxidative stress and histological changes. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2022; 34 (3): 349–356. doi: 10.1515/jbcpp-2022-0159.
 43. Abdelrahman SA, Raafat N, Abdelaal GMM, Aal SMA. Electric field-directed migration of mesenchymal stem cells enhances their therapeutic potential on cisplatin-induced acute nephrotoxicity in rats. *Naunyn Schmiedeberts Arch Pharmacol.* 2023; 396 (6): 1077–1093. doi: 10.1007/s00210-022-02380-7.
 44. Ganguly A, Chetty S, Primavera R, Levitte S, Regmi S, Dulken BW et al. Time-course analysis of cisplatin induced AKI in preclinical models: implications for testing

- different sources of MSCs. *J Transl Med.* 2024; 22: 789. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05439-6>.
45. Kou M, Huang L, Yang J, Chiang Z, Chen S, Liu J et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for immunomodulation and regeneration: a next generation therapeutic tool? *Cell Death Dis.* 2022; 13 (7): 580.
 46. Xia J, Minamino S, Kuwabara K, Arai S. Stem cell secretome as a new booster for regenerative medicine. *Biosci Trends.* 2019; 13 (4): 299–307. <https://doi.org/10.5582/bst.2019.01226>.
 47. Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, Schneider, Perez-Fernandez R. Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *Int J Mol Sci.* 2017 (18): 1852. <https://doi.org/10.3390/ijms1809185>.
 48. Groth CG, Andersson A, Björken C, Gunnarsson R, Hellerström C, Lundgren G et al. Transplantation of fetal pancreatic microfragments via the portal vein to a diabetic patient. *Diabetes.* 1980; 29 (suppl 1): 80–83.
 49. Zhu RP, Lin XY, Wang JT. Fetal hepatocellular suspension transfusion (FHST) in the treatment of chronic active hepatitis B. *Chung Hua Nei Ke Za Zhi.* 1990; 29: 419–421.
 50. Harousseau JL, Devergie A, Lawler S, Gluckman E, Schaison G. Implant of fetal liver in severe bone marrow aplasia. *Nouv Rev Francaise D'Hematologie.* 1980; 22 (Suppl.): 572.
 51. Hitchcock ER, Clough CG, Hughes RC, Kenny BG. Transplantation in Parkinson's disease: stereotactic implantation of adrenal medulla and foetal mesencephalon. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1988; 46: 48–50. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-9029-6_11.
 52. Савельев СВ. Трансплантация эмбрионального головного мозга. *Архив патологии.* 1992; 54 (11): 43–46. Saveliy SV. Transplantation of the embryonic brain. *Arkhiv Patologii = Archive of Pathology.* 1992; 54 (11): 43–46. [In Russ].
 53. Carroll J, Gosden RG. Transplantation of frozen-thawed mouse primordial follicles. *Hum Reprod.* 1993; 8 (8): 1163–1167. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138221>.
 54. Кирпатовский ИД, Дендеберов ЕС. Способ лечения вторичного гипогонадизма. Патент на изобретение RUS № 2177735. 2002. Kirpatovskiy ID, Denderov ES. Sposob lecheniya vtorichnogo gipogonadizma. Patent RUS № 2177735.2002. [In Russ].
 55. Chouaib B, Haack-Sørensen M, Chaubron F, Cuisinier F, Collart-Dutilleul PY. Towards the standardization of mesenchymal stem cell secretome-derived product manufacturing for tissue regeneration. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (16): 12594. <https://doi.org/10.3390/ijms241612594>.
 56. Пушкарь ДЮ, Куприянов ЮА, Гамидов СИ, Кривобородов ГГ, Спивак ЛГ, Аль-Шукри СХ и др. Оценка безопасности и эффективности лекарственного препарата Везустен® у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем. *Урология.* 2022; (3): 42–51. Pushkar DYu, Kupriyanov YA, Gamidov SI, Krivoborodov GG, Spivak LG, Al-Shukri SKh et al. Safety and efficacy of Vesusten® for patients with overactive bladder. *Urologia.* 2022; (3): 42–51. [In Russ]. <https://doi.org/10.18565/urology.2022.3.42-51>.
 57. Хавинсон ВХ. Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее. *Клиническая медицина.* 2020; 98 (3): 165–177. Khavinson VKh. Peptide medicines: past, present, future. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2020; 98 (3): 165–177. [In Russ]. <https://doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177>.
 58. Цуканов АЮ, Байпакова МИ, Дорофеева ВП, Леонов ОВ, Глатко СБ, Новоселов АВ и др. Применение пептидов мочевого пузыря крупного рогатого скота при лучевом поражении мочевого пузыря в хроническом эксперименте. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2025; 18 (1): 18–26. Tsukanov AYu, Baypakova MI, Dorofeeva VP, Leonov OV, Glatko SB, Novoselov AV et al. Use of cattle bladder peptides in radiation injury of the bladder in a chronic experiment. *Experimental and Clinical Urology.* 2025; 18 (1): 18–26. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2025-18-1-18-26>.
 59. Хоченкова ЮА, Мачкова ЮС, Хоченков ДА, Сидорова ТА, Сафарова ЭР, Бастрикова НА и др. Исследование механизмов действия препарата Фертивелл in vivo. *Урология.* 2023; (1): 60–70. Khochenkova YuA, Machkova YuS, Khochenkov DA, Sidorova TA, Safarova ER, Bastrikova NA et al. A study of the mechanisms of action of Fertiwell in vivo. *Urologiia.* 2023; (1): 60–70. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.18565/urology.2023.1.60-70>.
 60. Bogatcheva NV, Coleman ME. Conditioned medium of mesenchymal stromal cells: a new class of therapeutics. *Biochemistry (Mosc).* 2019; 84 (11): 1375–1389. <https://doi.org/10.1134/S0006297919110129>.
 61. Wang SY, Hong Q, Zhang CY, Yang YJ, Cai GY, Chen XM. miRNAs in stem cell-derived extracellular vesicles for acute kidney injury treatment: comprehensive review of preclinical studies. *Stem Cell Res Ther.* 2019; 10 (1): 281. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1371-1>.
 62. Покуль ЛВ, Оразов МР, Лебедева МГ. Гиперактивный мочевого пузыря у больных после гистерэктомии. Особенности терапии регуляторными пептидами. *Женская клиника.* 2024; (2–3): 35–43. Pokul LV, Orazov MR, Lebedeva MG. Overactive bladder in patients after hysterectomy. Features of therapy with regulatory peptides. *Zhenskaya klinika = Women's clinic.* 2024; (2–3): 35–43. [In Russ, English abstract].
 63. Камчатнов ПР, Измайлов ИА, Соколов МА. Результаты применения препарата Целлекс у больных с цереброваскулярными заболеваниями. *Нервные болезни.* 2018; (1): 26–30. Kamchatnov PR, Izmajlov IA, Sokolov MA. The results of the use of the drug Cellex in patients with cerebrovascular diseases. *Nervnie bolezni.* 2018; 1: 26–30. [In Russ].
 64. Кирпатовский ВИ, Сивков АВ, Голованов СА, Дрожжева ВВ, Самойлова СИ, Рабинович ЭЗ и др. Профилактика развития острой постишемической почечной недостаточности с использованием белково-пептидного комплекса эмбриональной ткани. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2019; (3): 32–39.

- Kirpatovskiy VI., Sivkov AV, Golovanov SA, Drozhzheva VV, SamoiloVA SI, Rabinovich EZ et al. Prevention of the development of acute post-ischemic renal insufficiency using a protein-peptide complex of embryonal tissue. *Experimental and clinical urology*. 2019; (3): 32–39.
65. Курпатовский ВИ, Сивков АВ, Назиров МР, Ефремов ГД, Соколов МА, Комарова ЖВ и др. Терапия белково-пептидным комплексом эмбриональных стволовых клеток как метод уменьшения нефротоксического действия химиопрепарата цисплатин. *Онкоурология*. 2025; 21 (2): 198–210. Kirpatovskiy VI, Sivkov AV, Nazirov MR, Efremov GD, Sokolov MA, Komarova ZhV et al. Therapy with a protein-peptide complex of embryonic stem cells as a method of reducing the nephrotoxic effect of the chemotherapy drug cisplatin. *Onkourologiya – Cancer Urology*. 2025; 21 (2): 198–210. [In Russ, English abstract]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-198-210>.
66. Tsuji K, Kitamura S, Sang Y, Fukushima K, Wada J. Adult kidney stem/progenitor cells contribute to regeneration through the secretion of trophic factors. *Stem Cell Res*. 2020; 46: 101865. doi: 10.1016/j.scr.2020.101865.
67. Machiguchi T, Nakamura T. Nephron generation in kidney cortices through injection of pretreated mesenchymal stem cell-differentiated tubular epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019; 518 (1): 141–147. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.08.022.
68. Arifin A, Purwanto B, Indarto D, Wasita B, Sumanjar T, Pamungkasari EP, Soetrisno S. Improvement of renal functions in mice with septic acute kidney injury using secretome of mesenchymal stem cells. *Saudi J Biol Sci*. 2024; 31 (3): 103931. doi: 10.1016/j.sjbs.2024.103931.
69. Van Koppen A, Joles JA, van Balkom BW, Lim SK, de Kleijn D, Giles RH et al. Human embryonic mesenchymal stem cell-derived conditioned medium rescues kidney function in rats with established chronic kidney disease. *PLoS One*. 2012; 7: e38746.
70. Aghajani Nargesi A, Lerman LO, Eirin A. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for kidney repair: current status and looming challenges. *Stem Cell Res Ther*. 2017; 8 (1): 273.
71. Quaglia M, Merlotti G, Colombatto A, Bruno S, Stasi A, Franzin R et al. Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles as Potential Therapeutic Approach for Acute Kidney Injury. *Front Immunol*. 2022; 13: 849891. doi: 10.3389/fimmu.2022.849891.
72. Eirin A, Lerman LO. Mesenchymal Stem/Stromal Cell-Derived Extracellular Vesicles for Chronic Kidney Disease: Are We There Yet? *Hypertension*. 2021; 78 (2): 261–269. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.14596.
73. Li L, Wang R, Jia Y, Rong R, Xu M, Zhu T. Exosomes derived from mesenchymal stem cells ameliorate renal ischemic-reperfusion injury through inhibiting inflammation and cell apoptosis. *Front Med*. 2019; 6: 269.
74. Birtwistle L, Chen XM, Pollock C. Mesenchymal stem cell derived extracellular vesicles to the rescue of renal injury. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (12): 6596.
75. Lim SW, Kim KW, Kim BM, Shin YJ, Luo K, Quan Y et al. Alleviation of renal ischemia/reperfusion injury by exosomes from induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells. *Korean J Intern Med*. 2022; 37 (2): 411–424. doi: 10.3904/kjim.2020.438.
76. Gao F, Zuo B, Wang Y, Li S, Yang J, Sun D. Protective function of exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in acute kidney injury through SIRT1 pathway. *Life Sci*. 2020; 255: 117719.
77. Song T, Eirin A, Zhu X, Zhao Y, Krier JD, Tang H et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles induce regulatory T cells to ameliorate chronic kidney injury. *Hypertension*. 2020; 75 (5): 1223–1232.
78. Alasmari WA, El-Shetry ES, Ibrahim D, El-Sawy NA, Eldoumani H, Metwally AS et al. Mesenchymal stem-cells' exosomes are renoprotective in postmenopausal chronic kidney injury via reducing inflammation and degeneration. *Free Radic Biol Med*. 2022; 182: 150–159.
79. Wechsler ME, Rao VV, Borelli AN, Anseth KS. Engineering the MSC secretome: a hydrogel focused approach. *Adv Healthc Mater*. 2021; 10 (7): e2001948.
80. Liu Y, Han J, Fang J, Li R. The Beneficial Effects of Mesenchymal Stem Cells in Acute Kidney Injury: A Narrative Review. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2024; 19 (2): 200–209. doi: 10.2174/1574888X18666230206115046.
81. Schmuck EG, Koch JM, Centanni JM, Hacker TA, Braun RK, Eldridge M et al. Biodistribution and clearance of human mesenchymal stem cells by quantitative three-dimensional cryo-imaging after intravenous infusion in a rat lung injury model. *Stem Cells Transl Med*. 2016; 5 (12): 1668–1675.
82. Herberts CA, Kwa MS, Hermsen HP. Risk factors in the development of stem cell therapy. *J Transl Med*. 2011; 9: 29.
83. Bagno LL, Salerno AG, Balkan W, Hare JM. Mechanism of action of mesenchymal stem cells (MSCs): impact of delivery method. *Expert Opin Biol Ther*. 2022; 22 (4): 449–463.
84. Huang M, Li D, Chen J, Ji Y, Su T, Chen Y et al. Comparison of the treatment efficacy of umbilical mesenchymal stem cell transplantation via renal subcapsular and parenchymal routes in AKI-CKD mice. *Stem Cell Res Ther*. 2022; 13 (1): 128.
85. Yim HE, Kim DS, Chung HC, Shing B. Controlled Delivery of Stem Cell-Derived Trophic Factors Accelerates Kidney Repair After Renal Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Stem Cells Transl Med*. 2019; 8: 959–970.
86. Tarng DC, Tseng WC, Lee PY, Chiou SH, Hsieh SL. Induced pluripotent stem cell-derived conditioned medium attenuates acute kidney injury by downregulating the oxidative stress-related pathway in ischemia-reperfusion rats. *Cell Transplant*. 2016; 25: 517–530.
87. Abedi A, Azarnia M, Jamali Zahvarehy M, Foroutan T, Golestani S. Effect of different times of intraperitoneal injections of human bone marrow mesenchymal stem cell conditioned medium on gentamicin-induced acute kidney injury. *Urol J*. 2016; 13: 2707–2716.
88. Burst VR, Gillis M, Pütsch F, Herzog R, Fischer JH, Heid P et al. Poor cell survival limits the beneficial im-

- pect of mesenchymal stem cell transplantation on acute kidney injury. *Nephron Exp Nephrol.* 2010; 114 (3): e107–e116.
89. Jiang Y, Wang Y, Li Q, Yu C, Chu W. Natural polymer-based stimuli-responsive hydrogels. *Curr Med Chem.* 2020; 27 (16): 2631–2657.
90. Unal AZ, West JL. Synthetic ECM: bioactive synthetic hydrogels for 3D tissue engineering. *Bioconj Chem.* 2020; 31 (10): 2253–2271.
91. Wang H, Shang Y, Chen X, Wang Z, Zhu D, Liu Y et al. Delivery of MSCs with a hybrid beta-sheet peptide hydrogel consisting IGF-1C domain and D-form peptide for acute kidney injury therapy. *Int J Nanomed.* 2020; 15: 4311–4324.
92. Fu Z, Zhang Y, Geng X, Chi K, Liu C, Song C et al. Optimization strategies of mesenchymal stem cell-based therapy for acute kidney injury. *Stem Cell Res Ther.* 2023; 14: 116: 2–16. doi: 10.1186/s13287-023-03351-2.
93. Yap JX, Leo CP, Mohd Yasin NH, Show PL, Chu DT, Singh V et al. Recent advances of natural biopolymeric culture scaffold: synthesis and modification. *Bioengineered.* 2022; 13 (2): 2226–2247.
94. Jansen K, Schuurmans CCL, Jansen J, Masereeuw R, Vermonden T. Hydrogel-Based Cell Therapies for Kidney Regeneration: Current Trends in Biofabrication and In Vivo Repair. *Curr Pharm Des.* 2017; 23 (26): 3845–3857. doi: 10.2174/1381612823666170710155726.
95. Huang S, Li Y, Wang X, Ma X, Zhang X. Injectable gels of collagen and decellularized vascular matrix improve MSC-based therapy for acute kidney injury. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2017; 28 (18): 2186–2195.
96. Севастьянов ВИ, Перова НВ. Биополимерный гетерогенный гидрогель СФЕРО®гель – инъекционный биodeградируемый имплантат для заместительной и регенерационной медицины. *Практическая медицина.* 2014; 8 (84): 120–126. Sevastianov VI, Perova NV. Biopolimerniy geterogenniy gidrogel SFERO®gel – in'ektsionniy biodegradiruemyi implantat dlia zamesitel'noy i regeneratsionnoy meditsiny. *Prakticheskaja meditsina.* 2014; 8 (84): 120–126. [In Russ].
97. Zhou Y, Xu H, Xu W, Wang B, Wu H, Tao Y et al. Exosomes released by human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced renal oxidative stress and apoptosis *in vivo* and *in vitro*. *Stem Cell Res Ther.* 2013; 4 (2): 34.
98. Jahandideh S, Khatami S, Eslami Far A, Kadivar M. Anti-inflammatory effects of human embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells secretome preconditioned with diazoxide, trimetazidine and MG-132 on LPS-induced systemic inflammation mouse model. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2018; 46 (sup2): 1178–1187. doi: 10.1080/21691401.2018.1481862.

Статья поступила в редакцию 10.10.2025 г.
The article was submitted to the journal on 10.10.2025