

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-26-37>

Терапия ксеногенным протеомным комплексом из эмбриональных клеток головного мозга тормозит прогрессирование экспериментально вызванной хронической почечной недостаточности

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В.И. Кирпатовский¹, А.В. Сивков¹, М.А. Соколов², С.А. Голованов¹, В.В. Дрожжева¹, В.Н. Синюхин¹, Е.В. Фролова³, О.И. Аполихин¹, А.Д. Каприн^{4,5,6}

¹ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д.51, 3-я Парковая ул., Москва, 105425, Россия

² АО «Фарм-Синтез»; д. 29, стр. 134, ул. Верейская, г. Москва, 121357, Россия.

³ Всероссийский институт научной и технической информации РАН; д. 20, ул. Усиевича, Москва, 125315, Россия

⁴ ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 4, ул. Королева, Калужская область, г. Обнинск, 249036, Россия

⁵ МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 3, 2-ой Боткинский проезд, Москва, 125284, Россия

⁶ Российский университет дружбы народов; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

Контакт: Сивков Андрей Владимирович, uoinfo@yandex.ru

Аннотация:

Введение. В ранее опубликованных экспериментальных исследованиях нами было показано, что у крыс с предварительно смоделированной острой постишемической почечной недостаточностью терапия белково-пептидным комплексом, выделенным из стволовых и прогениторных клеток головного мозга эмбрионов свиней, оказывает значимый терапевтический эффект, уменьшая выраженность функциональных и гистологических нарушений, препятствуя переходу патологического процесса в хроническую болезнь почек. Данное исследование посвящено оценке эффективности влияния этой терапии на течение искусственно вызванной хронической почечной недостаточности (ХПН) у крыс.

Материал и методы. опыты проведены на 45 белых беспородных крысах-самцах массой 200-240 г. ХПН моделировали путем односторонней нефрэктомии и резекции обоих полюсов оставшейся почки, что уменьшало массу функционирующей паренхимы на 80%. В 1-й серии опытов никакой терапии не проводили, во 2-4-й сериях животным внутривенно вводили фракционированный ксеногенный протеомный комплекс (секретом) стволовых и прогениторных клеток головного мозга эмбрионов свиньи (ССПК) в ежедневной дозе 0,1 мл в разных режимах: два 10-дневных курса с 10-дневным перерывом между ними (2-я серия), увеличение первого курса до 20 дней и повторный 10-дневный курс через 10 дней (3-я серия) и непрерывная терапия в течение 30 дней (4-я серия). 5 серия – интактные животные. Оценку эффективности терапии проводили на основании выраженности развития компенсаторной гипертрофии почки, по динамике биохимических показателей функции почки, активности ферментов (аспартатаминотрансфераза – АСТ, аланинаминотрансфераза – АЛТ, лактатдегидрогеназа – ЛДГ, щелочная фосфатаза – ЩФ) в крови и моче и уровню уремических нейротоксинов 3-индоксил сульфата и р-толил сульфата в крови.

Результаты. Терапия ССПК во всех вариантах способствовала более выраженной компенсаторной гипертрофии оставшейся почки, а также уменьшению выраженности основных функциональных показателей через 30 и 60 дней: уменьшалась выраженность полиурии, концентрация мочевины в крови снижалась в большей степени, а скорость клубочковой фильтрации и канальцевая реабсорбция натрия и кальция приближались к нормальным значениям, что не наблюдали в контрольной серии. При этом выраженность терапевтического действия была более наглядна при непрерывной 30-дневной терапии. Также отмечено менее выраженное повышение активности ферментов в крови и их экскреции с мочой, что свидетельствовало о цитопротективном эффекте терапии ССПК. Если в контрольной серии опытов отмечали ухудшение изучаемых показателей при увеличении сроков наблюдения с 30 до 60 дней, то во всех опытных сериях они сохранялись на субнормальном уровне. Терапия ССПК также способствовала меньшему накоплению в крови уремических токсинов (3-индоксил сульфата и р-толил сульфата).

Заключение. Пролонгированная терапия ССПК предотвращает прогрессирование ХПН за счет стимуляции компенсаторной гипертрофии почки и цитопротективного влияния, а также способствует более эффективному выведению уремических токсинов, препятствуя их накоплению в крови.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; протеомный комплекс; терапия; стволовые клетки; секретом; уремические токсины.

Для цитирования: Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Соколов М.А., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Синюхин В.Н., Фролова Е.В., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Терапия ксеногенным протеомным комплексом из эмбриональных клеток головного мозга тормозит прогрессирование экспериментально вызванной хронической почечной недостаточности. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(3):26-37; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-26-37>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-26-37>

Therapy with xenogenic proteomic complex from embryonic brain cells inhibits the progression of experimentally induced chronic renal failure

EXPERIMENTAL STUDY

V.I. Kirpatovskiy¹, A.V. Sivkov¹, M.A. Sokolov², S.A. Golovanov¹, V.V. Drozhzheva¹, V.N. Sinyukhin¹, E.V. Frolova³, O.I. Apolikhin¹, A.D. Kaprin^{4,5,6}

¹ N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; 51, 3rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

² JSC Pharm-Synthesis; 29, building 134, st. Vereiskaya, Moscow, 121357, Russia

³ All-Russian Institute of Scientific and Technical Information of the Russian Academy of Sciences; 20, st. Usievich, Moscow, 125315, Russia

⁴ National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of Health of Russian Federation; 4, st. Koroleva, Kaluga region, Obninsk, 249036, Russia

⁵ P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

⁶ RUDN University; 6, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

Contacts: Andrey V. Sivkov, uroinfo@yandex.ru

Summary:

Introduction. In previously published experimental studies, we have shown that in rats with pre-modeled acute post-ischemic renal failure, therapy with a proteomic complex isolated from brain cells of pig embryos has a pronounced therapeutic effect, reducing the severity of functional and histological disorders and preventing the transition of the pathological process into chronic kidney insufficiency. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of this therapy for the course of artificially induced chronic renal failure (CRF) in rats.

Material and methods. Experiments were carried out on 45 white mongrel male rats weighing 200-240 g. CRF was modeled by unilateral nephrectomy and resection of both poles of the remaining kidney, which reduced the mass of the functioning parenchyma by 80%. In the 1-st series of experiments no therapy was performed. In the 2-nd - 4-th series the animals were intraperitoneally injected with a fractionated xenogenic proteomic complex (secretom) from pig brain stem and progenitor cells (SSPC) at a daily dose of 0.1 ml in different modes: two 10-days courses with a 10-days break between them (2nd series); prolongation of the 1st course up to 20 days and a repeated 10-days course after 10 days (3rd series); continuous SSPC therapy for 30 days (4-th series). 5th series – intact animals. The effectiveness of therapy was evaluated based on the severity of the development of compensatory renal hypertrophy, the dynamics of biochemical parameters of kidney function, the activity of enzymes (ALT, AST, LDH, alkaline phosphatase) in blood and urine and the level of uremic neurotoxins 3-indoxyl sulfate and p-tolyl sulfate in the blood.

Results. SSPC therapy in all variants contributed to a more pronounced compensatory hypertrophy of the remaining kidney, as well as a decrease in the severity of the main functional indicators after 30 and 60 days: the severity of polyuria decreased, the concentration of urea in the blood decreased to a greater extent, and the glomerular filtration rate and tubular reabsorption of sodium and calcium approached normal values, which was not observed in the control series. The severity of the therapeutic effect was more pronounced with continuous 30-day therapy. There was also a less pronounced increase in the activity of enzymes in the blood and their excretion in the urine, which indicated the cytoprotective effect of SSPC therapy. If in the control series of experiments, the deterioration of the studied indicators were noted with an increase in the observation period from 30 to 60 days, whereas in all experimental series they remained at a sub-normal level. SSPC therapy also contributed to a lower accumulation of uremic toxins (3-indoxyl sulfate and p-tolyl sulfate) in the blood.

Conclusion. Prolonged therapy of SSPC prevents the progression of CRF by stimulating compensatory hypertrophy of the kidney and cytoprotective effect and promotes more effective elimination of uremic toxins, preventing their accumulation in the blood.

Key words: chronic renal failure; proteomic complex; stem cells; progenitor cells; secretom; uremic toxins.

For citation: Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Sokolov M.A., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Sinyukhin V.N., Frolova E.V., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Therapy with xenogenic proteomic complex from embryonic brain cells inhibits the progression of experimentally induced chronic renal failure. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):26-37; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-26-37>

ВВЕДЕНИЕ

Хронические заболевания почек, а также последствия тяжелого острого повреждения почек, в конечном итоге могут привести к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) с прогрессированием до терминальной стадии, требующей органозамещающей терапии (хронический диализ или трансплантация почки). В связи с этим актуальной задачей является изучение возможности остановки или торможения прогрессивной утраты функции почек. Современные возможности терапии ХПН весьма ограничены и, хотя несколько и замедляют, но не позволяют остановить прогрессирование заболевания [1, 2]. Регенеративная медицина предлагает несколько подходов к решению данной задачи, включая

терапию с использованием стволовых/прогениторных клеток разного происхождения, в том числе индуцированных плюрипотентных клеток, а также продуктов их секреции (секретом), выделенных из самих клеток или из среды их культивирования. Многими экспериментальными исследованиями на животных показана целесообразность использования низкодифференцированных клеток для терапии острого или хронического повреждения почек [3-5]. Тем не менее, ряд вопросов клинической безопасности этого метода остается открытым, в частности, возможность развития иммунной реакции на аллогенные или ксеногенные клетки, опасность тромбоэмболии легочной артерии при внутривенном введении суспензии клеток, нежелательная дифференцировка мезенхимных клеток в костную, хрящевую или

жировую ткань, а также риск развития тератом при использовании плюрипотентных клеток [6-8]. В связи с этим более перспективным направлением в настоящее время может считаться использование продуктов секреции эмбриональных стволовых клеток (cell-free cell therapy), как более безопасного варианта терапии, не имеющего юридических и этических ограничений [9-11].

В ранее проведенных исследованиях нами было показано, что терапия ксеногенным протеомным комплексом (фракционированный секретом ксеногенных эмбриональных стволовых и прогениторных клеток, полученный хроматографическим методом из головного мозга свиней) оказывает выраженный нефропротективный эффект при моделировании острой пост-ишемической почечной недостаточности [12, 13], а также уменьшает риск перехода острого повреждения почек в хроническую болезнь почек [14]. В данном исследовании мы изучили влияние этого комплекса на течение хронической болезни почек на модели пострезекционной ХПН у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проведены на 45 аутбредных крысах-самцах массой 200-240 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария с неограниченным доступом к полнорационному брикетированному комбикорму для лабораторных грызунов (рецептура ПК-120, ООО «Лабораторкорм», Россия) и питьевой воде. Все манипуляции с животными выполняли в соответствии с Европейской конвенцией о защите животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123) и Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС о защите животных, используемых для научных целей.

У крыс моделировали ХПН путем односторонней нефрэктомии и резекции верхнего и нижнего полюсов оставшейся почки, что приводило к уменьшению массы функционирующей паренхимы почек в среднем на 80%. Анестезию вызывали внутрибрюшинным введением смеси Золетила-100 («Valdefarm», Франция) и

Рометара («Биовета», Чешская республика) в соотношении 1:1 при расчетной дозе Золетила 15 мг/кг.

Животных наблюдали в течение 7 дней после операции, после чего брали пробы крови из хвостовой вены и суточной мочи для подтверждения формирования ХПН, что определяли по повышению концентрации креатинина, мочевины и активности ферментов в крови и моче. Значения этих показателей служили ориентиром для определения динамики развития патологического процесса и влияния на него проводимой терапии. После этого животных включали в исследование и начинали отсчет контрольных сроков с 8 дня после моделирования ХПН.

Проведено 5 серий экспериментов. В 1-й серии (контроль, 10 крыс) никакой терапии не проводили. Начиная с 8 дня после моделирования ХПН, во 2-4-й сериях (по 10 крыс в каждой) проводили терапию в различных режимах фракционированным ксеногенным секретом эмбриональных стволовых и прогениторных клеток (ССПК), представляющим собой протеомный комплекс с молекулярной массой компонентов от 10 до 250 кДа, хроматографически выделенный из головного мозга эмбрионов свиней и являющийся активным компонентом фармакопейного препарата Целлекс (АО «Фарм-Синтез», Россия). Во 2-й серии ССПК вводили внутрибрюшинно курсами (2 курса по 10 дней с 10-дневным перерывом между курсами) с ежедневными инъекциями в дозе 0,1 мл препарата на крысу (0,1 мг действующего компонента). В 3-й серии длительность первого курса увеличили до 20 дней, а второй курс проводили, как и во 2-й серии. В 4-й серии осуществляли непрерывную терапию ССПК в течение 30 дней. Пятую серию составили 5 интактных крыс.

Эффективность различных вариантов терапии ССПК оценивали по биохимическим показателям крови и мочи. С этой целью в начале терапии и через 30 и 60 дней крыс высаживали в обменные клетки для сбора суточной мочи с оценкой диуреза и брали пробы крови из хвостовой вены. Схематически дизайн исследования представлен на рисунке 1.

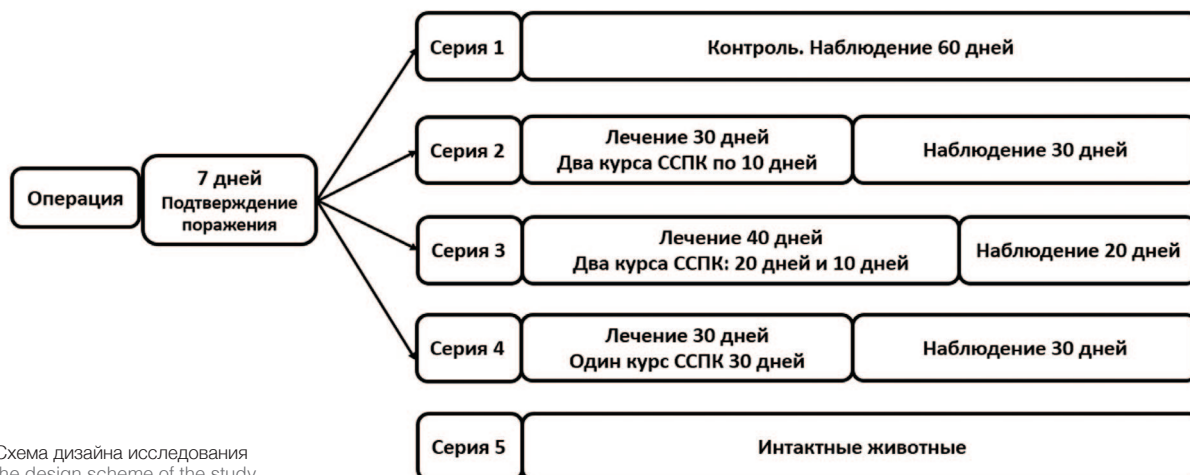


Рис. 1. Схема дизайна исследования
Fig. 1. The design scheme of the study

В крови и моче на автоматическом биохимическом анализаторе ADVIA-2000 (Siemens) с использованием стандартных наборов реактивов определяли следующие показатели: концентрацию мочевины, креатинина, натрия, калия, кальция, а также активность ряда ферментов (аспартатаминотрансфераза – АСТ, аланинаминотрансфераза – АЛТ, лактатдегидрогеназа – ЛДГ, щелочная фосфатаза – ЩФ). Из полученных данных рассчитывали показатели функционального состояния почек: скорость клубочковой фильтрации, канальцевую реабсорбцию натрия и кальция, точную экскрецию ферментов с мочой по общепринятым формулам расчета.

В пробах крови, взятых через 2 месяца после начала эксперимента, методом сверхпроизводительной жидкостной хроматографии (UPLC) с МС/МС детекцией на аппарате ACQUITY UPLC (Waters) определили концентрацию характерных для ХПН нейротоксических метаболитов: 3-индоксил сульфата и р-толил сульфата.

Через 1 и 2 месяца по 5 животных из каждой группы выводили из эксперимента путем передозировки наркотических веществ. У них удаляли почки и проводили определение их массы взвешиванием на электронных весах Acculab (Sartorius) с целью оценки выраженности компенсаторной гипертрофии органа.

Статистическую обработку цифрового материала провели с помощью программ Excel 2003 и Statistica 10,0 с определением среднegrupповых значений показателей и ошибки средней ($M \pm m$) и достоверности различий между сравниваемыми группами по критерию t Стьюдента. Значимыми различия признавали при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки динамики развивающейся компенсаторной гипертрофии единственной резецированной почки сравнивали ее массу через 1 и 2 месяца после моделирования ХПН с массой обеих почек интактных животных, а также с массой, резецированной в аналогичных условиях почки. Средние значения массы

обеих почек интактных крыс составили $2,75 \pm 0,02$ г, а масса почки после резекции ее полюсов – $0,54 \pm 0,03$ г, что соответствовало 19,6% от массы обеих почек в норме. Через месяц у крыс 1-4 серий отмечен рост массы оставшейся почки, причем у получавших терапию ССПК – достоверно больший, чем в контрольной серии. В процентном отношении от исходного показателя масса почек составила: в 1-й (контрольной) серии – 61,4%; во 2-й серии – 68,7%; в 3-й серии – 71,2% и в 4-й серии – 70,2%, а относительно контрольной группы – увеличение составило 11,8% – 16,0% соответственно. Прирост массы органа в течение первого месяца, отражающий интенсивность процесса компенсаторной гипертрофии, оказался достоверно выше ($p < 0,05$) во всех опытных группах, по сравнению с контрольной серией опытов, тогда как между группами с разными вариантами терапии ССПК достоверных различий не выявили. Это свидетельствует, что терапия ССПК стимулирует регенерационные процессы в органе, способствуя более быстрому восстановлению его паренхимы (табл. 1).

Через 2 месяца во всех сериях (кроме интактной) масса оставшейся почки достоверно уменьшалась по сравнению с первым месяцем, достигнув от нормального уровня 49,5%, 58,2%, 62,5% и 60,7% в 1-4 сериях, соответственно. Уменьшение массы почки в течение второго месяца, отмеченное во всех сериях опытов, может быть связано с процессом склерозирования, что характерно для прогрессирования ХПН. Однако, несмотря на это, масса органа во всех опытных сериях, по-прежнему, оставалась статистически достоверно выше ($p < 0,05$), чем в контроле на 17,6-26,5% (табл. 1).

При оценке динамики показателей, характеризующих выделительную функцию почек, выявили, что через 7 дней после моделирования ХПН у животных наступали характерные для этого состояния изменения в виде полиурии и повышения концентрации мочевины и креатинина в крови. К 30-м суткам наблюдения полиурия и концентрация мочевины продолжали возрастать, а уровень креатинина крови снижался ($p < 0,05$), но оставался достоверно выше нормальных значений, что свидетельствовало об определенной тенденции к компенсации развившихся функциональных нарушений. К 60-м суткам

Таблица 1. Влияние разных режимов терапии ССПК на увеличение массы единственной почки (в граммах) через 1 и 2 месяца после ее резекции
Table 1. The effect of SSPC therapy in different modes on the increase in the mass of a single kidney (in grams) 1 and 2 months after its resection

Серия / Срок Series / Term	1 месяц 1 month	2 месяца 2 months
Серия 1 (контроль) Series 1 (control)	$1,69 \pm 0,03$	$1,36 \pm 0,09$
Серия 2 Series 2	$1,89 \pm 0,06^*$ (+11,8%)	$1,60 \pm 0,06^*$ (+17,6%)
Серия 3 Series 3	$1,96 \pm 0,04^*$ (+16,0%)	$1,72 \pm 0,04^*$ (+26,5%)
Серия 4 Series 4	$1,93 \pm 0,03^*$ (+14,2%)	$1,67 \pm 0,03^*$ (+22,8%)

наблюдения все показатели оставались стойко повышенными (табл. 2).

Терапия ССПК в различных вариантах при сроке 30 суток после начала терапии не привела к достоверным изменениям диуреза и уровня креатинина крови, хотя выявлялась тенденция к уменьшению степени полиурии и гиперкреатининемии в сериях с более длительной терапией ССПК (20-дневный первый курс и непрерывная 30-дневная терапия в 3-й и 4-й сериях). В отношении уровня мочевины крови во 2-й серии изменений не выявили, в 3-й серии обнаружили тенденцию к снижению этого показателя, а у крыс 4-й серии концентрация мочевины достоверно снизилась.

Через 60 дней наблюдения в опытах с терапией ССПК во всех сериях наблюдали достоверное уменьшение выраженности полиурии и достоверное уменьшение уровня мочевины крови в 3-й и 4-й сериях, тогда как средние значения концентрации креатинина в крови во всех опытных группах достоверно не отличались от значений в контрольной серии, хотя тенденция к более низким значениям сохранялась (табл. 2).

Определение расчетных показателей функционального состояния почек показало, что скорость клубочковой фильтрации (СКФ), характеризующая состояние фильтрационной функции, в контрольной серии опытов через 7 дней после резекции единственной почки уменьшалась до 45% от нормальных значений

(табл. 2). Через 30 суток отмечено некоторое возрастание СКФ до 67% от нормы, но через 60 дней СКФ вновь снизилась до 47% от нормы. В сериях с терапией ССПК через 30 суток после моделирования ХПН во 2-й серии значения СКФ не отличались от показателей в контрольной серии, тогда как в 3-й и 4-й сериях отмечены достоверно более высокие значения. Через 60 суток во всех опытных сериях значения СКФ были достоверно выше, чем в контроле, оставаясь примерно на том же уровне, что и через 30 суток (рис. 2).

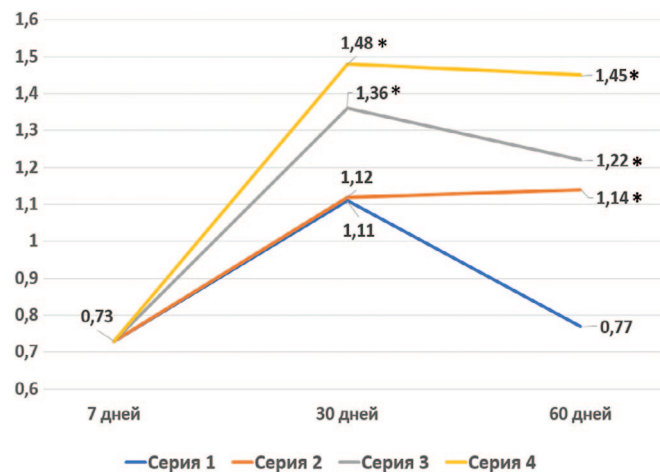


Рис. 2. Динамика СКФ в опытных группах
Fig. 2. Dynamics of glomerular filtration rate in the studied series

Таблица 2. Показатели функционального состояния почек интактной и опытных серий крыс
Table 2. The effect of SSPC therapy on the indicators of the functional state of the kidneys of rats with CRF

Показатели Parameters	Норма Normal	7 дней ХПН (1-4 серии) 7 days CRF1-4 Series	Серии опытов Series	Терапия ССПК / SCS therapy	
				30 дней 30 days	60 дней 60 days
Диурез, мл/сут Diuresis, ml/day	11,3±0,2	14,3±0,3	1-я 2-я 3-я 4-я	27,5±0,7 29,5±0,7 25,6±0,5 23,6±0,5	28,5±0,6 24,7±0,5* 21,4±0,4* 22,9±0,5*
Мочевина крови, ммоль/л Urea, mmol/l	6,8±0,2	8,9±0,3	1-я 2-я 3-я 4-я	13,6±0,7 13,3±0,4 11,4±0,6 9,8±0,6*	11,5±0,4 10,5±0,3 9,7±0,3* 10,0±0,3*
Креатинин крови, ммоль/л Creatinine, mmol/l	60±2	112±7	1-я 2-я 3-я 4-я	80±3 81±2 76±2 71±2	82±4 73±3 71±3 74±3
СКФ, мл/мин Glomerular filtration rate, ml/min	1,64±0,07	0,73±0,03	1-я 2-я 3-я 4-я	1,11±0,02 1,12±0,03 1,36±0,03* 1,48±0,04**	0,77±0,02 1,14±0,03*** 1,22±0,03*** 1,45±0,03***
Канальцевая реабсорбция Na ⁺ , % Tubular reabsorption of Na ⁺ , %	99,32±0,04	98,64±0,21	1-я 2-я 3-я 4-я	98,75±0,14 99,03±0,05 98,92±0,11 99,14±0,11	98,82±0,13 98,89±0,15 99,01±0,11 99,06±0,14
Канальцевая реабсорбция Ca ⁺⁺ , % Tubular reabsorption of Ca ⁺⁺ , %	99,68±0,04	97,19±0,36	1-я 2-я 3-я 4-я	96,19±0,09 98,51±0,11*** 98,35±0,13*** 98,67±0,13***	98,28±0,04 98,60±0,05 98,78±0,09* 98,95±0,11*

Примечание: достоверность различий по сравнению с 1-й серией: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$
Note: the reliability of the differences compared to the 1-st series: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Оценка влияния ССПК на состояние канальцевого аппарата почек показала, что все варианты терапии достоверно не изменяли показатели канальцевой реабсорбции натрия. Как в контрольной, так и во всех опытных сериях этот показатель сохранялся на стабильно сниженных значениях, как через 30, так и через 60 суток. В то же время в отношении реабсорбции кальция в почечных канальцах выявили статистически значимое положительное влияние всех вариантов терапии ССПК. Если в контроле отмечали снижение этого показателя через 30 суток после моделирования ХПН с его возрастанием к 60 суткам (но оставаясь ниже нормальных значений), то при терапии ССПК во всех сериях опытов через 30 суток реабсорбция кальция оказалась достоверно выше, чем в контроле, а через 60 суток достоверные различия сохранялись в 3-й и 4-й сериях.

Показателем выраженности повреждения клеток почки может служить активность ферментов в крови и моче. Определение уровня ферментемии показало, что через 7 суток после моделирования ХПН активность всех ферментов, за исключением АЛТ, в среднем по опытным сериям, достоверно возрастала ($p < 0,05$; $p < 0,01$) (табл. 3). В определенной степени это могло быть связано с последствиями операционной травмы (резекция почки), но свой вклад могут также вносить влияния остро возникшей гиперфункции единственной резецированной почки, о чем свидетельствуют данные, полученные в более позднем периоде. В контрольной серии опытов через 30 суток наблюдения ранее повышенная активность ЛДГ и ЩФ снижалась

до практически нормальных значений (различия с нормальными показателями статистически недостоверны). При этом активность АСТ сохранялась на повышенных значениях, а ранее нормальная активность АЛТ достоверно возрастала. Через 60 суток наблюдения отмечали возрастание активности в крови ЛДГ и АСТ, тогда как активность АЛТ и ЩФ оставалась на значениях, близких к норме.

В опытах с разными вариантами терапии ССПК через 30 суток активность АСТ и ЛДГ существенно снижалась, как и в контрольной серии, но в отношении ЛДГ в 3-й и 4-й сериях снижение было более выражено, чем в контроле, достигая нормальных значений, а в отношении АСТ различий между контрольной и всеми опытными сериями не получено (табл. 3). Активность АЛТ в крови у крыс всех опытных серий нормализовалась, в отличие от контроля, а активность ЩФ во всех опытах оказалась близкой к норме или нормальной.

Через 60 суток терапия ССПК оказала положительное влияние на активность АСТ, которая оказалась достоверно ниже в 4-й серии опытов, не отличаясь от нормальных значений, а также в отношении активности ЛДГ, которая, в отличие от контрольной серии, нормализовалась во всех опытных группах.

В отличие от уровня ферментемии, повышенного в ранние сроки формирования ХПН, активность всех изучаемых ферментов в моче снижалась в большей или меньшей степени, что, видимо, было связано с уменьшением клеточной массы органа при развитии полиурии. Для объективизации степени повреждения

Таблица 3. Влияние терапии ССПК на уровень ферментемии у крыс с моделированной ХПН

Table 3. Effect of SSPC therapy on the level of enzymemia in rats with CRF

Показатели Parameters	Норма Normal	7 дней ХПН (1-4 серии) 7 days CRF (1-4 Series)	Серии опытов Series	Терапия ССПК / SCS therapy	
				30 дней 30 days	60 дней 60 days
АСТ, МЕ/л AST, ME/l	68±2	140±28	1-я 2-я 3-я 4-я	85±5 87±8 75±7 79±8	90±3 78±5 77±6 74±5*
АЛТ, МЕ/л ALT, ME/l	36±3	34±3	1-я 2-я 3-я 4-я	58±4 37±3* 34±3* 42±3*	42±3 38±3 33±2 39±3
ЛДГ, МЕ/л LDH, ME/l	320±22	569±35	1-я 2-я 3-я 4-я	378±26 313±18 239±17* 261±15*	928±57 339±29** 276±23*** 293±19***
ЩФ, МЕ/л Alkaline phosphatase (AF), ME/l	169±8	256±17	1-я 2-я 3-я 4-я	172±15 253±24 207±14 239±18	190±13 180±11 173±15 151±13

Примечание: достоверность различий по сравнению с 1-й серией: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$
 Note: the reliability of the differences compared to the 1-st series: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

клеток почки мы рассчитывали суточную экскрецию ферментов с мочой, считая этот показатель не связанным с величиной диуреза, а, следовательно, более объективно отражающим выраженность цитолиза.

Полученные данные показали, что суточная экскреция с мочой всех ферментов также снижалась ($p<0,05$) (табл. 4), что свидетельствовало о преимущественной роли в уменьшении ферментурии снижения клеточной массы.

В более отдаленные сроки в контрольной серии опытов отметили достоверное возрастание экскреции ферментов с мочой как через 30, так и через 60 дней наблюдения. Развитие компенсаторной гипертрофии и увеличение массы органа могут вносить в увеличение ферментурии лишь незначительный вклад, поскольку масса гипертрофированной почки оставалась примерно в 2 раза меньше, чем масса обеих почек, тогда как экскреция ферментов возрастала практически в 2 раза по сравнению с нормой и в 2-5 раз по сравнению со значениями через 7 дней после моделирования ХПН. То есть основной вклад в увеличение ферментурии вносят деструктивные изменения в структурах почки, вызванные стойкой гиперфункцией почечных структур.

Подтверждением этому служат прогрессирующее увеличение экскреции АЛТ и ЩФ с увеличением срока, прошедшего после формирования ХПН при сохраняющейся гиперэкскреции АСТ и ЛДГ, а также данные опытов с терапией ССПК. Через 30 суток те-

рапии достоверное уменьшение степени ферментурии выявлено в отношении АСТ и АЛТ, причем экскреция этих ферментов осталась сниженной и через 60 суток. Экскреция ЩФ через 30 суток достоверно не менялась, но через 60 суток выявлено достоверное уменьшение экскреции этого фермента с мочой. Экскреция ЛДГ с мочой на фоне терапии ССПК не менялась ни через 30, ни через 60 суток.

Таким образом, по данным динамики уровня ферментемии и ферментурии, терапия ССПК оказывает существенный цитопротективный эффект, что может служить основой для сохранения функционального состояния почки и предупреждения прогрессирования ХПН. При этом позитивный эффект оказывали все варианты терапии, но при использовании более длительных курсов (20-дневный первый курс или непрерывный 30-дневный курс) выявлена тенденция к более выраженному эффекту.

Одним из признаков тяжести ХПН является степень накопления в крови уремических токсинов, образование которых в организме превышает их выведение из-за сниженной экскреторной функции почек. К таким токсинам относят мочевую кислоту, 3-индоксил сульфат, р-толил сульфат (паракрезолсульфат), а также ряд цитокинов. Чрезмерное накопление этих соединений оказывает токсический эффект на почки, способствуя дальнейшему прогрессированию ХПН, а также на центральную нервную систему, легкую и сердечно-сосудистую систему [15-18].

Таблица 4. Влияние терапии ССПК на суточную экскрецию ферментов у крыс с ХПН

Table 4. The effect of different variants of SSPK therapy on the daily excretion of enzymes in rats with CRF

Показатели Parameters	Норма Normal	7 дней ХПН (1-4 серии) 7 days CRF1-4 Series	Серии опытов Series	Терапия ССПК / SCS therapy	
				30 дней 30 days	60 дней 60 days
Экскреция АСТ, МЕ/сут AST excretion, ME/day	74±9	34±11	1-я	153±26	103±20
			2-я	53±11*	15±3**
			3-я	42±9**	27±5**
			4-я	48±8**	33±3**
Экскреция АЛТ, МЕ/сут ALT excretion, ME/day	45±8	25±3	1-я	120±6	172±21
			2-я	66±4**	67±11**
			3-я	62±5**	53±8**
			4-я	58±4**	56±7**
Экскреция ЛДГ, МЕ/сут LDH excretion, ME/day	116±8	90±4	1-я	210±23	142±16
			2-я	244±34	104±11
			3-я	196±19	143±14
			4-я	177±14	129±12
Экскреция ЩФ, МЕ/сут AF excretion, ME/day	120±10	86±6	1-я	178±13	265±18
			2-я	147±11	136±27*
			3-я	152±13	145±21**
			4-я	142±9	131±19**

Примечание: достоверность различий по сравнению с 1-й серией: * $p<0,05$, ** $p<0,01$
Note: the reliability of the differences compared to the 1-st series: * $p<0.05$, ** $p<0.01$

В связи с этим, мы провели определение концентрации 3-индоксил сульфата и р-толил сульфата в крови крыс с ХПН и влияние на их уровень терапии ССПК. При этом, учитывая вышеприведенные данные о большей эффективности длительной терапии ССПК, определение токсинов провели в серии с непрерывной 30-дневной терапией (4-я серия).

Результаты показали, что через 2 месяца после моделирования ХПН в контрольной серии опытов концентрация уремических токсинов достоверно возрас- тала: для 3-индоксил сульфата в 2,5 раза – с 935 ± 123 нг/мл до 2504 ± 141 нг/мл, а для р-толил сульфата в 10 раз – с 42 ± 4 нг/мл до 426 ± 38 нг/мл ($p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно). В серии опытов с терапией ССПК повышение уровня токсинов было достоверно меньше: концентрация 3-индоксил сульфата возрас- тала до 1790 ± 132 нг/мл, а уровень р-толил сульфата – до 173 ± 24 нг/мл (достоверность различий по сравнению с контролем, $p < 0,01$) (рис. 3).

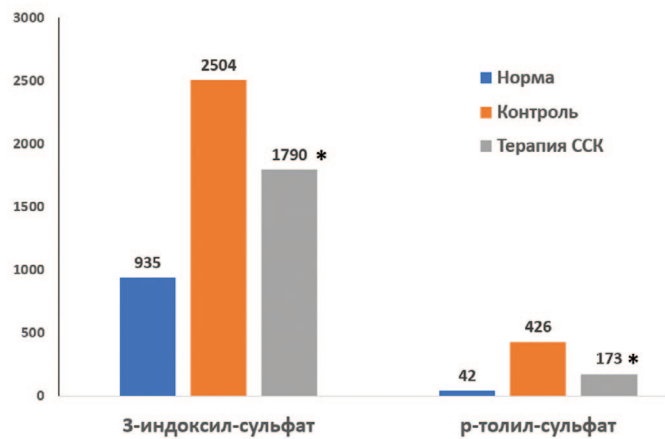


Рис. 3. Влияние терапии ССПК на накопление нейротоксинов в крови крыс с ХПН
Fig. 3. The effect of SSPC therapy on the accumulation of neurotoxins in the blood of rats with CRF

Менее выраженное накопление уремических нейротоксинов при моделировании ХПН в опытах с терапией ССПК свидетельствует о торможении прогрессирования ХПН под действием препарата и об уменьшении потенциальных осложнений ХПН со стороны центральной нервной системы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современной тенденцией в разработке методов лечения хронических заболеваний жизненно важных органов является изучение эффективности разных вариантов «бесклеточной» регенерационной терапии, учитывая сохраняющиеся в настоящее время юридические и этические ограничения использования стволовых/прогениторных клеток различного происхождения. Законодательные акты по биомедицинским клеточным продуктам [19, 20], предписывающие культивирование стволовых клеток на терапевтических клеточных средах, с одной стороны, привели в поря-

док многочисленные терапевтические эксперименты в этой области, а с другой – существенно осложнили технологию исследований и производства, что повысило себестоимость работ и курса клеточной терапии. В то же время имеются многочисленные данные о том, что продукты секреции стволовых клеток (секретом) обладают не меньшей эффективностью, чем использование самих клеток [21, 22]. Изучают возможность применения с этой целью кондиционированной среды культивирования стволовых/прогениторных клеток [23-25], внеклеточных везикул, микросом, экзосом, секретируемых этими клетками [26-28], а также комплексов биоактивных молекул, выделенных непосредственно из стволовых клеток [29-32].

С появлением новой парадигмы «стволовых ниш» взрослого организма, т.н. тканевых «депо» стволовых и прогениторных клеток, регулирующих популяцию транзиторного клеточного пула каждого органа, стала понятна важная роль внеклеточного матрикса в регуляции процессов дедифференцировки/дифференцировки, как одной из основных составляющих репаративного процесса. Успехи протеомики, липидомики и метаболомики обратили взгляды ученых многих лабораторий мира, занимающихся репаративной клеточной терапией, к новому виду – «клеточной терапии без клеток» (cell-free cell therapy), используя в качестве биологически активных субстанций сигнальные белки внеклеточного матрикса и/или клеточные среды после культивирования стволовых клеток. Наиболее перспективным и экономически выгодным направлением оказалось использование эмбриональных тканей сельскохозяйственных животных, т.к. именно в эмбриогенезе на определенных сроках гестации при мощной стимуляции роста происходит четкая регуляция процессов дифференцировки за счет митогенов и транскрипционных белков путей биологии развития, управляющих процессами апоптоза/аутофагии, чего трудно добиться при использовании культивированных пулов стволовых клеток. Именно эмбриональные факторы роста и дифференцировки позволяют управлять репаративными процессами (протекции и репарации) без риска возникновения неопластических процессов. Современные методы фракционирования и очистки биологически активных молекул позволяют решать вопросы вирусной и прионовой безопасности, а также изучать основные фармакокинетические параметры этих сложнокомпонентных препаратов.

К этой категории относится отечественный препарат «Целлекс», представляющий собой фракционированный протеомный секретом стволовых и прогениторных клеток – белково-полипептидный комплекс биологически активных молекул, хроматографически выделенный из мозга эмбрионов свиньи, на сегодня первый представитель новой группы ■

препаратов репаративной медицины – клеточной терапии без клеток (cell-free cell therapy). В ранее проведенных исследованиях нами была доказана его эффективность при терапии крыс с острой постишемической почечной недостаточностью и профилактике перехода острого повреждения почки в хроническую болезнь почек [12-14]. Полученные данные послужили основой для данного исследования с оценкой возможного применения нового репаранта – ксеногенного секретома стволовых и прогениторных клеток при ХПН.

Результаты проведенного исследования показали, что терапия ССПК оказывает достоверный нефропротективный эффект на модели ХПН, полученной путем субтотальной резекции единственной почки. Учитывая хронический характер индуцированной патологии и тенденцию к прогрессированию при увеличении длительности ХПН, мы использовали более длительные протоколы терапии, чем в ранее проведенных опытах с моделированием острой почечной недостаточности (ОПН) [12, 13]. Если в опытах с ОПН проводили 10-дневный курс терапии ССК, то в данном исследовании – в виде 2-х курсов по 10 дней с 10-дневным интервалом или 2-х курсов с первым курсом в 20 дней и вторым – в 10 дней, а также в виде непрерывной терапии в течение 30 дней. При этом во всех 3-х опытных сериях проявилось выраженное нефропротективное действие ССПК с тенденцией к увеличению терапевтического эффекта при более длительной терапии. На фоне лечения улучшались основные показатели функциональных возможностей оставшейся ткани почки, и снижалась активность ряда ферментов в крови и моче, что является отражением менее выраженного повреждения клеток почки. Важно отметить, что в контрольной серии с увеличением длительности наблюдения (с 1 до 2 месяцев) мы отметили усугубление ХПН, что проявилось снижением СКФ и ростом активности ряда ферментов в крови и моче. В то же время, во всех опытных сериях мы не наблюдали прогрессирования ХПН при стабильном уровне всех изучаемых показателей даже в 4-й серии, где после 30 дней терапии ССПК в течение следующего месяца терапии не проводили. То есть была достигнута стабилизация процесса. Улучшение всех показателей на фоне терапии ССПК коррелировало с более выраженной компенсаторной гипертрофией оставшейся почечной ткани: масса органа возрастала достоверно в большей степени во всех опытных сериях по сравнению с контрольными опытами, где терапию не проводили. Некоторое уменьшение массы почки, произошедшее во всех сериях опытов с 30-го по 60-й дни, видимо, обусловлено неизбежно развивающимся склерозом почечной ткани, связанным со стойкой гиперфилтрацией в почечных клубочках, негативное влияние которой на состояние

клубочкового аппарата хорошо известно [33, 34]. Но, тем не менее, масса почки во всех опытных сериях оставалась достоверно больше, чем в контроле. Именно с повреждением клубочков связано прогрессивное снижение СКФ, выявленное нами в контрольной серии опытов. Терапия ССПК в разных вариантах способствовала сохранению фильтрационной функции почки, что, видимо, связано со стимуляцией гипертрофии клубочков и уменьшением процесса гломерулосклероза, что мы выявляли в опытах при терапии ССПК крыс с ОПН [12]. Пролиферативный и антисклеротический эффекты секретома стволовых клеток подтверждены в ряде исследований [35-37].

Ухудшение экскреторной функции почек приводит к накоплению ряда токсических метаболитов, называемых «уремическими токсинами», которые негативно влияют как на саму почку, так и на функции других органов. К таким токсическим метаболитам относят сульфатные производные ароматических аминокислот – 3-индоксил сульфат и р-толил сульфат, которые образуются в кишечнике под действием микрофлоры толстой кишки. При этом из-за сниженной экскреторной функции почек они прогрессивно накапливаются в организме, оказывая токсический эффект за счет усиленной продукции активных форм кислорода и оксидантного повреждения клеточных структур, что ведет к развитию асептического воспаления с фиброзированием тканей [17, 38]. Эти токсические метаболиты, попадая в кровь, связываются с альбумином плазмы, что затрудняет их выведение при гемодиализе (удаётся вывести лишь 29-32% образующихся метаболитов) [39], в результате чего их концентрация у уремиических больных возрастает в 11-43 раза [38, 40]. Чрезмерное накопление 3-индоксил сульфата и других сульфатных производных ароматических аминокислот приводит к прогрессированию ХПН за счет токсического поражения почечных канальцев, к выраженным неврологическим и когнитивным расстройствам, прогрессированию кардиомиопатии и атеросклероза [15, 17, 41].

Терапевтические возможности влияния на накопление уремиических токсинов в крови больных ХПН крайне ограничены и связаны с использованием энтеросорбентов, назначением пробиотиков и коррекцией диеты [38, 42]. Полученные нами результаты показали, что примененная терапия ССПК, наряду с поддержанием функции почек, существенно тормозит накопление таких уремиических токсинов, как 3-индоксил сульфат и р-толил сульфат, что может оказывать значительный эффект в профилактике неврологических и сердечно-сосудистых осложнений, вызванных уремией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка новых подходов к терапии острых и хронических заболеваний центральной и периферической нервной системы, поджелудочной железы, паренхиматозных органов – почек, печени, легких, позволяет надеяться на значительные успехи применения терапии с использованием стволовых/прогениторных клеток или продуктов их секреции. Отечественный препарат «Целлекс» – белково-полипептидный комплекс, хроматографически выделенный, фракционированный протеомный ксеногенный секретом – первый представитель новой группы препаратов репаративной медицины – «клеточной терапии без клеток», в состав которого входят белки и

полипептиды внеклеточного матрикса, цитозоля и органелл стволовых и прогениторных клеток головного мозга эмбрионов поросят. Результаты настоящего исследования подтвердили, что терапия ССПК не только оказывает достоверный нефропротективный эффект на модели экспериментально вызванной острой постишемической почечной недостаточности, что было показано в ранее проведенных исследованиях, но и позволяет стабилизировать течение ХПН в экспериментальной модели с резекцией 80% ткани почек за счет стимуляции компенсаторной гипертрофии органа и цитопротективного эффекта, а также снизить риск развития осложнений, связанных с накоплением уремических токсинов. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Perico N, Remuzzi G. Chronic kidney disease: a research and public health priority. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(Suppl 3):iii19–26. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs284>.
2. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013;382(9888):260–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60687-X).
3. Tögel FE, Westenfelder C. Kidney protection and regeneration following acute injury: progress through stem cell therapy. *Am J Kidney Dis* 2012;60(6):1012–22. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.08.034>.
4. Pan B, Fan G. Stem cell-based treatment of kidney diseases. *Exp Biol Med* 2020;245(10):902–10. <https://doi.org/10.1177/1535370220915901>.
5. Torricco S, Hotter G, Játiva S. Development of cell therapies for renal disease and regenerative medicine. *Int J Mol Sci* 2022;23(24):15943. <https://doi.org/10.3390/ijms232415943>.
6. Jeong JO, Han JW, Kim JM, Cho HJ, Park C, et al. Malignant tumor formation after transplantation of short-term cultured bone marrow mesenchymal stem cells in experimental myocardial infarction and diabetic neuropathy. *Circ Res* 2011;108(11):1340–7. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.239848>.
7. Herberts CA, Kwa MS, Hermsen HP. Risk factors in the development of stem cell therapy. *J Transl Med* 2011;9:29. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-29>.
8. Hickson LJ, Eirin A, Lerman LO. Challenges and opportunities for stem cell therapy in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;89(4):767–78. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.023>.
9. Tran C, Damaser MS. Stem cells as drug delivery methods: application of stem cell secretome for regeneration. *Adv Drug Deliv Rev* 2015;82-83:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.10.007>.
10. van Koppen A, Joles JA, van Balkom BWM, 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(6):e38746. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038746>.
11. Maeshima A, Nakasatomi M, Nojima Y. Regenerative medicine for the kidney: renotropic factors, renal stem/progenitor cells, and stem cell therapy. *Biomed Res Int* 2014;2014:595493. <https://doi.org/10.1155/2014/595493>.
12. Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Самойлова С.И., Рабинович Э.З., и др. Профилактика развития острой постишемической почечной недостаточности с использованием белково-пептидного комплекса эмбриональной ткани. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(3):32-9. [Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Samoylova S.I., Rabinovich E.Z., et al. Prevention of the development of acute post-ischemic renal insufficiency using a protein-peptide complex of embryonal tissue. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2019;(3):32-9. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-3-26-31>.
13. Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Ефремов Г.Д., Самойлова С.И., Фролова Е.В., Аполихин О.И. Применение ксеногенного фракционированного протеомного секрета стволовых и прогениторных клеток при остром ишемическом повреждении почек в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая урология* 2022;15(1):10-9. [Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Efremov G.D., Samojlova S.I., Frolova E.V., Apolikhin O.I. Experimental application of xenogenic fractionated proteomic secretome of stem and progenitor cells in acute ischemic kidney injury. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2022;15(1):10-9. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-10-19>.
14. Кирпатовский В.И., Орлова Е.В., Харламова Л.А., Голованов С.А., Дрожжева В.В., Фролова Е.В. Значимость динамического определения концентрации Цистатина С в крови как маркера риска перехода острого повреждения почек в хроническую почечную недостаточность и эффективности нефропротективной терапии. *Экспериментальная и клиническая урология* 2021;14(4):20-9. [Kirpatovskiy V.I., Orlova E.V., Kharlamova L.A., Golovanov S.A., Drozhzheva V.V., Frolova E.V. The significance of dynamic detection of cystatin c concentration in the blood as a marker of the risk of transition of acute kidney injury to chronic renal failure and the effectiveness of nephroprotective therapy. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2021;14(4):20-9. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2021-14-4-20-29>.
15. Синюхин В.Н., Рабинович Э.З., Соколов М.А., Сивков А.В. Неврологические расстройства при хронической болезни почек. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017;(2):92-101. [Sinjuhin V.N., Rabinovich E.Z., Sokolov M.A., Sivkov A.V. Neurological disorders in patients with chronic kidney disease. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2017;(2):92-101. (In Russian)].
16. Watanabe K, Watanabe T, Nakayama M. Cerebrorenal interactions: impact of

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- uremic toxins on cognitive function. *Neurotoxicology* 2014;44:184–93. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.06.014>.
17. Yabuuchi N, Sagata M, Saigo C, Yoneda G, Yamamoto Y, Nomura Y, et al. Indoxyl sulfate as a mediator involved in dysregulation of pulmonary aquaporin-5 in acute lung injury caused by acute kidney injury. *Int J Mol Sci* 2017;18(1):11. <https://doi.org/10.3390/ijms18010011>.
 18. Yaffe K, Kurella-Tamura M, Ackerson L, Hoang TD, Anderson AH, Duckworth M, et al. Higher levels of cystatin C are associated with worse cognitive function in older adults with chronic kidney disease: the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(9):1623–9. <https://doi.org/10.1111/jgs.12986>.
 19. Федеральный закон от 23 июня 2016 г. N 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» Вступил в силу в РФ с 1 января 2017 года; часть 2 и пункт 2 части 5 статьи 35 вступили в силу с 1 января 2018 года, как «Закон о БМКП». [Federal'nyy zakon ot 23 iyunya 2016 g. N 180-FZ «O biomeditsinskikh kletoch-nykh produktakh» Vstupil v silu v RF s 1 yanvarya 2017 goda; chast' 2 i punkt 2 chasti 5 stati' 35 vstupili v silu s 1 yanvarya 2018 goda, kak «Zakon o BMKP». = Federal Law No. 180-FZ of June 23, 2016 «On Biomedical Cellular Products» Entered into force in the Russian Federation on January 1, 2017; part 2 and paragraph 2 of part 5 of Article 35 entered into force on January 1, 2018, as the «Law on the BMCP». (In Russian)].
 20. Федеральный закон от 03.08.2018 N 323-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты РФ по вопросу обращения биомедицинских клеточных продуктов». [Federal'nyy zakon ot 03.08.2018 N 323-FZ «O vnesenii izmeneniy v otdel'nyye zakonodatel'nyye akty RF po voprosu obrashcheniya biomeditsinskikh kletochnykh produktov» = Federal Law No. 323-FZ of August 3, 2018 «On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation on the Issue of Circulation of Biomedical Cellular Products». (In Russian)].
 21. Hu C, Zhao L, Zhang L, Bao Q, Li L. Mesenchymal stem cell-based cell-free strategies: safe and effective treatments for liver injury. *Stem Cell Res Ther* 2020;11(1):377. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01895-1>.
 22. Rota C, Morigi M, Cerullo D, Introna M, Colpani O, Corna D, et al. Therapeutic potential of stromal cells of non-renal or renal origin in experimental chronic kidney disease. *Stem Cell Res Ther* 2018;9(1):220. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0960-8>.
 23. Hu J, Zhu Q, Li PL, Wang W, Yi F, Li N. Stem cell conditioned culture media attenuated albumin-induced epithelial-mesenchymal transition in renal tubular cells. *Cell Physiol Biochem* 2015;35(5):1719–28. <https://doi.org/10.1159/000373984>.
 24. Kepecs DM, Yuen DA, Zhang Y, Thai K, Connelly KA, Gilbert RE. Progenitor cell secretory products exert additive renoprotective effects when combined with ace inhibitors in experimental CKD. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2016;17(3). <https://doi.org/10.1177/1470320316668434>.
 25. Timmers L, Lim SK, Hoefler IE, Arslan F, Lai RC, van Oorschot AA, et al. Human mesenchymal stem cell-conditioned medium improves cardiac function following myocardial infarction. *Stem Cell Res* 2011;6(3):206–14. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2011.01.001>.
 26. 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. <https://doi.org/10.3390/ijms22126596>.
 27. Cao Q, Huang C, Chen XM, Pollock CA. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: toward cell-free therapeutic strategies in chronic kidney disease. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:816656. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.816656>.
 28. Lu Y, Wang L, Zhang M, Chen Z. Mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles: a novel approach for kidney disease treatment. *Int J Nanomedicine* 2022;17:3603–18. <https://doi.org/10.2147/IJN.S372254>.
 29. Gao L, Zhong X, Jin J, Li J, Meng XM. Potential targeted therapy and diagnosis based on novel insight into growth factors, receptors, and downstream effectors in acute kidney injury and acute kidney injury-chronic kidney disease progression. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5(1):9. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0106-1>.
 30. Tögel F, Weiss K, Yang Y, Hu Z, Zhang P, Westenfelder C. Vasculotropic, paracrine actions of infused mesenchymal stem cells are important to the recovery from acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292(5):F1626–35. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00339.2006>.
 31. Zarjou A, Kim J, Traylor AM, Sanders PW, Balla J, Agarwal A, et al. Paracrine effects of mesenchymal stem cells in cisplatin-induced renal injury require heme oxygenase-1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300(1):F254–62. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00594.2010>.
 32. Cho KS, Ko IK, Yoo JJ. Bioactive compounds for the treatment of renal disease. *Yonsei Med J* 2018;59(9):1015–25. <https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.9.1015>.
 33. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996;49(6):1774–7. <https://doi.org/10.1038/ki.1996.265>.
 34. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981;241(1):F85–93. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1981.241.1.F85>.
 35. Eirin A, Lerman LO. Mesenchymal stem/stromal cell-derived extracellular vesicles for chronic kidney disease: Are we there yet? *Hypertension* 2021;78(2):261–9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.14596>.
 36. Gao Z, Zhang C, Peng F, Chen Q, Zhao Y, Chen L, et al. Hypoxic mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles ameliorate renal fibrosis after ischemia-reperfusion injury by restoring CPT1A mediated fatty acid oxidation. *Stem Cell Res Ther* 2022;13(1):191. <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02861-9>.
 37. Yuen DA, Connelly KA, Zhang Y, Advani SL, Thai K, Kabir G, et al. Early outgrowth cells release soluble endocrine antifibrotic factors that reduce progressive organ fibrosis. *Stem Cells* 2013;31(11):2408–19. <https://doi.org/10.1002/stem.1502>.
 38. Lim, Y.J. Sidor, N.A. Tonial, N.C. Che, A. Urquhart, B.L. Uremic toxins in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic targets. *Toxins* 2021;13(2):142. <https://doi.org/10.3390/toxins13020142>.
 39. Madero M, Cano KB, Campos I, Tao X, Maheshwari V, Brown J, et al. Removal of protein-bound uremic toxins during hemodialysis using a binding competitor. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(3):394–402. <https://doi.org/10.2215/CJN.05240418>.
 40. Duranton F, Cohen G, De Smet R, Rodriguez M, Jankowski J, Vanholder R, et al. A. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(7):1258–70. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011121175>.
 41. Iwata K, Watanabe H, Morisaki T, Matsuzaki T, Ohmura T, Hamada A. et al. Involvement of indoxyl sulfate in renal and central nervous system toxicities during cisplatin-induced acute renal failure. *Pharm Res* 2007;24(4):662–71. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9183-2>.
 42. Leong SC, Sirich TL. Indoxyl sulfate-review of toxicity and therapeutic strategies. *Toxins* 2016;8(12):358. <https://doi.org/10.3390/toxins8120358>.

Сведения об авторах:

Кирпатовский В.И. – д.м.н., профессор, гл. научный сотрудник НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А.Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 604441; <https://orcid.org/0000-0002-4356-9200>

Сивков А.В. – к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 622663, <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Соколов М.А. – разработчик препарата «Целлекс», Заместитель директора по новым препаратам АО «Фарм-Синтез»; Москва, Россия

Голованов С.А. – д.м.н., руководитель группы клинической лабораторной диагностики научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 636685; <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Дрожжева В.В. – старший научный сотрудник научно-лабораторного отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 696724

Синюхин В.Н. – д.м.н., профессор, в.н.с. НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 698113

Фролова Е.В. – старший научный сотрудник отдела «Биология» ВИНТИ РАН; Москва, Россия

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 683661, <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Каприн А.Д. – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ имени П.А. Герцена, зав. кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко РУДН, главный внештатный онколог Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 96775, <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Вклад авторов:

Кирпатовский В.И. – проведение экспериментов на животных, анализ данных, написание текста статьи, 30%
 Сивков А.В. – разработка общей концепции и дизайна, анализ данных, редактирование текста статьи, 15%
 Соколов М.А. – научное обоснование, 10%
 Голованов С.А. – проведение и анализ результатов биохимических исследований, 10%
 Дрожжева В.В. – проведение биохимических исследований, 10%
 Синюхин В.Н. – определение и анализ результатов уремиических токсинов, 10%
 Фролова Е.В. – подбор и анализ литературы, редактирование, 5%
 Аполихин О.И. – общее руководство работой, 5%
 Каприн А.Д. – общее руководство работой, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 02.06.23

Результаты рецензирования: 27.07.23

Исправления получены: 19.08.23

Принята к публикации: 31.08.23

Information about authors:

Kirpatovskiy V.I. – Dr. Sci., professor, chief scientific researcher of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Autor ID 604441; <https://orcid.org/0000-0002-4356-9200>

Sivkov A.V. – PhD, Deputy Director of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Autor ID 622663, <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>

Sokolov M.A. – developer of the «Cellex», Deputy Director for new drugs of JSC «Pharm-Synthesis»; Moscow, Russia

Golovanov S.A. – Dr. Sci., head of clinical laboratory diagnostic group of scientific laboratory department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Autor ID 636685; <https://orcid.org/0000-0002-6516-4730>

Drozhzheva V.V. – researcher of scientific Laboratory Department of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Autor ID 696724

Sinyukhin V.N. – Dr. Sci., professor, of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Autor ID 698113

Frolova E.V. – Chief researcher, Department of «Biology» of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information of RAS; Moscow, Russia

Apolikhin O.I. – Dr. Sci., professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 683661; <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Kaprin A.D. – Dr. Sci., professor, academician of RAS, general director of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, director of P.A. Herzen Institution, Head of Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko of RUDN University; Moscow, Russia; RSCI Autor ID 96775; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Authors' contributions:

Kirpatovskiy V.I. – conducting experiments on animals, analyzing data, writing the text of an article, 30%
 Sivkov A.V. – general concept, design development, data analysis, editing the text of the article, 15%
 Sokolov M.A. – scientific justification, 10%
 Golovanov S.A. – conducting and analyzing the results of biochemical studies, 10%
 Drozhzheva V.V. – conducting biochemical studies, 10%
 Sinyukhin V.N. – determination and analysis of the results of uremic toxins, 10%
 Frolova E.V. – selection and analysis of literature, editing, 5%
 Apolikhin O.I. – general management of work, 5%
 Kaprin A.D. – General management of work, 5%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The article was published without financial support.

Received: 02.06.23

Peer review: 27.07.23

Corrections received: 19.08.23

Accepted for publication: 31.08.23