ISSN 0365-9615 (Print)
ISSN 2413-1008 (Online)

БЮЛЛЕТЕНЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

4

2026

БЮЛЛЕТЕНЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

ИЗДАТЕЛЬСТВО РАМН

Ежемесячный международный научно-теоретический журнал. Основан в 1936 г. «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» («Bulletin of Experimental Biology and Medicine») включен в реферативные и справочные издания: Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases, Academic OneFile, Academic Search, Academic Search Alumni Edition, Academic Search Complete, Academic Search Premier, AGRICOLA, Calcium and Calcified Tissue Abstracts, Chemical Abstracts Service (CAS), Chemoreception Abstracts, CSA, CSA Biological Sciences, CSA Environmental Sciences, CSA Neurosciences Abstracts, Current Abstracts, EBSCO, EMBASE, EMBiology, Forestry Abstracts, Gale, Google Scholar, Health Reference Center Academic, IBIDS, INIS Atomindex, Journal Citation Reports/Social Sciences Edition, OCLC ArticleFirst Database, OCLC FirstSearch Electronic Collections Online, PubMed/Medline, Science Citation Index, Science Citation Index Expanded (SciSearch), SCImago, SCOPUS, Summon by ProQuest, Summon by Serial Solutions, TOC Premier, Web of Science—Thomson Reuters, РИНЦ

© АНО «Издательство РАМН», 2026

Охраняется Законом Российской Федерации «Гражданский кодекс Российской Федерации (часть четвертая)» от 18.12.2006 № 230-ФЗ (ред. от 13.06.2023) и иными нормативно-правовыми актами. Воспроизведение всего издания, а равно его части (частей) без письменного разрешения издателя влечет ответственность в порядке, предусмотренном действующим законодательством.

Распространяется на условиях лицензии CC BY 4.0 International
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Главный редактор **В.П. ЧЕХОНИН**

Зам. главного редактора **Г.Т. СУХИХ**

Ответственный секретарь **Н.Е. КУШЛИНСКИЙ**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Л.И. Афтанас
М.Л. Благонравов
М.М. Галагудза
А.Д. Дурнев
А.М. Дыгай
В.Г. Зилов
А.В. Караулов
С.И. Колесников
А.А. Кубатиев
Д.Б. Никитюк
О.О. Новиков
С.С. Перцов
Е.Ю. Плотников
Е.Г. Скурихин
С.К. Судаков
В.Ю. Тимошенко
А.Г. Тоневицкий
У.Н. Туманова
А.В. Тутельян
В.А. Тутельян
М.Ю. Шкурников
Е.В. Шляхто
М.Б. Штарк
А.И. Щёголев
К.Н. Ярыгин

Рудольф Валента (Австрия)
Чезми Акдис (Швейцария)

Директор Издательства РАМН К.В. Мовсесян

Редакторы: Э.В. Петросова, О.В. Устинкова

Корректоры: Г.В. Нестерова, Д.А. Малышева, Е.Н. Королева

Оформление: И.Е. Головина, Т.В. Нестерова

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

119021 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 9а, стр. 2

Тел.: +7(499) 246-87-67, 246-66-65

E-mail: bbm.ktbm@gmail.com; bbm.ktbm@yandex.ru

Internet: http://www.iramn.ru

Свидетельство о регистрации издания:
ПИ № ФС77-45118 от 19.05.2011 г.

АНО «Издательство РАМН»

119021, г. Москва, а/я 81

Тел.: +7(499) 390-27-20

Подписано в печать 24.04.2026. Формат 60 × 90/8.
Усл. печ. л. 16.5.

АНО «Издательство РАМН»
119021 Москва, а/я 81
Тел.: +7(499) 390-27-20

БЮЛЛЕТЕНЬ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ

2026 Том 181 № 4 АПРЕЛЬ

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры

Митохондриальная дисфункция как центральное звено патогенеза различных форм кардиопатии

М. Л. Благонравов, А. П. Склифасовская, А. О. Курлаева, А. М. Ибрагимова, А. А. Брык 404

Общая патология и патологическая физиология

Особенности деятельности изолированного сердца крыс после экспериментального острейшего инфаркта миокарда *in vivo* и *ex vivo*

А. М. Купцова, Н. И. Зиятдинова, Л. И. Хисамиева, А. М. Садыков, Р. Г. Биктемирова, Т. Л. Зефиров 413

Транскрипционная активность генов *Mfn1*, *Mfn2*, *Drp1*, *Opa1* и *Hsp60* в кардиомиоцитах при сочетании артериальной гипертензии и сахарного диабета на фоне различных режимов инсулинотерапии

А. П. Склифасовская, М. Л. Благонравов, М. М. Азова, А. А. Брык 418

Перинатальная гипоксия усиливает автоматию культивируемых неонатальных кардиомиоцитов за счёт активации β-адренергической сигнализации

О. Б. Пустовит, Я. А. Воронина, М. В. Маслова, А. С. Маклакова, Я. В. Крушинская, Д. В. Абрамочкин, А. В. Граф 424

Эффективность 4-гидроксиметил-2,6-диизоборнилфенола на модели доброкачественной гиперплазии предстательной железы, индуцированной тестостероном у крыс

Т. Г. Боровская, Ю. А. Щемерова, Е. Г. Корнеева, Т. И. Фомина, А. А. Железнякова, А. В. Зайко, И. Ю. Чукичева, А. В. Кучин, Е. В. Буравлев, С. И. Ксенева, В. Е. Гольдберг 431

Синдром праздничного сердца — молекулярные механизмы аритмогенеза. Экспериментальное исследование

С. А. Крыжановский, И. М. Рощевская, М. Б. Вититнова, И. Б. Цорин, В. Н. Столярук 438

Патофизиологические особенности экспрессии раково-тестикулярных генов при миоме матки

А. В. Калугин, Д. В. Новиков, Л. Б. Луковникова, Г. А. Кравченко, Е. С. Чуркина, С. В. Шумилова, С. П. Сяткин, В. В. Новиков 444

Биофизика и биохимия

Исследование влияния фенольных кислот на развитие митохондриальной дисфункции и окислительного стресса в эндотелиоцитах лёгких мышей в условиях гиперлипидемии

Н. В. Белослудцева, А. И. Ильзоркина, Н. В. Микина, Д. А. Хуртин, Д. А. Серов, А. Ю. Спивак, К. Н. Белослудцев 450

Фармакология и токсикология

Аналитическое обоснование выбора экстрагента при разработке экстракционных препаратов на основе фитокомплекса плодов *Silybum marianum* L.

Д. И. Писарев, М. Ю. Новикова, К. И. Кобраков, А. Н. Ибрагимова, Ю. С. Немцева, А. С. Карамян, Н. Б. Самброс, О. О. Новиков 457

Роль Myc в реализации ростового потенциала гемопоэтических предшественников и секреторной функции клеток гемопоэзиндуцирующего микроокружения

Л. А. Мирошниченко, Т. Ю. Полякова, А. В. Чайковский, А. А. Чурин, В. В. Жданов, В. Н. Шиирипей, Г. Н. Зюзьков 464

Кардиопротекторный эффект алкалоида зонгорина при стрессиндуцированном повреждении сердца

М. Килин, Б. К. Курбатов, А. В. Мухомедзянов, Ю. В. Нестерова, Т. Н. Поветьева, П. В. Кульпин, В. В. Жданов, С. В. Гусакова, С. И. Сазонова, Л. Н. Маслов 470

Иммунология и микробиология

Оценка клеточного иммунного ответа на штаммы *Brucella abortus* в экспериментальной модели *in vitro*

В. И. Дубровина, Т. П. Старовойтова, А. Б. Пятидесятникова, Д. Д. Брюхова, М. И. Толмачёва, Н. О. Киселева, М. А. Ивачева, Г. Б. Мухтургин, С. В. Балахонов 475

Ген теплового шока *cpn60* как перспективный маркер для молекулярно-генетической диагностики штаммов *Enterococcus hirae* и *Enterococcus durans*

А. Б. Заличева, А. Е. Гончаров, В. В. Егоров, А. Н. Цапиева, А. О. Морозова, Н. С. Новикова, Н. П. Гладышева, А. Н. Суворов 480

Биотехнологии

Загруженные митомицином микрочастицы пористого кремния для терапии рака: исследование *in vitro*

А. Р. Илясов, А. А. Бубнов, А. Г. Аревин, А. В. Баранова, А. В. Скрибицкая, В. Г. Якунин, В. Ю. Тимошенко 486

Изучение влияния избыточного поступления хрома, железа и меди с рационом на уровень фрагментации ДНК в печени крыс с близкородственными генотипами

С. И. Шестакова, Н. В. Тышко, В. А. Тутельян 493

Экспериментальная биология

Закономерности ультрадианной ритмики двигательной активности хомячков на разных географических долготах и широтах

М. Е. Диатроптов 499

Экспериментальные методы — клинике

Влияние пролонгированной формы секретома эмбриональных нейрональных стволовых клеток на функциональное состояние почек при острой постишемической почечной недостаточности

В. И. Кирпатовский, А. В. Сивков, М. Л. Благонравов, Ж. В. Комарова, Е. В. Фролова, Н. В. Перова, В. И. Севастьянов, О. И. Аполихин, А. Д. Каприн 506

Морфология и патоморфология

Синдром праздничного сердца — морфологические субстраты аритмогенеза. Экспериментальное исследование

И. А. Мирошкина, А. В. Сорокина, И. Б. Цорин, В. Н. Столярук, М. Б. Вититнова, И. М. Рощевская, Л. Г. Колик, С. А. Крыжановский 512

Морфологические и биомеханические характеристики регенерата сухожилия после репарации в условиях применения секретома мезенхимальных стромальных клеток

Е. Н. Борхунова, М. Д. Качалин, А. И. Довгий, Н. С. Гаврюшенко, М. А. Кузнецова 519

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ — КЛИНИКЕ

ВЛИЯНИЕ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ФОРМЫ СЕКРЕТОМА ЭМБРИОНАЛЬНЫХ НЕЙРОНАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ПРИ ОСТРОЙ ПОСТИШЕМИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В. И. Кирпатовский[1], А. В. Сивков[1], М. Л. Благонравов[2], Ж. В. Комарова[1], Е. В. Фролова[3], Н. В. Перова[4], В. И. Севастьянов[4], О. И. Аполихин[1], А. Д. Каприн[1]

[1]Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал НМИЦ радиологии Минздрава России, Москва, РФ; [2]Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, РФ; [3]ВИНИТИ РАН, Москва, РФ; [4]АНО "Институт медико-биологических исследований и технологий", Москва, РФ

Оценивали возможность уменьшения выраженности ишемического повреждения почек при использовании белково-пептидного комплекса, выделенного из головного мозга эмбрионов свиней (БПК), в комбинации с коллагеновым гидрогелем — имитатором внеклеточного матрикса, обеспечивающим постепенное длительное выделение активных компонентов БПК. У крыс-самцов моделировали постишемическую острую почечную недостаточность путём односторонней нефрэктомии и ишемии единственной почки в течение 90 мин. Сравнивали выраженность развившихся нарушений и динамику восстановления функции органа под влиянием пролонгированной формы БПК и при изолированном применении БПК и гидрогеля. Функциональное состояние почек оценивали по динамике уровня креатинина и мочевины крови, скорости клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции натрия, а также по динамике активности цитоплазматических ферментов крови. Показано преимущество пролонгированной формы БПК по сравнению со стандартными препаратами (БПК или коллагеновый гель), особенно в раннем постишемическом периоде.

Ключевые слова: *острая почечная недостаточность; регенеративная медицина; клеточная терапия; секретом стволовых клеток; коллагеновый гидрогель*

***Адрес для корреспонденции*:** vladkirp@yandex.ru. Кирпатовский В. И.

***Для цитирования*:** *Кирпатовский В. И., Сивков А. В., Благонравов М. Л., Комарова Ж. В., Фролова Е. В., Перова Н. В., Севастьянов В. И., Аполихин О. И., Каприн А. Д.* Влияние пролонгированной формы секретома эмбриональных нейрональных стволовых клеток на функциональное состояние почек при острой постишемической почечной недостаточности // Бюл. экспер. биол. и мед. 2026. Т. 181, № 4. С. 506–511. EDN: SLQXAT; doi: 10.47056/0365-9615-2026-181-4-506-511

EFFECTS OF A PROLONGED-RELEASE FORM OF EMBRYONIC NEURAL STEM CELL SECRETOME ON KIDNEY FUNCTION IN ACUTE POST-ISCHEMIC RENAL FAILURE

V. I. Kirpatovsky[1], A. V. Sivkov[1], M. L. Blagonravov[2], Zh. V. Komarova[1], E. V. Frolova[3], N. V. Perova[4], V. I. Sevastyanov[4], O. I. Apolihin[1], A. D. Kaprin[1]

CC BY

[1]N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology — Branch of National Medical Research Radiological Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; [2]Peoples' Friendship University of Russia Named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia; [3]Russian Institute for Scientific and Technical Information, Moscow, Russia; [4]Institute of Biomedical Research and Technologies, Moscow, Russia

This study evaluated the potential for mitigating ischemic kidney injury using a protein-peptide complex isolated from embryonic porcine brain (ePPC) in combination with a collagen hydrogel, which mimics the extracellular matrix and ensures gradual and prolonged release of active ePPC components. Post-ischemic acute renal failure was modeled in male rats via unilateral nephrectomy followed by 90-min ischemia of the remaining kidney. The severity of the resulting impairments and the dynamics of recovery of organ function under the influence of prolonged-release ePPC formulation and standard treatments (PPC alone or collagen gel) were compared. Renal function was assessed by monitoring blood creatinine and urea levels, glomerular filtration rate, and tubular sodium reabsorption, as well as by changes in the activity of cytoplasmic enzymes in the blood. The prolonged-release form of ePPC demonstrated advantages over standard treatments, especially during the early post-ischemic period.

Key Words: *acute kidney failure; regenerative medicine; cell therapy; stem cell secretome; collagen hydrogel*

***Address for correspondence*:** vladkirp@yandex.ru. Kirpatovsky V. I.

Относительно новым направлением регенеративной медицины является "клеточная терапия без клеток" (cell-free cell therapy), основанная на стимуляции регенеративных возможностей органов и тканей, повреждённых патологическим процессом, продуктами секреции низкодифференцированных (стволовых/прогениторных) клеток — секретомом. Накоплены данные о том, что именно паракринное действие секретома стволовых клеток способствует улучшению функционального состояния органов при их остром повреждении и хронических заболеваниях, и использование только продуктов секреции стволовых клеток не уступает терапевтическому действию самих клеток [1,2]. При этом "бесклеточная" терапия позволяет избежать многих медицинских, этических и юридических ограничений, присущих традиционной клеточной терапии, и использовать в качестве источников секретома эмбриональные и фетальные клетки и ткани (в том числе ксеногенного происхождения), обладающие значительно более выраженным пролиферативным и секреторным потенциалом, чем стволовые клетки взрослого организма, [2], а также минимизировать такие потенциальные осложнения клеточной терапии, как иммунные реакции, эмболия или тромбоз сосудов и онкогенез [1,3,4].

Источниками секретома могут быть среда культивирования стволовых клеток, а также белково-пептидные экстракты из эмбриональных или плодных тканей, содержащих большое количество стволовых клеток. Показано, что находящиеся в секретоме стволовых клеток белки, пептиды, РНК, в том числе микроРНК, и липидные медиаторы можно выделять, концентрировать, замораживать и лиофилизировать без потери их биологической активности [5], что позволяет создавать новые лекарственные средства на их основе. Для повышения биодоступности компонентов секретома некоторые исследователи рекомендуют использовать депо-композиции на основе гидрогелей, в том числе коллагеновой природы, обеспечивающих контролируемое продолжительное выделение и доставку к органам-мишеням. Показано, что формирование биоинженерных 3D-конструкций на основе коллагенового геля и стволовых клеток повышает эффективность клеточной терапии острой почечной недостаточности [6], а также терапии отдельными стимуляторами клеточной пролиферации [7]. Было установлено, что гелевая основа способствует не только повышению выживаемости клеток, но и обеспечивает непрерывное выделение биоактивных компонентов секретома в окружающую среду при постепенной деградации коллагеновой матрицы. При этом имеются единичные публикации по изучению терапевтических возможностей комбинации секретома стволовых клеток и коллагенового гидрогеля при остром повреждении почек [8].

Цель исследования — изучить возможность коррекции функциональных нарушений, вызванных острой ишемией почек, комбинированным препаратом белково-пептидного комплекса (БПК) и коллагенового геля по сравнению с изолированным действием этих компонентов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на беспородных крысах-самцах ($n = 40$) в возрасте 6–8 мес, массой 320–360 г, содержащихся в стандартных условиях вивария с неограниченным доступом к полнорационному комбикорму для лабораторных грызунов (ООО "Лабораторкорм") и питьевой воде. Животные получены из питомника ООО "КролИнфо". Исследование одобрено этическим комитетом НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина (Протокол № 163 от 5 мая 2022 года) и выполнено с соблюдением Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС о защите животных, используемых в научных целях.

Депо-форму БПК готовили путём активного смешивания стандартного фармакопейного препарата "Целлекс" (0,1 мг активного вещества в 1 мл) с коллагенсодержащим гидрогелем "Сферо®ГЕЛЬ" Medium в соотношении 1 : 1 Препарат "Целлекс" (АО "Фарм-Синтез"), хроматографически выделенный из головного мозга эмбрионов свиньи БПК, рекомендован для коррекции неврологических нарушений у больных, перенёсших острое нарушение мозгового кровообращения [9], но при этом имеются экспериментальные данные о его выраженном нефропротекторном эффекте при остром ишемическом повреждении почек [10]. "Сферо®-ГЕЛЬ" (АО "БИОМИР сервис") — биомиметик внеклеточного матрикса, доказавший высокую биосовместимость и эффективность при использовании в регенеративной медицине [11].

Динамику выделения активного компонента определяли в модельных экспериментах по выходу белка из композиционной смеси в окружающий физиологический раствор (ФР). В течение 1-х суток концентрация белка в пробах ФР составила 0,29 ± 0,03 мг/мл, 2-х суток — 0,53 ± 0,08 мг/мл, 3-х суток — 0,15 ± 0,02 мг/мл, 4-х суток — 0,12 ± 0,02 мг/мл, что подтвердило постепенный выход препарата из депо-формы в достаточной концентрации в течение 4 сут.

Постишемическую острую почечную недостаточность (ОПН) моделировали в условиях общего обезболивания (телазол 0,15 мл/кг внутрибрюшинно) путём правосторонней нефрэктомии с пережатием сосудистой ножки левой почки микрососудистой клипсой на 90 мин.

Животные были рандомизированы в 4 группы (10 крыс в каждой): 1-я (контроль) — без лечения; 2-я — подкожно 0,1 мл стандартного препарата БПК со дня операции 5 инъекций в неделю в течение 2 нед (всего 10 инъекций); 3-я — подкожно 0,2 мл депо-формы БПК со дня операции и через 3–4 дня (всего 4 инъекции); 4-я — подкожно 0,1 мл коллагенового геля со дня операции и через 3–4 дня (всего 4 инъекции).

Животных обследовали до и через 3, 7 и 14 сут после моделирования ОПН. Показателями эффективности терапии служили выживаемость животных и динамика биохимических показателей крови и функционального состояния ишемизированной почки. Крыс помещали на сутки в обменные клетки (метаболические камеры) для сбора суточной мочи, после чего брали пробы крови из хвостовой вены. Для оценки функционального состояния почек в крови и моче определяли концентрации креатинина, мочевины, калия, натрия. С учётом диуреза рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и канальцевую реабсорбцию натрия (R_{Na}). Также определяли активность в крови ферментов АсАТ, АлАТ, щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.) с определением средних групповых значений и ошибки ($M \pm m$). Достоверность различий показателей между группами оценивали с помощью t критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные всех экспериментальных групп выжили в пределах сроков наблюдения.

Функциональное состояние ишемизированной почки через 3 сут свидетельствовало о развитии тяжёлой формы ОПН в контрольной группе (табл. 1). Наблюдалась выраженная полиурия и 6–8-кратный рост концентрации креатинина и мочевины в крови, развитие гиперкалиемии, снижение СКФ и R_{Na}. На фоне применения стандартной и депонированной формы БПК (2-я и 3-я группы соответственно) выявлялись значительно менее выраженные изменения функциональных показателей. Суточный диурез был в пределах нормы или близок к таковой, концентрации креатинина, мочевины и калия в крови возрастали достоверно в меньшей степени, чем в контрольной группе. Хотя значения СКФ также значительно снижались, но уровень R_{Na} не отличался от нормальных значений или был близок к ним (табл. 1). В то же время при использовании только коллагенового геля (4-я группа) все показатели не отличались от контрольных значений.

Таким образом, депо-форма БПК оказывала более выраженный нефропротекторный эффект, способствуя достоверно менее выраженному увеличению концентрации креатинина, мочевины и калия в крови, хотя в меньшей степени влияла на нормализацию диуреза и R_{Na} по сравнению со стандартным препаратом.

Через 7 сут в контрольной группе выявлялась чёткая тенденция к улучшению всех функциональных параметров. В группах с введением стандарного БПК и его депо-формы отмечалось более выраженное их улучшение (табл. 1): показатели диуреза, мочевина и креатинин крови оказались достоверно ниже контрольных значений, а уровень СКФ и R_{Na} — достоверно выше, причём последний показатель полностью нормализовался. При этом на фоне введения депо-формы БПК тенденция к нормализации уровня креатинина и мочевины крови оказалась более выраженной. При использовании только коллагенового геля также отмечалось значительное улучшение всех функциональных показателей, сопоставимое с изменениями в опытных группах.

Через 14 сут после ишемического воздействия различия по таким показателям, как уровень креатинина, калия в крови и СКФ между всеми группами нивелировались, тогда как в контрольной группе сохранялась полиурия, при том что в опытных группах произошла нормализация диуреза; уровень R_{Na} в контроле оставался сниженным, а в остальных группах полностью нормализовался. Уровень мочевины крови оказался наиболее низким при введении коллагенового геля без или с добавлением БПК (3-я и 4-я группы).

Судя по изменению активности ряда цитоплазматических ферментов в крови, обе формы БПК оказывали достоверное цитопротекторное действие, сопоставимое по выраженности (табл. 2). Если в отношении АлАТ не наблюдали достоверного повышения активности по сравнению с нормальными значениями во всех группах и при всех сроках наблюдения, то в отношении других ферментов в контрольной группе отмечалась ферментемия. Терапия стандартным БПК препятствовала росту активности АсАТ через 3 сут ($p < 0,05$) и 7 сут ($p < 0,001$), а его депо-формой — через 7 сут ($p < 0,001$). Через 14 сут различия с контрольной группой сглаживались, но во всех опытных группах активность фермента нормализовалась, тогда как в контроле оставалась повышенной. Терапия БПК также достоверно предупреждала рост активности ЩФ в крови на всех сроках наблюдения с нормализацией показателя через 7 сут терапии (оба варианта препарата) и через 14 сут (депо-форма). Активность ЛДГ достоверно не изменялась под влиянием БПК через 3 сут терапии, но через 7 и 14 сут отмечался менее выраженный рост активности этого фермента в крови, причём через 7 сут более выраженный эффект демонстрировала депо-форма, тогда как через 14 сут — стандартный БПК.

При введении только коллагенового геля были получены неоднозначные результаты. Через 3 сут терапии выявлен протекторный эффект только в отношении АсАТ и ЛДГ с менее выраженным ростом активности этих ферментов. Через 7 сут активность всех изученных ферментов достоверно не отличалась от контрольных значений, оставаясь повышенной относительно нормы практически в той же степени, что и в контроле. Однако через 14 сут отмечали нормализацию активности ЩФ и достоверно более низкие значения ЛДГ относительно контроля.

Таким образом, терапия депонированной формой БПК наряду с улучшением функционального состояния ишемизированной почки способствует менее выраженному повреждению клеток почечных структур, что проявляется в меньшей ферментемии и более быстрой нормализации активности ферментов крови. В целом по выраженности цитопротекторного эффекта депо-форма БПК сопоставима со стандартным фармакопейным препаратом, с более выраженным влиянием в отношении отдельных ферментов.

Хотя в настоящее время терапия стволовыми клетками, выделенными из разных источников, рассматривается как новое перспективное направление лечения заболеваний почек [12], в последние годы широко изучается терапевтическая значимость клеточного секретома и его производных в виде экзосом и внеклеточных везикул. "Бесклеточная" терапия по эффективности не уступает стволовым клеткам [1], обладая определёнными преимуществами в виде возможности использования эмбриональных или плодных источников биоматериала и уменьшения риска развития осложнений [3]. Разработан ряд препаратов, в том числе фармакопейных, на основе пептидов и низкомолекулярных белков, выделенных из малодифференцированных тканей сельскохозяйственных животных [13–15]. Однако при доказанности терапевтического эффекта секретома стволовых клеток некоторые исследователи отмечают ограничения клеточной и бесклеточной терапии: низкий хоминг системно введённых клеток, приживляемость

Таблица 1. Динамика показателей функционального состояния ишемизированной почки крыс (*M* ± *m*)

Группа	Диурез, мл/сут	Креатинин крови, мкмоль/л	Мочевина крови, ммоль/л	Калий крови, мэкв/л	СКФ, мл/мин	R_{Na}, %
До ишемии	11 ± 2	60 ± 2	7,8 ± 0,1	5,1 ± 0,1	1,14 ± 0,02	99,51 ± 0,1
через 3 сут						
1-я (без лечения)	45 ± 4	393 ± 6	56,1 ± 2,1	6,7 ± 0,3	0,23 ± 0,03	97,9 ± 0,2
2-я (БПК)	14 ± 1*	188 ± 3*	26,4 ± 0,7*	6,3 ± 0,2	0,25 ± 0,02	99,6 ± 0,1*
3 (депо-форма БПК)	22 ± 2*+	147 ± 2*+	21,1 ± 0,5*+	5,4 ± 0,1*+	0,23 ± 0,03	98,9 ± 0,2*
4-я (коллагеновый гель)	35 ± 1	317 ± 5	65,2 ± 1,7	6,3 ± 0,2	0,15 ± 0,01	98,7 ± 0,02
через 7 сут						
1-я (без лечения)	25 ± 2	163 ± 4	12,2 ± 0,7	5,9 ± 0,1	0,52 ± 0,03	99,1 ± 0,2
2-я (БПК)	13 ± 1*	142 ± 3*	15,8 ± 1,5	5,4 ± 0,1	0,73 ± 0,04*	99,8 ± 0,1*
3 (депо-форма БПК)	11 ± 1*	74 ± 2*+	6,6 ± 0,7*+	5,6 ± 0,1	0,61 ± 0,05*	99,9 ± 0,1*
4-я (коллагеновый гель)	12 ± 1*	98 ± 4*	12,1 ± 0,6	5,9 ± 0,2	0,74 ± 0,04*	99,8 ± 0,1*
через 14 сут						
1-я (без лечения)	26 ± 2	77 ± 2	8,2 ± 0,4	5,8 ± 0,1	0,71± 0,03	98,9 ± 0,1
2-я (БПК)	12 ± 1	74 ± 1	7,8 ± 0,3	5,8 ± 0,1	0,69± 0,02	99,8 ± 0,1*
3 (депо-форма БПК)	16 ± 2	74 ± 1	6,6 ± 0,3*+	5,6 ± 0,1	0,75 ± 0,02	99,9 ± 0,1*
4-я (коллагеновый гель)	12 ± 1	79 ± 2	6,2 ± 0,2*	5,4 ± 0,1	0,78 ± 0,02	99,8 ± 0,1*

Примечание. *p ≤ 0,05 по сравнению *с 1-й группой, +со 2-й группой.*

Таблица 2. Динамика активности ферментов крови крыс в разные сроки эксперимента (МЕ/л; *M* ± *m*)

Группа	АлАТ	АсАТ	ЩФ	ЛДГ
До ишемии	29 ± 1	123 ± 9	108 ± 5	613 ± 6
через 3 сут				
1-я (без лечения)	22 ± 2	162 ± 16	281 ± 28	1260 ± 89
2-я (БПК)	21 ± 1	91 ± 13*	115 ± 12***	1181 ± 69
3 (депо-форма БПК)	32 ± 4	141 ± 11+	145 ± 14***	1036 ± 47
4-я (коллагеновый гель)	23 ± 2	106 ± 12*	307 ± 32	753 ± 51*
через 7 сут				
1-я (без лечения)	25 ± 2	185 ± 14	202 ± 11	2014 ± 114
2-я (БПК)	23 ± 1	81 ± 6***	111 ± 7***	1420 ± 91*
3 (депо-форма БПК)	26 ± 2	98 ± 8***	119 ± 6***	886 ± 73***+
4-я (коллагеновый гель)	28 ± 2	166 ± 9	205 ± 9	1973 ± 102
через 14 сут				
1-я (без лечения)	22 ± 2	161 ± 14	358 ± 27	1832 ± 119
2-я (БПК)	33 ± 4	145 ± 11	219 ± 19**	1178 ± 93***
3 (депо-форма БПК)	27 ± 2	134 ± 9	54 ± 7***+	1561 ± 102*
4-я (коллагеновый гель)	21 ± 2	144 ± 13	93 ± 9***	1009 ± 96***

Примечание. *p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01; ***p ≤ 0,001 по сравнению с 1-й группой; +p ≤ 0,05 по сравнению со 2-й группой.*

в органе-мишени, снижение паракринного эффекта в неблагоприятном микроокружении, а также быстрая деградация продуктов секреции клеток в тканях [2]. Для преодоления этих ограничений разрабатываются методы обеспечения контролируемого продолжительного выделения компонентов секретома и их доставки к органам-мишеням путём заключения клеток или секретома в гелевую субстанцию разного состава, в том числе на основе коллагена I типа. Показано увеличение терапевтического эффекта таких композиций при остром повреждении почек [6,8].

Мы оценили возможность уменьшения глубины ишемического повреждения почек с помощью стандартного препарата БПК и его комбинации с коллагенсодержащим гидрогелем. Оба варианта препарата достоверно уменьшали степень развивающихся расстройств, однако при оценке динамики функциональных показателей более выраженный нефропротекторный эффект наблюдался при терапии депо-формой, особенно через 3 и 7 сут после повреждения, в то время как цитопротекторный эффект оказался сопоставимым при незначительных различиях. Использование только коллагенового компонента показало отсутствие нефропротекторного эффекта в ранний постишемический период (3 сут), с постепенным нарастанием защитного действия при увеличении сроков терапии.

Проведённые исследования продемонстрировали преимущества пролонгированной формы БПК в терапии острого ишемического повреждения почек и перспективность дальнейших исследований этой формы препарата при повреждении почек другой этиологии. Положительный эффект депо-формы БПК проявляется при меньшей курсовой дозе и может быть связан с постепенным высвобождением его из депо и непрерывным действием на клетки-мишени.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Missoum A.* Recent Updates on mesenchymal stem cell based therapy for acute renal failure // Curr. Urol. 2020. Vol. 13, N 4. P. 189–199. doi: 10.1159/000499272
2. *Vizoso F.J., Eiro N., Cid S. et al.* Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine // Int. J. Mol. Sci. 2017. Vol. 18, N 9. ID 1852. doi: 10.3390/ijms18091852
3. *Herberts C.A., Kwa M.S., Hermsen H.P.* Risk factors in the development of stem cell therapy // J. Transl. Med. 2011. Vol. 9. ID 29. doi: 10.1186/1479-5876-9-29
4. *Xia J., Minamino S., Kuwabara K. et al.* Stem cell secretome as a new booster for regenerative medicine // Biosci. Trends. 2019. Vol. 13, N 4. P. 299–307. doi: 10.5582/bst.2019.01226
5. *Богачева Н.В., Колман М.Э.* Кондиционная среда мезенхимальных стромальных клеток: новый класс терапевтических средств // Биохимия. 2019. Т. 84, № 11. С. 1701–1717. doi: 10.1134/S0320972519110125
6. *Huang S., Li Y., Wang X. et al.* Injectable co-gels of collagen and decellularized vascular matrix improve MSC-based therapy for acute kidney injury // J. Biomater. Sci. Polym. Ed. 2017. Vol. 28, N 18. P. 2186–2195. doi: 10.1080/09205063.2017.1388556
7. *Feng G., Zhang J., Li Y. et al.* IGF-1 C domain-modified hydrogel enhances cell therapy for AKI // J. Am. Soc. Nephrol. 2016. Vol. 27, N 8. P. 2357–2369. doi: 10.1681/ASN.2015050578
8. *Wechsler M.E., Rao V.V., Borelli A.N. et al.* Engineering the MSC secretome: A hydrogel focused approach // Adv. Healthc Mater. 2021. Vol. 10, N 7. ID e2001948. doi: 10.1002/adhm.202001948
9. *Камчатнов П.Р., Измайлов И.А., Соколов М.А.* Результаты применения препарата Целлекс у больных с цереброваскулярными заболеваниями // Нервные болезни. 2018. № 1. С. 26–30. doi: 10.24411/2226-0757-2018-11994
10. *Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Голованов С.А. и др.* Профилактика развития острой постишемической почечной недостаточности с использованием белково-пептидного комплекса эмбриональной ткани // Экспер. и клин. урол. 2019. № 3. С. 32–39. doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-32-39
11. *Севастьянов В.И., Перова Н.В.* Многокомпонентные гидрогелевые биополимерные миметики внеклеточного матрикса в технологиях регенеративной медицины // Opinion Leader 2025. Т. 81, № 8. С. 38–55. URL: https://files.biomir.biz/publications/69_OL_8%2881%29_Sferogel.pdf
12. *Wong C.Y.* Current advances of stem cell-based therapy for kidney diseases // World J. Stem Cells. 2021. Vol. 13, N 7. P. 914–933. doi: 10.4252/wjsc.v13.i7.914
13. *Пушкарь Д.Ю., Куприянов Ю.А., Гамидов С.И. и др.* Оценка безопасности и эффективности лекарственного препарата Везустен® у пациентов с гиперактивным мочевым пузырем // Урология. 2022. № 3. С. 42–51. doi: 10.18565/urology.2022.3.42-51
14. *Хавинсон В.Х.* Лекарственные пептидные препараты: прошлое, настоящее, будущее // Клин. мед. 2020. Т. 98, № 3. С. 165–177. doi: 10.30629/0023-2149-2020-98-3-165-177
15. *Хоченкова Ю.А., Мачкова Ю.С., Хоченков Д.А. и др.* Исследование механизмов действия препарата Фертивелл *in vivo* // Урология. 2023. № 1. С. 60–70. doi: 10.18565/urology.2023.1.60-70

Поступила в редакцию 17.03.2026
Принята к публикации 02.04.2026