

ВОЗМОЖНОСТИ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ В ВОССТАНОВЛЕНИИ НАРУШЕННОЙ ФУНКЦИИ ОРГАНОВ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

V.I. Kirpatovsky

POTENTIAL OF CELL THERAPY IN FUNCTIONAL RESTORING OF DAMAGE ORGANS OF UROGENITAL SYSTEM

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Москва

Цель исследования – изучить возможности улучшения нарушенной функции органов мочеполовой системы с использованием терапии стволовыми клетками. В экспериментах на крысах вызывали развитие хронического пиелонефрита, приведшего к хронической почечной недостаточности, а также моделировали нарушение сперматогенеза путем перемещения яичек в брюшную полость на 3 нед с последующим их низведением в мошонку. После подтверждения развития патологии в поврежденные органы инъецировали суспензию культивированных костномозговых мезенхимных стволовых клеток (КМ-МСК) или культивированных клеток яичек плодов человека 16–18 нед гестации. В опытах с моделированием хронического пиелонефрита и хронической почечной недостаточности после инъекции КМ-МСК в почку (1 млн в 0,1 мл в каждую почку) отмечали постепенное улучшение всех функциональных показателей с достижением нормальных или субнормальных значений через 1,5 мес. Терапевтический эффект сохранялся на протяжении 2–2,5 мес. В опытах с моделированием крипторхизма в опытах с введением стволовых клеток отмечали ускорение восстановления сперматогенеза по сравнению с опытами без клеточной терапии. В опытах, где использовали культуру фетального яичка, у самцов крыс восстановилась фертильность, чего не происходило в контрольных опытах и при введении КМ-МСК.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, хроническая почечная недостаточность, крипторхизм, сперматогенез, терапия стволовыми клетками.

The goal of our experiments was to investigate functional activity of urogenital system organs by means of stem cell therapy when we modelled their malfunction. During experiments with rats we induced chronic pyelonephritis progressed to chronic renal insufficiency (CRI) and severe hypospermatogenesis by means of modelling abdominal form of cryptorchism. We injected cell suspension extracted from human foetus, 16–18 week of gestation (bone marrow mesenchymal cells in CRI-experiments and foetal testicular cells in cryptorchism) into damaged organs. In experiments with CRI we observed significant improvement of all functional parameters in 1,5 month after cell injection. Those positive changes were stable during next 2–2,5 month. In experiments with abdominal cryptorchism followed by cell therapy the restoring of damaged spermatogenesis was better than in rats without therapy. Fertility of experimental male rats was restored, while control rats remained infertile.

Key words: chronic pyelonephritis, chronic renal insufficiency, cryptorchism, spermatogenesis, stem cell therapy..

УДК 616.6-008-089:576.3/.7
doi 10.17223/1814147/56/9

ВВЕДЕНИЕ

Длительно текущие хронические заболевания неизбежно ведут к прогрессирующему ухудшению функции поврежденных органов. В урологической практике наиболее остро стоит проблема лечения хронического пиелонефрита, сопровождающего многие заболевания, такие как мочекаменная болезнь, стриктура лоханочно-мочеточникового сегмента, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, аномалии развития почек

и другие, и при длительном течении приводящего к хронической почечной недостаточности (ХПН). Другой распространенной патологией является нарушение сперматогенеза у мужчин с хроническими заболеваниями органов мочеполовой системы, приводящее к бесплодию, причем частота этой патологии в последнее время прогрессивно возрастает [6, 8].

Современные исследования свидетельствуют о том, что использование терапии клетками с высоким пролиферативным потенциалом (ство-

ловые, прогениторные) может помочь в сохранении и восстановлении функции поврежденных органов [3, 10, 13].

Исходя из этого, мы предприняли исследование на крысах, посвященное изучению влияния введения клеток, выделенных из плодов человека 16–18 нед гестации, на функциональное состояние поврежденных органов в двух экспериментальных моделях – модели хронического пиелонефрита с исходом в ХПН и модели абдоминальной формы крипторхизма, приводящего к выраженному нарушению сперматогенеза.

Клеточный материал был предоставлен сотрудниками ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» (г. Москва), за что мы выражаем им искреннюю благодарность.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты проведены на 38 белых беспородных крысах обоего пола массой 260–300 г.

Моделирование хронического пиелонефрита у 20 крыс осуществляли с учетом того, что для хронизации воспалительного процесса в почках необходимо помимо наличия инфекционного агента стойкое нарушение уродинамики верхних мочевых путей [1]. Это состояние вызывали скелетизацией обоих мочеточников, приводящей за счет склерозирования периутетеральной области и частичного нарушения кровоснабжения и иннервации мочеточника к ухудшению пассажа мочи. Через 2 нед после операции внутрипузырно через кубитальный катетер, проведенный по уретре, вводили культуру кишечной палочки в титре 10^8 КОЕ/мл в объеме, превышающем емкость мочевого пузыря (обычно 0,8–1,0 мл). При этом, как правило, происходил заброс инфекционного агента в почку (пузырно-лоханочный рефлюкс). С интервалом в 2 нед внутрипузырное введение культуры кишечной палочки повторяли, контролируя изменения в анализе мочи и биохимические показатели крови, характеризующие азотовыделительную функцию почек (концентрация мочевины и креатинина). Обычно после 2–3 введений выявляли стойкие изменения воспалительного характера в моче (щелочная реакция, протеинурия, лейкоцитурия, бактериурия), а в крови отмечалось увеличение концентрации мочевины и креатинина выше исходных значений. Если эти изменения сохранялись в течение 2 нед, животных отбирали для последующих экспериментов.

Под эфирным наркозом вскрывали брюшную полость. Левую и правую почку последовательно выводили в рану, пережимали сосудистую ножку микрохирургическим сосудистым зажимом и пункционно инсулиновым шприцом

вводили в область среднего сегмента почки 1 млн фетальных костномозговых мезенхимальных стволовых клеток (КМ-МСК) плодов человека в 0,1 мл физраствора (10 крыс) или 0,1 мл физраствора (контроль, 10 крыс). Область инъекции прижимали марлевым шариком и после полного гемостаза снимали зажим с сосудистой ножки. Почку возвращали на место, лапаротомную рану ушивали двухрядным непрерывным швом нитью «Викриал» 2/0.

Распределение введенных клеток в почке изучали методом конфокальной микроскопии срезов удаленной почки через 1 и 7 дней после введения КМ-МСК, меченных флуоресцентным зондом Calcein [4].

Каждые 2 нед крыс высаживали в обменные клетки для сбора мочи. Кровь для биохимического анализа брали в эти же сроки из хвостовой вены. Общий анализ мочи выполняли по общепринятой методике. Биохимический анализ крови и мочи, а также определение в крови иммуноглобулинов и факторов комплемента проводили на автоматическом анализаторе ADVIA 1200 (Bayer, США).

Через 2–3 мес почки удаляли и исследовали в них выраженность цитотоксических метаболических изменений, вызванных хроническим воспалением, в частности, свободнорадикального окисления, путем определения скорости генерации активных форм кислорода (методом лазерной конфокальной микроскопии с обработкой срезов почки флуоресцентным красителем дихлорфлуоресцеином) [4], а также тканевой концентрации малонового диальдегида (МДА), нитратов и нитритов и фактора некроза опухоли α [5].

Моделирование абдоминальной формы крипторхизма. Под эфирным наркозом у 18 крыс-самцов вскрывали брюшную полость по средней линии. Надавливанием на мошонку выводили яички в брюшную полость. У крыс это действие осуществляется легко в связи с широким паховым каналом. Викриловой нитью 5/0 подшивали яички к внутренней поверхности мышц брюшной стенки и ушивали послойно лапаротомную рану. Через 3 нед выполняли повторную лапаротомию, при которой удаляли фиксирующие яички лигатуры и низводили яички в мошонку. Перед низведением пункционно под белочную оболочку инсулиновым шприцом вводили суспензию КМ-МСК или культивированных клеток яичка (КФЯ) плодов человека по 1 млн клеток в 0,1 мл физ. раствора. В контрольной серии вводили 0,1 мл физраствора. За животными наблюдали в течение 3,5 мес, определяя концентрацию тестостерона в крови иммунофлуоресцентным методом на аппарате Access 2 (Beckman Coulter, США), а также проводя гистологическое исследование удаленных яичек общепринятым методом

с окраской срезов гематоксилином и эозином. Через 21, 72 и 108 дней определяли восстановление фертильности подопытных самцов, помещая их с самками и регистрируя наступление беременности и рождение крысят.

Фетальные стволовые клетки костного мозга и яичек получали из аутопсийного материала нежизнеспособных плодов человека, полученных от женщин, искусственно прерывающих беременность. Методика культивирования и подготовки к пересадке описана Р.А. Мусиной и соавт. [2].

Статистическую обработку цифрового материала проводили с помощью компьютерных программ Excel-2007 и Statistica 8.0 с использованием непараметрических критериев для малых выборок. Сравнение результатов в исследуемых группах проводили по их средним значениям и ошибке среднего ($M \pm m$). Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клеточная терапия при хроническом пиелонефрите с исходом в ХПН

Предпосылками использования КМ-МСК для терапии хронического пиелонефрита и ХПН послужили данные литературы о благоприятном действии этих клеток при хронических воспалительных процессах за счет секреции ими комплекса цитокинов с противовоспалительным и антиапоптотическим действием, а также их способности ингибировать аутоиммунный компонент хронического воспаления за счет иммунодепрессивного действия [7, 9, 11, 12].

За время наблюдения (3 мес) в контрольной серии погибли 2 из 8 крыс от прогрессирования ХПН (летальность 25%), тогда как в опытной серии все 10 крыс выжили.

Динамическая оценка показателей активности воспалительного процесса в почках после инъекции КМ-МСК по данным общего анализа мочи выявила транзиторное уменьшение лейкоцитурии (через 2 нед после введения клеток) с последующим возвращением этого показателя к исходным значениям, стойкое уменьшение протеинурии и смену щелочной реакции мочи на кислую при незначительном изменении степени бактериурии. В то же время показатели функционального состояния почек достоверно улучшались. Динамика концентрации креатинина и мочевины крови в обеих группах в течение 1-го мес была практически одинаковой – наблюдалось снижение их уровня до значений, близких к таковым у интактных животных ((56 ± 2) мкмоль/л для креатинина и ($6,4 \pm 0,2$) ммоль/л для мочевины), но позднее в контроле уровни креатинина и мочевины крови начинали повышаться, особенно к двухмесячному сроку, а у крыс с терапией КМ-МСК они оставались близкими к норме (табл. 1). Клиренс креатинина у животных контрольной группы после 1 мес наблюдения прогрессивно снижался, достигая всего 34,2% от нормальных значений (($3,5 \pm 0,2$) мл/мин/100 г у интактных крыс), тогда как у леченых крыс оставался на прежнем уровне, составляя 57,1% от нормы. Канальцевая реабсорбция электролитов (натрия и кальция) у контрольных животных с ХПН оставалась стойко сниженной, тогда как у крыс с терапией КМ-МСК через 1,5–2 мес происходила нормализация этих показателей.

Таблица 1

Динамика показателей функции почек у крыс с ХПН без и на фоне клеточной терапии КМ-МСК ($M \pm m$)

Показатель	Исход		1 мес		1,5 мес		2 мес	
	Контроль	КМ-МСК	Контроль	КМ-МСК	Контроль	КМ-МСК	Контроль	КМ-МСК
Креатинин крови, мкмоль/л	78 ± 3	76 ± 2	61 ± 2	63 ± 2	64 ± 2	$58 \pm 1^*$	72 ± 2	$66 \pm 1^*$
Мочевина крови, ммоль/л	$9,8 \pm 0,4$	$9,0 \pm 0,4$	$7,4 \pm 0,3$	$7,0 \pm 0,2$	$9,0 \pm 0,3$	$6,8 \pm 0,2^{**}$	$9,8 \pm 0,3$	$7,5 \pm 0,3^{**}$
Клиренс креатинина, мл/мин/100 г	$1,8 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,2^{**}$	$1,2 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,2^{**}$
Реабсорбция натрия, %	$99,46 \pm 0,06$	$99,58 \pm 0,05$	$99,72 \pm 0,05$	$99,87 \pm 0,05$	$99,63 \pm 0,04$	$99,81 \pm 0,05^*$	$99,71 \pm 0,04$	$99,92 \pm 0,04^*$
Реабсорбция кальция, %	$94,8 \pm 0,6$	$95,9 \pm 0,5$	$97,8 \pm 0,4$	$98,0 \pm 0,5$	$97,1 \pm 0,3$	$98,5 \pm 0,4^*$	$96,2 \pm 0,4$	$98,9 \pm 0,3^{**}$

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$ по сравнению со значениями группы контроля.

Таким образом, введение фетальных стволовых/прогениторных мезенхимных клеток костного мозга в почки, пораженные хроническим пиелонефритом, способствует достоверному улучшению функционального состояния этих органов, преимущественно за счет сохранения функции эпителия почечных канальцев. При этом клеточная терапия, по всей видимости, напрямую не действует на микробный агент, вызвавший воспаление, поскольку ее влияние на признаки активности воспалительного процесса оказалось минимальным.

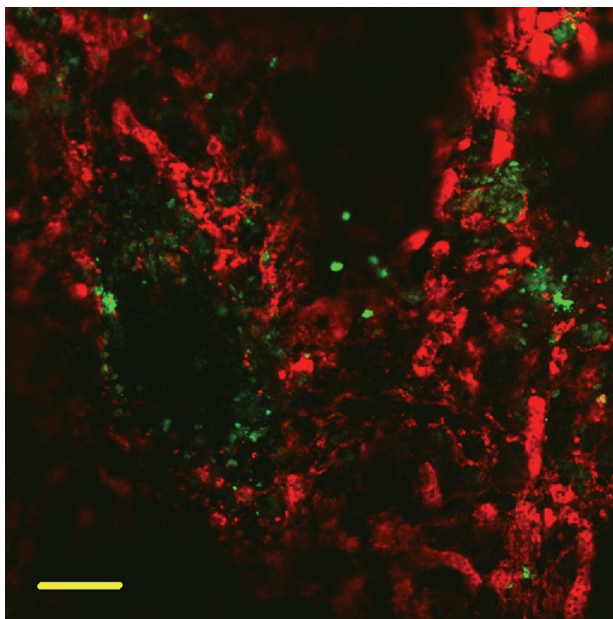
Для выяснения механизма терапевтического действия КМ-МСК на функцию поврежденных патологическим процессом почек мы изучили характер их распространения в почечной паренхиме, а также влияние на активность продукции радикалов кислорода, неизбежно связанных с хроническим воспалительным процессом, и выраженность связанных с ними проявлений оксидативного повреждения клеточных структур.

Для уточнения характера распространения инъецированных КМ-МСК в почке использовали клетки, меченные флуоресцентным красителем Calcein AM, с последующим изучением срезов органа методом лазерной конфокальной микроскопии. Оказалось, что введенные меченые клетки мигрируют от места инъекции по интерстициальной ткани между почечными канальцами на значительное расстояние (рис. 1, а). Через 7 сут меченые клетки в меньшем количестве по-прежнему выявляются преимущественно в интерстиции почки и лишь в единичных случаях обнаруживаются в канальцах (рис. 1, б).

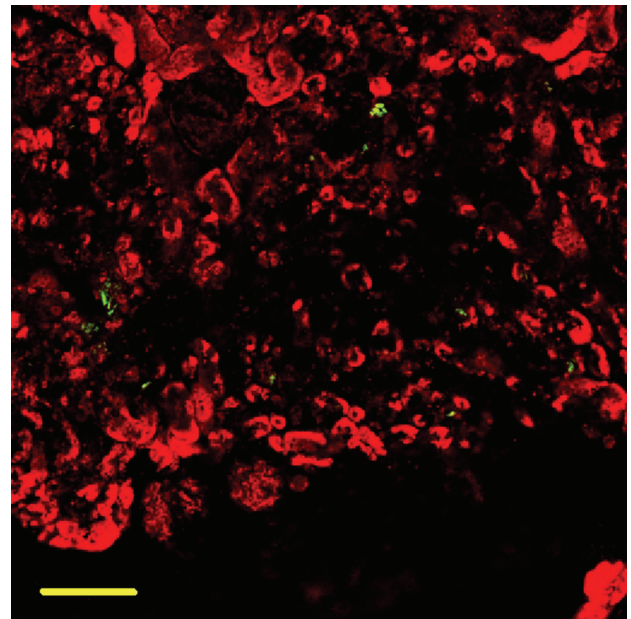
Это подтверждает точку зрения, что КМ-МСК улучшают функцию органов не за счет встраивания в поврежденные структуры и их замещения, а за счет паракринного влияния секретиремым комплексом цитокинов и факторов роста. Комплекс этих факторов может положительно влиять на выраженность воспалительного клеточного ответа в ткани пораженного органа и, соответственно, на выраженность повреждения функционально активной паренхимы органа.

Данное положение подтвердилось в дальнейших исследованиях при оценке степени активации продукции активных форм кислорода (АФК), являющихся сильными цитотоксическими агентами, в пиелонефритической почке при введении в нее КМ-МСК. Для выявления АФК мы инкубировали срезы свежееудаленной почки с флуоресцентным красителем дихлорфлуоресцеином, который при взаимодействии с радикалами кислорода дает флуоресценцию определенной длины волны, и исследовали интенсивность флуоресценции методом лазерной конфокальной микроскопии. Оказалось, что интенсивность флуоресценции, а следовательно, генерации АФК, в пиелонефритической почке значительно возросла, тогда как в почках крыс, которым вводили КМ-МСК, это повышение было значительно меньшим (рис. 2).

В соответствии с подавлением продукции АФК под действием КМ-МСК тормозилось перекисное окисление мембранных липидов, что проявлялось уменьшением тканевой концентрации малонового диальдегида (МДА) (рис. 3, а), являющегося конечным продуктом этого процесса.

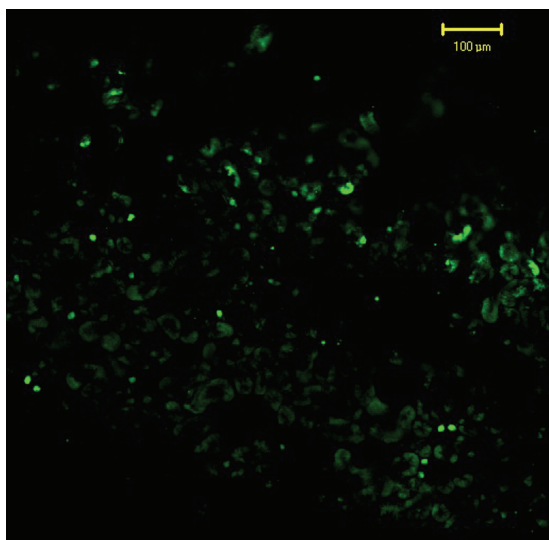


а

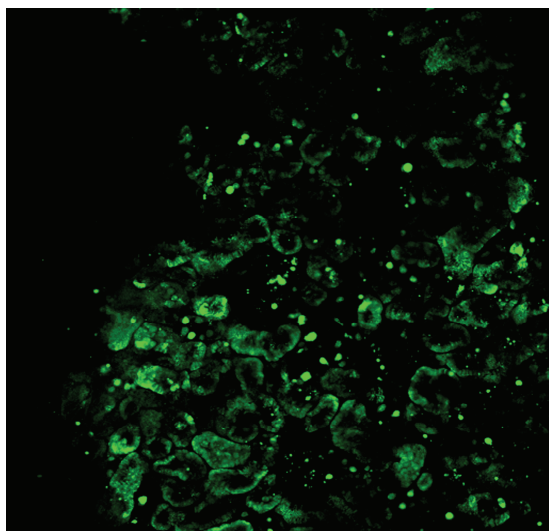


б

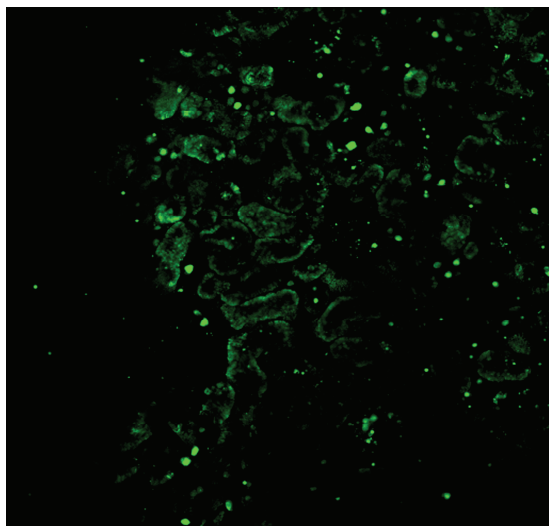
Рис. 1. Распределение КМ-МСК, меченных флуоресцентным зондом Calcein (зеленая флуоресценция), в почке через 1 сут (а) и 7 сут (б) после введения. Лазерная конфокальная микроскопия. Ув. 100



a



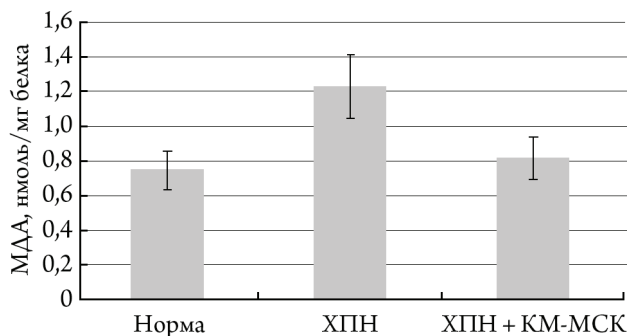
б



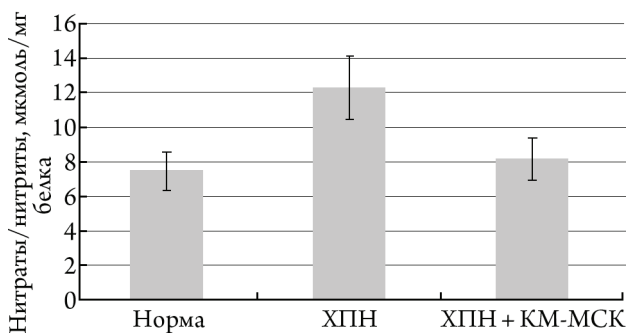
в

Рис. 2. Интенсивность флуоресценции дихлорфлуоресцеина в срезах интактной почки (*a*), почек с пиелонефритом без терапии (*б*) и на после введения КМ-МСК (*в*). Лазерная конфокальная микроскопия. Ув. 100

Кроме того, уменьшалась генерация оксида азота, который при взаимодействии с АФК образует цитотоксичный пероксинитрит. Маркером этого эффекта является уменьшение тканевой концентрации нитратов/нитритов, являющихся конечными метаболитами оксида азота, в почках после введения в них КМ-МСК (рис. 3, *б*).



a



б

Рис. 3. Влияние КМ-МСК на концентрацию МДА (*a*) и нитратов/нитритов (*б*) в почке крыс с хроническим пиелонефритом и ХПН

Важным индикатором выраженности тканевой воспалительной реакции является продукция клетками провоспалительных цитокинов. Представителем этой группы биологически активных веществ является фактор некроза опухолей α . Проведенные исследования показали, что под действием КМ-МСК тканевая концентрация этого цитокина также уменьшалась (рис. 4).

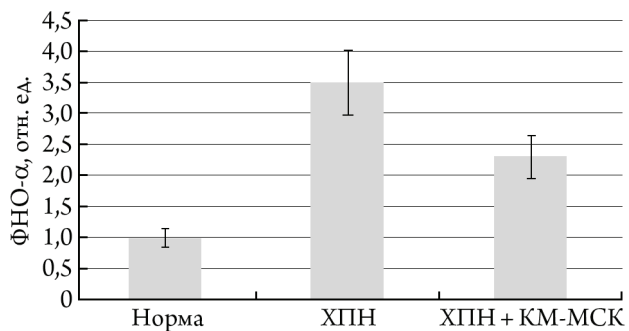


Рис. 4. Влияние КМ-МСК на концентрацию фактора некроза опухолей α в ткани почки крыс с хроническим пиелонефритом и ХПН

Таблица 2

Изменения показателей гуморального иммунитета у крыс с хроническим пиелонефритом и ХПН после введения КМ-МСК, г/л ($M \pm m$)

Показатель	Интактные крысы	Хронический пиелонефрит	Хронический пиелонефрит + КМ-МСК
IgA	0	0,10 ± 0,10	0
IgG	5,34 ± 0,54	3,99 ± 0,23*	6,18 ± 0,69
IgM	0,40 ± 0,03	0,43 ± 0,02	0,56 ± 0,40*
C ₃	0,88 ± 0,06	0,62 ± 0,04*	0,81 ± 0,05
C ₄	0,11 ± 0,10	0,11 ± 0,10	0,12 ± 0,10

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Для оценки влияния КМ-МСК на гуморальный иммунитет исследовали изменение концентрации иммуноглобулинов и фракций комплемента. Оказалось, что терапия КМ-МСК приводит к восстановлению сниженной при пиелонефрите концентрации IgG и увеличению концентрации IgM, а также нормализует сниженный уровень 3-й фракции комплемента (табл. 2). Эти результаты свидетельствуют об активации антимикробной защиты организма.

Таким образом, клеточная терапия хронического пиелонефрита фетальными КМ-МСК, оказывая лишь транзиторное уменьшение признаков активности воспалительного процесса в анализах мочи, стойко улучшает показатели функции почек за счет подавления тканевой воспалительной реакции, индуцируемой оксидантным и нитрозативным стрессом, вызванным АФК и оксида азота. При этом за счет иммуномодулирующих свойств КМ-МСК происходит нормализация нарушенных параметров гуморального иммунитета. Этот комплекс воздействий предохраняет функционально активные клетки от прогрессирующего повреждения и гибели, а также, по всей видимости, создает условия для реализации адаптивных и регенерационных процессов в органе, что способствует улучшению ранее нарушенных функциональных показателей.

Эффективность клеточной терапии при нарушении сперматогенеза, вызванного крипторхизмом

Предпосылками к использованию КМ-МСК служили данные об их высокой пластичности и способности трансформироваться в клетки не только мезенхимного происхождения, но и эпителиального ряда под воздействием определенных стимулов, а КФЯ были использованы как клетки-предшественники всего комплекса тестикулярных клеток с высоким пролиферативным потенциалом и способностью стимулировать регенеративные процессы в структурах поврежденного органа.

При гистологическом исследовании ткани яичек крыс контрольной серии при низведении

их в мошонку выявлялось выраженное повреждение семенных канальцев с уменьшением слоев клеток герминативного эпителия, полным запустеванием отдельных канальцев и отсутствием зрелых сперматозоидов в просвете канальцев. Через 1 мес после низведения отмечалась лишь незначительная положительная динамика. У крыс, которым при низведении яичек под белочную оболочку вводили КМ-МСК или КФЯ, через 1 мес наблюдалось восстановление сперматогенеза. В большинстве канальцев восстанавливалось число клеточных слоев, запустевшие канальцы встречались лишь в единичных случаях. В опытах с КФЯ в просвете отдельных канальцев появлялись зрелые сперматозоиды.

Определение уровня тестостерона в крови после 3 нед пребывания яичек в брюшной полости выявило статистически значимое его снижение по сравнению с нормой ((2,7 ± 0,4) и (4,5 ± 0,5) нг/мл соответственно, $p < 0,05$). Через 1 мес после низведения уровень гормона в контрольной серии повысился незначительно ((3,2 ± 0,3) нг/мл), тогда как в обеих опытных группах он полностью нормализовался (до (4,8 ± 0,3) нг/мл в опытах с КМ-МСК и до (5,2 ± 0,6) нг/мл в опытах с КФЯ ($p < 0,05$ по сравнению с контролем)).

Для определения степени восстановления фертильности самцов после ликвидации крипторхизма их помещали в клетку с самками (1 самец на 3 самки) и контролировали развитие беременности самок и получение потомства. В контрольной серии ни у одного из самцов фертильность не восстановилась при сроках наблюдения до 3,5 мес. В опытах с КМ-МСК, несмотря на выявленную регенерацию сперматогенного эпителия и восстановление крипторхизованным яичком секреции тестостерона, фертильность самцов не восстановилась. Ни в одном случае не удалось получить потомства. В опытах с КФЯ было зарегистрировано развитие беременностей самок и рождение детенышей (табл. 3). При этом степень фертильности возрастала по мере увеличения сроков наблюдения.

Восстановление фертильности самцов крыс после ликвидации крипторхизма и клеточной терапии

Группа	Беременные самки, %			Фертильные самцы, %			Количество крысят в помете		
	21 день	72 дня	108 дней	21 день	72 дня	108 дней	21 день	72 дня	108 дней
Контроль	0	0	0	0	0	0	0	0	0
КМ-МСК	0	0	0	0	0	0	0	0	0
КФЯ	0	55,6	88,9	0	66,6	100,0	0	4,6	7,4

Если через 72 дня фертильными оказались 66,6% самцов, то через 108 дней – все подопытные животные. Через 72 дня их оплодотворяющая способность оставалась все же сниженной (забеременели только 5 из 9 самок, а в помете было только по 3–6 крысят), но через 108 дней наблюдения оплодотворяющая способность приблизилась к норме (забеременели 8 из 9 самок, а в помете было 6–12 детенышей, при нормальных показателях 12–16 крысят).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, клеточная терапия с использованием фетальных мультипотентных мезенхимных клеток костного мозга и прогениторных тескулярных клеток способствует стимуляции

регенерации сперматогенного эпителия и нормализации нарушенной секреции тестостерона в крипторхированном яичке после его низведения в мошонку. Однако при этом лишь при трансплантации КФЯ удалось достичь восстановления фертильности самцов. Вероятно, это связано с большей органоспецифичностью КФЯ и более оптимальным комплексом секреторируемых ими биологически активных веществ, обеспечивающих не только регенерацию сперматогенного эпителия, но и созревание сперматозоидов, что способствует восстановлению их оплодотворяющей активности.

Представленные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований использования клеточной терапии для лечения хронических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

- Кирпатовский В.И., Мудрая И.С., Кудрявцев Ю.В. и др. Спонтанное развитие хронического пиелонефрита у животных с экспериментально вызванным нарушением уродинамики верхних мочевых путей // Экспериментальная урология и нефрология. Общие проблемы патологии. – М., 1996. – С. 11–17.
- Мусина Р.А., Бекчанова Е.С., Сухих Г.Т. Сравнительная характеристика мезенхимальных стволовых клеток, полученных из разных тканей человека // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2005. – № 2. – С. 89–94.
- Онищенко Н.А., Крашенинников М.Е. Клеточная трансплантация – перспективное направление регенерационной медицины // Биологические резервы клеток костного мозга и коррекция органных дисфункций / под ред. В.И. Шумакова и Н.А. Онищенко. – М., 2009. – С. 49–76.
- Плотников Е.Ю. Участие митохондрий в окислительном и нитрозативном стрессе при ишемии/реперфузии почки: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2004. – 22 с.
- Пулькова Н.В. Механизмы защитного действия мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток при экспериментальном остром пиелонефрите: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2013. – 26 с.
- Fawzy F., Hussein A., Eid M.M., El Kashash A.M., Salem H.K. Cryptorchidism and Fertility // Clin. Med. Insights Reprod. Health. – 2015. – Vol. 22, № 9. – P. 39–43. doi: 10.4137/CMRH.S25056.
- Ghannam S., Bouffi C., Djouad F. et al. Immunosuppression by mesenchymal stem cells: mechanism and clinical application // Stem Cell Res. Ther. – 2010. – Vol. 15, № 1. – P. 2–5.
- Kumar N, Singh A.K. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review // J. Hum. Reprod. Sci. – 2015. – Vol. 8, № 4. – P. 191–196. doi: 10.4103/0974-1208.170370.
- Newman R.E., Yoo D., LeRoux M.A., Danilkovitch-Miagkova A. Treatment of inflammatory diseases with mesenchymal stem cells // Inflamm. Allergy Drug Targets. – 2009. – Vol. 8, № 2. – P. 110–123.
- Shi Y., Hu G., Su J. et al. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression and tissue repair // Cell Res. – 2010. – Vol. 20, № 5. – P. 510–518.
- Siegel G., Schaffer R., Dazzi F. The immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells // Transplantation. – 2009. – Vol. 87, № 9, suppl. – P. S45–S49.
- Tyndal A., Gratwohl A. Adult stem cell transplantation in autoimmune disease // Curr. Opin. Hematol. – 2009. – Vol. 16, № 4. – P. 285–291.

13. Watani H., Imai E. Kidney repair using stem cells: myth or reality as a therapeutic option? // *Nephrol.* – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 143–146.

REFERENCES

1. Kirpatovsky V.I., Mudraya I.S., Kudryavtsev Yu.V. et al. Spontannoe razvitiye khronicheskogo pyelonephrita u zhivotnykh s eksperimentalno vizvannym narusheniyem urodynamiki verkhnykh mochevnykh putey [Spontaneous development of chronic pyelonephritis in animals with experimentally induced infringement of urodynamics of the upper urinary tract]. *Eksperimentalnaya urologiya i nefrologiya. Obshchie problemi patologii* – Experimental Urology and Nephrology. Common disease problems. Moscow, 1996, pp. 11–17 (in Russian).
2. Musina R.A., Bekchanova Ye.S., Sukhikh G.T. Sravnitel'naya harakteristika mezenhimal'nykh stvolovykh kletok, poluchennykh iz raznykh tkaney cheloveka [Comparative characteristics of mesenchymal stem cells derived from different human tissues]. *Kletochnie tehnologii v boilogii i meditsine* – Cell Technologies in Biology and Medicine, 2005, no. 2, pp. 89–94 (in Russian).
3. Onischenko N.A., Krashennikov M.Ye. Kletochnaya transplantatsiya – perspektivnoye napravleniye regeneratsionnoy meditsiny [Cell transplantation – promising direction of regenerative medicine]. In: *Biologicheskie reserve kletok kostnogo mozga i korrektsiya organnykh disfunktsiy* – Biological reserves of bone marrow cells and correction of organ dysfunction. Ed. by V.I. Shumakov and N.A. Onischenko. Moscow, 2009. Pp. 49–76 (in Russian).
4. Plotnikov Ye.Yu. Uchastie mitohondriy v oksidativnom i nitrozativnom stresse pri ishemii/reperfuzii pochki. Avtoref. dis. kand. med. nauk [The mitochondria participation in oxidative and nitrosative stress in ischemia / reperfusion of kidney. Author. Dis. Cand. biol. Sci.]. Moscow, 2004. 22 p. (in Russian).
5. Pulkova N.V. Mehanizmy zaschitnogo deystviya mezenhimalnykh multipotentnykh stromalnykh kletok pri eksperimentalnom ostrom pielonefrite. Avtoref. dis. kand. med. nauk [The mechanisms of the protective effect of mesenchymal multipotent stromal cells in experimental acute pyelonephritis. Author. Dis. Cand. biol. Sci.]. Moscow, 2013. 26 p. (in Russian).
6. Fawzy F., Hussein A., Eid M.M., El Kashash A.M., Salem H.K. Cryptorchidism and Fertility. *Clin. Med. Insights Reprod. Health.*, 2015, vol. 22, no. 9, pp. 39–43. doi: 10.4137/CMRH.S25056.
7. Ghannam S., Bouffi C., Djouad F. et al. Immunosuppression by mesenchymal stem cells: mechanism and clinical application. *Stem Cell Res. Ther.*, 2010, vol. 15, no. 1, pp. 2–5.
8. Watani H., Imai E. Kidney repair using stem cells: myth or reality as a therapeutic option? *Nephrol*, 2010, vol. 23, no. 2, pp. 143–146.
9. Kumar N, Singh A.K. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *J. Hum. Reprod. Sci.*, 2015, vol. 8, no. 4, pp. 191–196. doi: 10.4103/0974-1208.170370.
10. Newman R.E., Yoo D., LeRoux M.A., Danilkovitch-Miagkova A. Treatment of inflammatory diseases with mesenchymal stem cells. *Inflam. Allergy Drug Targets*, 2009, vol. 8, no. 2, pp. 110–123.
11. Shi Y., Hu G., Su J. et al. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression and tissue repair. *Cell Res.*, 2010, vol. 20, no. 5, pp. 510–518.
12. Siegel G., Schaffer R., Dazzi F. The immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells. *Transplantation*, 2009, vol. 87, no. 9, suppl, pp. S45–S49.
13. Tyndal A., Gratwohi A. Adult stem cell transplantation in autoimmune disease. *Curr. Opin. Hematol.*, 2009, vol. 16, no. 4, pp. 285–291.

*Поступила в редакцию 10.10.2015
Утверждена к печати 02.02.2016*

Авторы:

Кирпатовский Владимир Игоревич – д-р мед. наук, профессор, отдел экспериментального моделирования урологических заболеваний НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, (г. Москва).

Контакты:

Кирпатовский Владимир Игоревич

тел.: 8-916-488-1413

e-mail: vladkirp@yandex.ru