

Терапия белково-пептидным комплексом эмбриональных стволовых клеток как метод уменьшения нефротоксического действия химиопрепарата цисплатин

В.И. Кирпатовский¹, А.В. Сивков¹, М.Р. Назиров¹, Г.Д. Ефремов¹, М.А. Соколов², Ж.В. Комарова¹, Е.В. Фролова³, О.И. Аполихин¹, А.Д. Каприн⁴⁻⁶

¹Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1;

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

³ФГБУН «Всероссийский институт научной и технической информации РАН»; Россия, 125190 Москва, ул. Усиевича, 20;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249036 Обнинск, ул. Королева, 4;

⁵Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

⁶ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Владимир Игоревич Кирпатовский vladkirp@yandex.ru

Введение. Одним из серьезных осложнений химиотерапии препаратом цисплатин является его нефротоксическое действие. Для профилактики ухудшения функции почек применяют разные варианты гидратационной терапии и тиолсодержащие фармакологические препараты. Однако при необходимости назначения высоких доз цисплатина эффективность лечения ограничена, а применение фармакологических средств часто сопровождается нежелательными побочными эффектами, что заставляет искать альтернативные пути терапии.

Цель исследования – изучить эффективность профилактики нефротоксического действия цисплатина с использованием белково-пептидного комплекса, выделенного из эмбрионального головного мозга свиней (ЭБПК).

Материалы и методы. Исследование проведено на 40 белых беспородных крысах-самцах в 4 сериях. В 1-й серии крысам однократно внутрибрюшинно вводили цисплатин в дозе 5 мг/кг. Во 2-й серии начиная со следующего дня дополнительно проводили 10-дневный курс терапии ЭБПК с ежедневным внутримышечным введением в дозе 0,1 мл на крысу. В 3-й серии использовали более высокотоксичную дозу цисплатина – 7 мг/кг, а в 4-й серии также дополнительно проводили терапию ЭБПК по такой же схеме, что и во 2-й серии. Выраженность токсического эффекта терапии цисплатином оценивали путем определения на 3, 7 и 14-е сутки биохимических показателей крови и мочи, характеризующих функциональное состояние почек, и гистологическим исследованием удаленных почек.

Результаты. При введении цисплатина в дозе 5 мг/кг все животные выжили. У крыс контрольной серии отмечено значительное увеличение концентрации креатинина и мочевины в крови с максимальными значениями на 3-и сутки с превышением нормальных значений на 146 и 214 % соответственно. Скорость клубочковой фильтрации снижалась на 75 %, а реабсорбция натрия и кальция – на 72 и 74 % соответственно. При терапии ЭБПК максимальное увеличение концентрации креатинина и мочевины составило 100 и 122 % соответственно, скорость клубочковой фильтрации снизилась всего на 48 %, а реабсорбция натрия и кальция – на 60 и 59 % соответственно. В опытах с высокотоксичной дозой цисплатина в контрольной серии умерло 80 % крыс, а при терапии ЭБПК летальность составила 50 %. Максимальное повышение концентрации креатинина и мочевины в контрольной серии составило 1177 и 1500 %, тогда как при терапии ЭБПК – 707 и 1150 % соответственно. Снижение скорости клубочковой фильтрации в контрольной серии составило 85 %, тогда как при терапии ЭБПК – 65 %. Реабсорбция натрия и кальция в контрольных опытах снизилась на 81 % для обоих катионов, а в опытной серии – на 57 и 58 % соответственно. При гистологическом исследовании в контрольных опытах выявили выраженный гломерулосклероз с некротическими и дистрофическими изменениями почечных канальцев, а в опытах с дозой цисплатина 7 мг/кг – массивные интерстициальные кровоизлияния. При терапии ЭБПК гистологические изменения были значительно менее выражены.

Заключение. Терапия ЭБПК существенно снижает нефротоксическое действие цисплатина, способствуя меньшей выраженности нарушения функциональных показателей почек и летальности при использовании высокотоксичной дозы препарата.

Ключевые слова: химиотерапия, цисплатин, нефротоксичность, клеточная терапия, стволовые клетки

Для цитирования: Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Назиров М.Р. и др. Терапия белково-пептидным комплексом эмбриональных стволовых клеток как метод уменьшения нефротоксического действия химиопрепарата цисплатин. Онкоурология 2025;21(2):198–210.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-198-210>

Therapy with a protein-peptide complex from embryonic stem cells as a method of reducing nephrotoxic effect of chemotherapy drug cisplatin

V.I. Kirpatovskiy¹, A.V. Sivkov¹, M.R. Nazirov¹, G.D. Efremov¹, M.A. Sokolov², Zh.V. Komarova¹, E.V. Frolova³, O.I. Apolikhin¹, A.D. Kaprin^{4–6}

¹N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

²Pharm-Synthesis Company; Build. 134, 29 Vereyskaya St., Moscow 121357, Russia;

³All-Russian Institute of Scientific and Technical Information, Russian Academy of Sciences; 20 Usievicha St., Moscow 125190, Russia;

⁴National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249036, Russia;

⁵P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁶Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Vladimir Igorevich Kirpatovskiy vladkirp@yandex.ru

Background. One of the serious complications of chemotherapy with cisplatin is its nephrotoxic effect. Different variants of hydration therapy and thiol-containing drugs are used to prevent deterioration of renal function. However, if high doses of cisplatin are necessary, the effectiveness of therapy is limited, and the use of pharmacological agents is often accompanied by undesirable side effects, which forces the search for alternative ways of therapy.

Aim. To study the effectiveness of prevention of nephrotoxic effect of cisplatin using a protein-peptide complex isolated from the pig embryonic brain (EPPC).

Materials and methods. The study was conducted on 40 white mongrel male rats in 4 series. In the 1st series, rats were administered one intraperitoneal injection of cisplatin at a dose of 5 mg/kg. In the 2nd series, starting from the next day, an additional 10-day course of EPPC therapy was performed with daily intramuscular administration at a dose of 0.1 mL per rat. In the 3rd series, higher toxicity dose of cisplatin – 7 mg/kg – was used, and in the 4th series, EPPC therapy was used according to the same scheme as in the 2nd series. Severity of the toxic effect of cisplatin therapy was assessed by measuring biochemical parameters of blood and urine characterizing functional state of the kidneys on days 3, 7 and 14, and histological examination of the removed kidneys.

Results. When cisplatin was administered at 5 mg/kg dose, all animals survived. In rats of the control series, concentration of creatinine and urea in the blood increased significantly with peak values on day 3, exceeding normal values by 146 % and 214 %, respectively. Glomerular filtration rate decreased by 75 %, and sodium and calcium reabsorption decreased by 72 % and 74 %, respectively. With EPPC therapy, the maximum increase in creatinine and urea concentrations was 100 % and 122 %, respectively, glomerular filtration rate decreased by only 48 %, and sodium and calcium reabsorption decreased by 60 % and 59 %, respectively. In experiments with a highly toxic dose of cisplatin in the control series, 80 % of rats died, and with EPPC therapy, the mortality rate was 50 %. The maximum increase in creatinine and urea concentrations in the control series was 1177 % and 1500 %, respectively, whereas with EPPC therapy it was 707 % and 1150 %, respectively. The decrease in glomerular filtration rate in the control series was 85 %, while with EPPC therapy it was 65 %. Sodium and calcium reabsorption in the control experiments decreased by 81 % for both cations, and in the experimental series by 57 % and 58 %, respectively. Histological examination in control experiments revealed marked glomerulosclerosis with necrotic and dystrophic changes in the renal tubules, and in experiments with 7 mg/kg dose of cisplatin massive interstitial hemorrhages were observed. Histological changes were significantly less pronounced during EPPC therapy.

Conclusion. EPPC therapy significantly reduces the nephrotoxic effect of cisplatin, contributing to lower severity of impaired renal function and mortality when using the drug at high doses.

Keywords: chemotherapy, cisplatin, nephrotoxicity, cell therapy, stem cells

For citation: Kirpatovskiy V.I., Sivkov A.V., Nazirov M.R. et al. Therapy with a protein-peptide complex of embryonic stem cells as a method of reducing the nephrotoxic effect of the chemotherapy drug cisplatin. Onkourologiya = Cancer Urology 2025;21(2):198–210. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2025-21-2-198-210>

Введение

Химиотерапия — один из основных методов лечения местно-распространенных и метастатических форм рака различной локализации. Цисплатин (цис-диамминдихлорплатина(II)) — широко используемое химиотерапевтическое средство, назначаемое для лечения злокачественных заболеваний области головы и шеи, пищевода, мочевого пузыря, яичек, яичников, матки, молочной железы, желудка и некоторых форм рака легкого [1–3].

Цисплатин относится к группе препаратов цитостатического действия, препятствуя делению клеток с высокой пролиферативной активностью. Однако цитостатический эффект может оказывать влияние не только на опухолевые клетки, но и на здоровые клетки разных органов, также обладающие высокой степенью пролиферации. В частности, к ним относятся эпителий желудочно-кишечного тракта, клетки костного мозга, а также эпителий проксимальных извитых канальцев почки. Развитие острой почечной недостаточности (ОПН), вызванной повреждением почечных канальцев, при терапии цисплатином, является наиболее частым побочным эффектом, регистрируемым у 30–40 % пациентов [2–4]. При этом выраженность нарушения функции почек зависит от дозы препарата и кратности введения. При однократной инфузии цисплатина в дозе 50–75 мг/м² признаки нефротоксичности выявляют у 25–33 % больных, а при увеличении дозы препарата до 100 мг/м² и выше развитие ОПН отмечают у большинства пациентов, причем часто повреждение становится необратимым [5].

Развитие почечной дисфункции существенно ограничивает возможности противоопухолевой терапии. Механизм развития нефротоксичности цисплатина связан с накоплением препарата в эпителиальных клетках проксимальных почечных канальцев за счет его фильтрации в почечных клубочках, последующей активной реабсорбцией эпителиоцитами из первичной мочи с участием ряда транспортеров: OCT2, Ctr1 и MATE1 [6]. В результате внутриклеточная концентрация цисплатина может превышать его концентрацию в крови до 5 раз, что и определяет его токсический эффект [7].

В крови цисплатин формирует конъюгаты с глутатионом при участии глутатион-S-трансферазы, которые при проникновении в эпителий проксимальных почечных канальцев трансформируются в цистеинил-глицин-конъюгаты в реакциях, катализируемых гамма-глутамил-транспептидазой, а в последующих реакциях метаболизируются в высокотоксичные тиоловые соединения с участием аминопептидазы и цистеин-S-конъюгат-β-лиазы [8, 9].

Для профилактики развития нефротоксичности при терапии цисплатином используют ряд средств. Для уменьшения концентрации препарата в первичной моче и его активного транспорта в эпителий канальцев

применяют метод кратковременной и низкообъемной гидратации, а у пациентов, которым необходимо назначение высоких доз цисплатина, или больных с выраженной гипертонией используют индуцирование форсированного диуреза введением маннитола или фуросемида [10, 11]. С учетом того что токсический эффект цисплатина сопровождается гипомagneмией наряду с гидратационной терапией дополнительно назначают препараты магния [5].

Уменьшению нефротоксического действия цисплатина способствует также терапия тиолгенерирующими соединениями (тиосульфат натрия, восстановленный глутатион, диэтилдитиокарбонат), ингибирующими активность ферментов, участвующих в метаболизме препарата. Однако эти соединения могут уменьшать эффективность противоопухолевой терапии [12, 13], а их применение сопровождается серьезными побочными эффектами [14].

Среди других лекарственных средств определенное нефропротективное действие оказывают циметидин [15], карведилол [16], силастатин [17], розиглитазон [18]. Однако и эти препараты не лишены серьезных побочных реакций, а защитный эффект оказывают лишь в отношении определенных видов рака.

Также ведутся исследования нефропротективного действия ряда растительных препаратов различных групп — флавоноидов (икарлин, эпикатехин-галлат, бревискапин, кверцетин, силимарин и др.), сапонинов (сайкосапонин D, гинзенозид, пероксид эргостерола и др.), алкалоидов (лигустрозин, бетаин, тетраметилпипразин, берберин), полисахаридов (лентинан, *Lycium eugroaeum* Linn), фенолпропаноидов (шизандрин, нордигидрогуайаретиновая кислота) и более 10 препаратов других фармакологических групп [19]. Однако эти исследования остаются на стадии эксперимента, а клиническая значимость препаратов не определена.

Представленные данные свидетельствуют о необходимости поиска новых терапевтических подходов к профилактике нефротоксического действия химиопрепаратов. В литературе имеются сообщения о возможности профилактики и лечения острой и хронической почечной недостаточности, в том числе токсической этиологии, с использованием стволовых клеток различного происхождения или продуктов их секреции [20–23]. В настоящее время терапия секретами стволовых клеток как клеточная терапия без клеток (cell-free cell therapy) (устоявшийся термин у специалистов в области репаративной медицины) представляется наиболее перспективным вариантом, позволяющим избежать этических и юридических ограничений использования стволовых клеток (в том числе эмбриональных) при такой же эффективности, как и у клеточной терапии [22, 24]. Имеются единичные публикации об уменьшении нефротоксического действия цисплатина при терапии стволовыми клетками пульпы зуба человека, а также

продуктами секреции этих клеток в составе среды их культивирования [25].

В ранее проведенных экспериментальных исследованиях нами было показано, что терапия белково-пептидным комплексом, выделенным из нейрональных стволовых и прогениторных клеток головного мозга эмбрионов свиньи (ЭБПК), оказывает выраженное нефропротективное действие как при остром постишемическом повреждении почки, так и при хронической почечной недостаточности, способствуя более быстрому восстановлению функциональных показателей и препятствуя прогрессированию хронической болезни почек [26, 27]. Мы предположили, что такая терапия может быть эффективна также в отношении уменьшения нефротоксического действия химиотерапевтических противоопухолевых препаратов, в частности цисплатина. Данное исследование посвящено изучению этого предположения.

Цель исследования — изучить эффективность профилактики нефротоксического действия цисплатина с использованием ЭБПК.

Материалы и методы

Исследование проведено на 40 белых беспородных крысах-самцах массой 300–340 г. Всех крыс содержали в стандартных условиях вивария с неограниченным доступом к еде и питьевой воде. Манипуляции с животными выполняли в соответствии с Директивой Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС о защите животных и Европейской конвенцией о гуманном обращении с животными, используемыми для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123).

Эксперименты были проведены в 4 сериях, по 10 животных в каждой. В 1-й серии крысам однократно внутрибрюшинно вводили цисплатин в дозе 5 мг/кг. Во 2-й серии начиная со следующего дня дополнительно проводили 10-дневный курс терапии ЭБПК с ежедневным внутримышечным введением в дозе 0,1 мл на крысу (0,1 мг активного компонента). В 3-й серии использовали более высокую дозу цисплатина — 7 мг/кг, а в 4-й серии также дополнительно проводили терапию ЭБПК по такой же схеме, что и во 2-й серии.

Дозы цисплатина были выбраны с учетом пересчета терапевтических средних и максимальных доз, применяемых в клинической практике, в зависимости от площади поверхности тела мелких лабораторных животных и соответствовали дозам, использованным в других экспериментальных исследованиях по уменьшению нефротоксического действия цисплатина, в которых они варьировали от 5 до 7,5 мг/кг [28–32].

Животных всех экспериментальных групп обследовали через 3, 7 и 14 дней после введения цисплатина. В эти сроки крыс высаживали в обменные клетки для сбора суточной мочи и определения диуреза. Под легким

эфирным наркозом брали образцы крови из хвостовой вены. На анализаторе Beckman Coulter AU680 с помощью набора реактивов той же фирмы в образцах крови и мочи определяли биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние почек. Такими показателями служили концентрации креатинина, мочевины, натрия и кальция. Из полученных показателей рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) путем умножения минутного диуреза на концентрацию креатинина в моче с последующим делением полученного значения на концентрацию креатинина в крови. Реабсорбцию натрия и кальция в почечных канальцах в абсолютных величинах вычисляли путем умножения СКФ на концентрацию катиона в крови (профильтрованное количество катиона) с последующим вычитанием из полученного значения произведения минутного диуреза на концентрацию катиона в моче (выведенное с мочой количество катиона).

Через 14 сут в условиях общего обезболивания удаляли почки для последующего гистологического исследования, которое проводили по стандартной методике с окраской приготовленных срезов гематоксилином и эозином. Гистологические препараты подвергали сканированию и последующему морфометрическому анализу с использованием компьютерной программы Histoscan (Россия). Эвтаназию животных осуществляли ингаляцией CO₂.

Статистическую обработку цифрового материала проводили с помощью компьютерных программ Excel 2013 и Statistica 10 с определением средних значений и ошибки среднего ($M \pm m$), а также достоверности различий между средними значениями в разных сериях по критерию Стьюдента. Для оценки различий качественных показателей использовали критерий χ^2 с расчетом силы взаимосвязи между фактором риска и исходом по нормированному значению коэффициента сопряженности Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Во всех опытных сериях после введения цисплатина выявили значительное ухудшение всех показателей, характеризующих функциональное состояние почек. При этом отмечен дозозависимый эффект нефротоксического действия препарата (табл. 1, 2).

У всех подопытных крыс, получавших разные дозы цисплатина без терапии ЭБПК, отмечена выраженная полиурия, стабильно сохранявшаяся весь срок наблюдения. У крыс 1-й серии максимальное повышение уровня креатинина на 146 % и мочевины крови на 214 % отмечали на 3-и сутки после введения цисплатина с постепенным снижением этих показателей через 7 и 14 дней при сохранении на повышенном уровне к концу периода. При комбинации цисплатина

Таблица 1. Динамика биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние почек, при введении цисплатина в дозе 5 мг/кг без и при терапии белково-пептидным комплексом, выделенным из эмбрионального головного мозга свиней

Table 1. Dynamics of biochemical parameters characterizing functional state of the kidneys after administration of 5 mg/kg of cisplatin without and with therapy with protein-peptide complex isolated from the porcine embryonic brain

Показатель Parameter	Норма Normal	3-и сутки 3 rd days		7-е сутки 7 th days		14-е сутки 14 th days	
		1-я серия (n = 10) 1 st series (n = 10)	2-я серия (n = 10) 2 nd series (n = 10)	1-я серия (n = 10) 1 st series (n = 10)	2-я серия (n = 10) 2 nd series (n = 10)	1-я серия (n = 10) 1 st series (n = 10)	2-я серия (n = 10) 2 nd series (n = 10)
Диурез, мл/сут Diuresis, mL/day	9,5 ± 0,3	14,5 ± 2,4	13,8 ± 2,2	23,6 ± 1,8	16,3 ± 1,4*	21,0 ± 1,9	14,1 ± 1,8*
Креатинин крови, мкмоль/л Blood creatinine, μmol/L	41 ± 2	101 ± 7	82 ± 5*	93 ± 4	63 ± 3*	73 ± 3	52 ± 3*
Мочевина крови, ммоль/л Blood urea, mmol/L	5,8 ± 0,5	18,2 ± 1,9	12,9 ± 1,3*	15,0 ± 1,8	8,1 ± 1,1*	9,1 ± 1,2	7,6 ± 0,7*
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин Glomerular filtration rate, mL/min	1,21 ± 0,10	0,31 ± 0,11	0,63 ± 0,13*	0,28 ± 0,09	0,74 ± 0,13*	0,69 ± 0,11	0,71 ± 0,12
Реабсорбция натрия, мэкв/мин Sodium reabsorption, mEq/min	125 ± 13	35 ± 3	51 ± 3**	32 ± 3	75 ± 4**	79 ± 5	74 ± 3
Реабсорбция кальция, мэкв/мин Calcium reabsorption, mEq/min	2,7 ± 0,3	0,7 ± 0,1	1,1 ± 0,1*	0,6 ± 0,1	1,5 ± 0,2**	1,5 ± 0,2	1,3 ± 0,2

*Статистически значимые различия между опытной и контрольной группами $p < 0,05$.

**Статистически значимые различия между опытной и контрольной группами $p < 0,01$.

*The differences are significant compared to the control at $p < 0.05$.

**The differences are significant compared to the control at $p < 0.01$.

Таблица 2. Динамика биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние почек, при введении цисплатина в дозе 7 мг/кг без и при терапии белково-пептидным комплексом, выделенным из эмбрионального головного мозга свиней

Table 2. Dynamics of biochemical parameters characterizing functional state of the kidneys after administration of 7 mg/kg of cisplatin without and with therapy with protein-peptide complex isolated from the porcine embryonic brain

Показатель Parameter	Норма Normal	3-и сутки 3 rd days		7-е сутки 7 th days		14-е сутки 14 th days	
		3-я серия (n = 10) 3 rd series (n = 10)	4-я серия (n = 10) 4 th series (n = 10)	3-я серия (n = 10) 3 rd series (n = 10)	4-я серия (n = 10) 4 th series (n = 10)	3-я серия (n = 10) 3 rd series (n = 10)	4-я серия (n = 10) 4 th series (n = 10)
Диурез, мл/сут Diuresis, mL/day	8,9 ± 0,3	18,8 ± 2,8	16,2 ± 1,1	24,8 ± 1,6	16,7 ± 1,5*	17–21	16,3 ± 0,9
Креатинин крови, мкмоль/л Blood creatinine, μmol/L	44 ± 1,6	198 ± 14	122 ± 12*	562 ± 54	355 ± 38*	103–110	102 ± 4
Мочевина крови, ммоль/л Blood urea, mmol/L	6,0 ± 0,5	41 ± 3	38 ± 2	96 ± 6	75 ± 4*	16–22	18 ± 2
Скорость клубочковой фильтра- ции, мл/мин Glomerular filtration rate, mL/min	1,24 ± 0,11	0,19 ± 0,06	0,43 ± 0,08*	0,14 ± 0,03	0,37 ± 0,07*	0,39–0,52	0,94 ± 0,13*
Реабсорбция натрия, мэкв/мин Sodium reabsorption, mEq/min	121 ± 12	24 ± 2	52 ± 3**	18 ± 1	29 ± 2**	44–48	76 ± 3**
Реабсорбция кальция, мэкв/мин Calcium reabsorption, mEq/min	2,6 ± 0,3	0,5 ± 0,1	1,1 ± 0,2*	0,2 ± 0,1	0,5 ± 0,1*	0,7–0,9	1,5 ± 0,2*

*Статистически значимые различия между опытной и контрольной группами $p < 0,05$.

**Статистически значимые различия между опытной и контрольной группами $p < 0,01$.

Примечание. Изменение числа наблюдений в серии с введением цисплатина в дозе 7 мг/кг связано с гибелью части животных. Усреднение значений при сроке наблюдения 14 сут в 3-й серии не проводили в связи с незначительным числом выживших животных.

*The differences are significant compared to the control at $p < 0.05$.

**The differences are significant compared to the control at $p < 0.01$.

Note. The change in the number of observations in the series with the introduction of cisplatin 7 mg/kg is associated with the death of some animals. Averaging of values for a follow-up period of 14 days in the 3rd series was not carried out due to the small number of surviving animals.

5 мг/кг с терапией ЭБПК во 2-й серии повышение креатинина и мочевины к 3-м суткам было достоверно ниже — 100 и 122 % соответственно. Эта тенденция прослежена на всех сроках наблюдения. При этом у 70 % крыс 2-й серии к концу наблюдения уровни креатинина и мочевины достигли значений, близких к норме: концентрация креатинина — 50–54 мкмоль/л; мочевины — 6,8–7,5 ммоль/л (см. табл. 1, рис. 1).

У крыс 3-й серии, получивших более высокую дозу цисплатина, степень изменений функциональных показателей оказалась существенно выше, чем у крыс 1-й серии. При этом отмечено прогрессирование развития ОПН в период с 3-х по 7-е сутки. Так, к 3-м суткам повышение уровня креатинина и мочевины крови достигло 350 и 583 %, а к 7-м суткам — 1177 и 1500 % (!) соответственно. В 4-й серии, в которой применили ЭБПК, также наблюдали значительное повышение уровня креатинина и мочевины крови, однако статистически значимо меньшее: к 3-м суткам — на 177 и 533 %, а к 7-м — на 707 и 1150 % соответственно (см. табл. 2, рис. 2).

Выраженный токсический эффект привел к гибели части животных. Если в серии с введением цисплатина в дозе 5 мг/кг все животные выжили, то в серии с дозой препарата 7 мг/кг большинство крыс погибли в сроки от 3 до 10 дней: общая летальность в 3-й серии составила 80 %. При этом летальность крыс, получивших терапию ЭБПК (4-я серия), составила 50 %. Несмотря на то что через 14 дней отмечена тенденция к улучшению средних показателей креатинина и мочевины крови, погибли животные с наиболее выраженной почечной дисфункцией, а выжили наиболее резистентные особи.

Важным индикатором выраженности дисфункции почек является СКФ, характеризующая состояние почечных клубочков и реабсорбции электролитов, в частности натрия, отражающей функцию канальцевого аппарата почки.

Результаты исследования показали, что нефропротективная терапия ЭБПК в сериях с цисплатином 5 мг/кг существенно уменьшает степень снижения СКФ

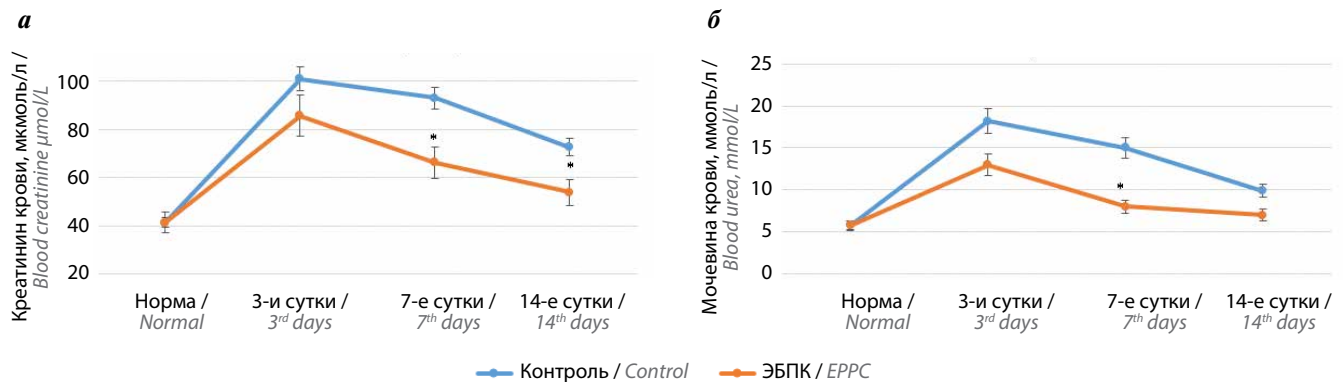


Рис. 1. Влияние терапии белково-пептидным комплексом, выделенным из эмбрионального головного мозга свиней (ЭБПК), на динамику показателей креатинина (а) и мочевины (б) крови у крыс после введения цисплатина в дозе 5 мг/кг. * $p < 0,05$
Fig. 1. Effect of protein-peptide complex isolated from the porcine embryonic brain (EPPC) therapy on dynamics of creatinine (a) and urea (b) levels in blood in rats after administration of cisplatin at a dose of 5 mg/kg. * $p < 0.05$

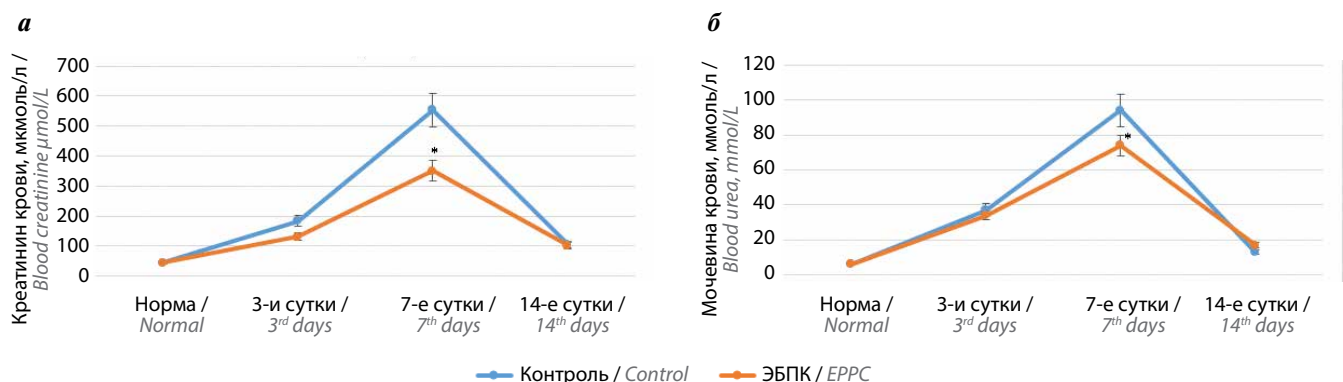


Рис. 2. Влияние терапии белково-пептидным комплексом, выделенным из эмбрионального головного мозга свиней (ЭБПК), на динамику показателей креатинина (а) и мочевины (б) крови у крыс после введения цисплатина в дозе 7 мг/кг. * $p < 0,05$
Fig. 2. Effect of protein-peptide complex isolated from the porcine embryonic brain (EPPC) therapy on dynamics of creatinine (a) and urea (b) levels in blood in rats after administration of cisplatin at a dose of 7 mg/kg. * $p < 0.05$

на 3-и и 7-е сутки. В опытах с введением цисплатина в дозе 7 мг/кг, как и ожидалось, наблюдали более выраженное снижение СКФ в ранние сроки. Отмечены прогрессивное ухудшение этого показателя в период с 3-х по 7-е сутки и лишь некоторое его возрастание к 14-м суткам, что свидетельствовало не только о более выраженном повреждении, но и о снижении резервных возможностей регенерации поврежденных почечных структур. На фоне терапии ЭБПК отмечены достоверно меньшее снижение СКФ и значительное улучшение фильтрационной функции клубочков к 14-м суткам, достигшее субнормальных значений (см. табл. 1, 2, рис. 3).

После введения цисплатина также отмечали дозозависимое ухудшение показателей функции реабсорбции почечных канальцев.

Способность почечных канальцев реабсорбировать натрий в опытах с введением цисплатина в дозе

5 мг/кг значительно снижалась, но в дальнейшем имела тенденцию к восстановлению. При этом терапия ЭБПК способствует лучшей сохранности функции канальцев, поддерживая более активную реабсорбцию натрия как на 3-и, так и на 7-е сутки. На 7-е сутки протективный эффект оказался даже более выраженным, превышая более чем в 2 раза значения контрольной серии. На 14-е сутки группы статистически значимо не различались (см. табл. 1, рис. 4, а).

В опытах с введением цисплатина в дозе 7 мг/кг ухудшение реабсорбции натрия в контрольной серии было значительно более выражено, тогда как терапия ЭБПК оказывала достоверный протективный эффект на всех сроках наблюдения (см. табл. 2, рис. 4, б). При этом важным моментом является то, что, несмотря на более выраженное ухудшение показателя в опытах с высокой дозой цисплатина, его улучшение на фоне терапии ЭБПК к 14-м суткам достигло практически

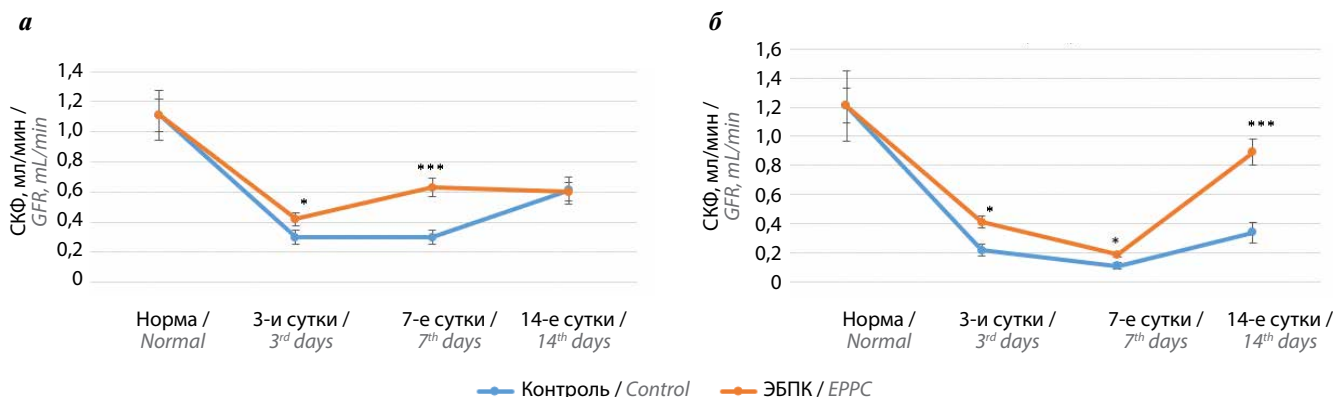


Рис. 3. Влияние терапии белково-пептидным комплексом, выделенным из эмбрионального головного мозга свиней (ЭБПК), на скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у крыс: а — доза цисплатина 5 мг/кг; б — доза цисплатина 7 мг/кг. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$
Fig. 3. Effect of protein-peptide complex isolated from porcine embryonic brain (EPPC) therapy on glomerular filtration rate (GFR) in rats: а — cisplatin dose 5 mg/kg; б — cisplatin dose 7 mg/kg. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$

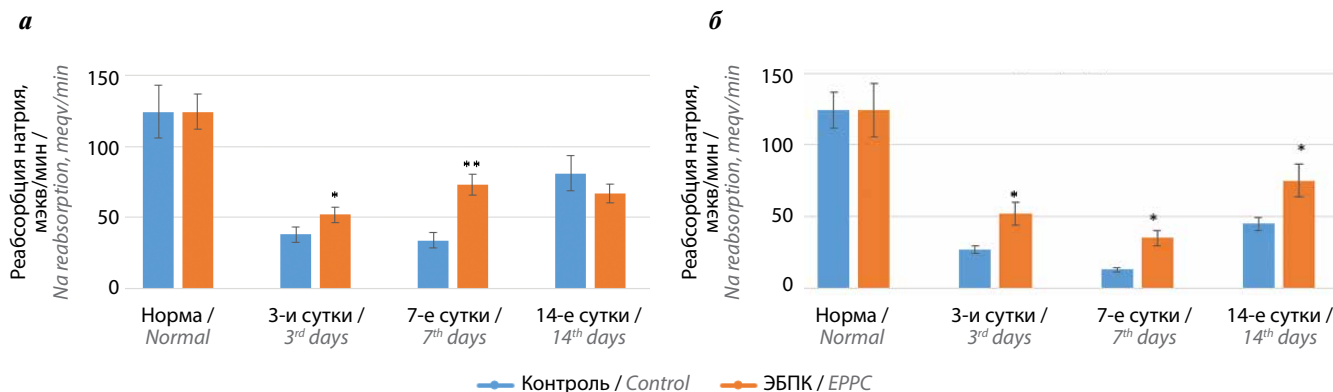


Рис. 4. Влияние терапии белково-пептидным комплексом, выделенным из эмбрионального головного мозга свиней (ЭБПК), на канальцевую реабсорбцию натрия в абсолютных значениях: а — доза цисплатина 5 мг/кг; б — доза цисплатина 7 мг/кг. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$
Fig. 4. Effect of protein-peptide complex isolated from porcine embryonic brain (EPPC) therapy on tubular sodium reabsorption in absolute values: а — cisplatin dose 5 mg/kg; б — cisplatin dose 7 mg/kg. * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$

такого же уровня, что и в опытах с более низкой дозой химиопрепарата.

В отношении реабсорбции кальция выявлена аналогичная картина. В опытах с введением цисплатина в дозе 5 мг/кг терапия ЭБПК оказывала эффект на 3-и и 7-е сутки, а при дозе цисплатина 7 мг/кг — на всех сроках наблюдения. При этом степень восстановления способности реабсорбировать кальций на фоне ЭБПК оказалась практически одинаковой в опытах с разными дозами цисплатина (см. табл. 1, 2).

Таким образом, введение цисплатина способствовало развитию выраженной ОПН, приведшей при использовании высокой дозы препарата (7 мг/кг) к необратимому повреждению почек у большинства животных. При этом во всех сериях, где использовали терапию препаратом ЭБПК, отмечена положительная динамика относительно показателей, характеризующих проявление нефротоксичности, ассоциированной с цисплатином. На фоне ЭБПК выживаемость крыс в серии с введением цисплатина в дозе 5 мг/кг составила, как и в группе без лечения, 100 %, тогда как при введении дозы цисплатина 7 мг/кг выживаемость составила 50 % против 20 % в группе без ЭБПК. Несмотря на то что данные различия не достигли статистической значимости ($p = 0,16$), согласно нормированному коэффициенту сопряженности Пирсона (0,424) между терапевтическим воздействием и исходом имеется относительно сильная связь. Отсутствие статистических различий, видимо, обусловлено относительно ограниченным числом наблюдений.

При гистологическом исследовании почек, удаленных через 2 нед после введения цисплатина, выявили значительные изменения как в почечных клубочках, так и в канальцах. В серии с введением цисплатина в дозе 5 мг/кг значительная часть клубочков выглядели сморщенными, с признаками гломерулосклероза, петли клубочков — спавшимися, полость капсулы Боумена была расширена. Почечные канальцы находились в состоянии

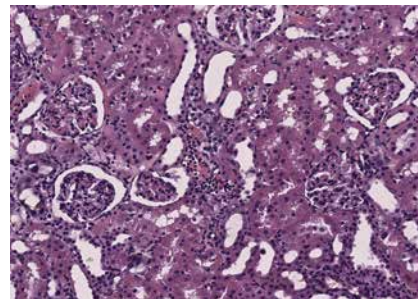


Рис. 6. Гистологическая картина почки через 14 сут после введения цисплатина в дозе 5 мг/кг с терапией белково-пептидным комплексом, выделенным из эмбрионального головного мозга свиней (окраска гематоксилином и эозином, ×200)

Fig. 6. Histological picture of the kidney 14 days after administration of 5 mg/kg cisplatin with protein-peptide complex isolated from porcine embryonic brain therapy (hematoxylin and eosin staining, ×200)

дистрофии разной степени выраженности. Просвет многих канальцев был заполнен слущенным эпителием и эозинофильным содержимым в виде белковых цилиндров (рис. 5, а). Наблюдали обширные участки диффузной воспалительной инфильтрации с формированием очагов некроза (рис. 5, б), а на отдельных участках на фоне воспалительной инфильтрации — некротизированные канальцы и сформировавшиеся очаги склероза (рис. 5, в).

В опытах с терапией ЭБПК большинство клубочков выглядели относительно нормальными, а воспалительная инфильтрация — слабо выраженной. Хотя во многих канальцах эпителий был в состоянии вакуольной дистрофии, тем не менее не обнаружили некротизированных канальцев и очагов склероза интерстиция (рис. 6).

В сериях с использованием более высокой дозы цисплатина (7 мг/кг) гистологические изменения были значительно более выражены. Воспалительный инфильтрат захватывал практически весь интерстиций, присутствовали многочисленные участки с некроти-

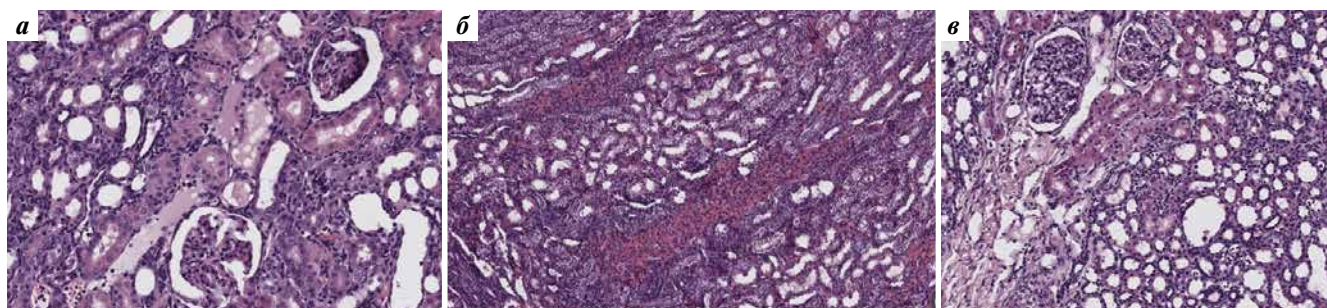


Рис. 5. Гистологическая картина почки через 14 сут после введения цисплатина в дозе 5 мг/кг (окраска гематоксилином и эозином, ×200): а — просвет канальцев заполнен слущенным эпителием и эозинофильным содержимым в виде белковых цилиндров; б — обширные участки диффузной воспалительной инфильтрации с формированием очагов некроза; в — некротизированные канальцы и сформировавшиеся очаги склероза

Fig. 5. Histological picture of the kidney 14 days after administration of 5 mg/kg cisplatin (hematoxylin and eosin staining, ×200): а — tubule lumen is filled with shed epithelium and eosinophilic contents in the form of protein cylinders; б — vast areas of diffuse inflammatory infiltration with necrotic lesions; в — necrotic tubules and sclerotic lesions

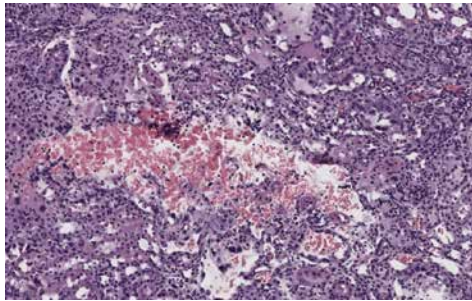


Рис. 7. Гистологическая картина почки через 14 сут после введения цисплатина в дозе 7 мг/кг (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)
Fig. 7. Histological picture of the kidney 14 days after administration of 7 mg/kg cisplatin (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$)

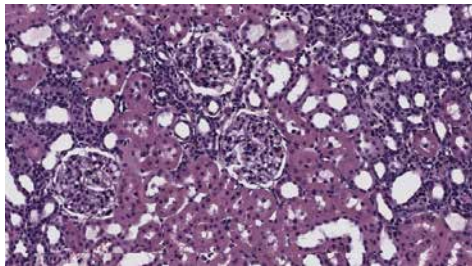


Рис. 8. Гистологическая картина почки через 14 сут после введения цисплатина в дозе 7 мг/кг с терапией белково-пептидным комплексом, выделенным из эмбрионального головного мозга свиней (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)
Fig. 8. Histological picture of the kidney 14 days after administration of 7 mg/kg cisplatin with protein-peptide complex isolated from porcine embryonic brain therapy (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$)

зированными канальцами и очагами склероза, а на отдельных участках — очаги массивных кровоизлияний на фоне некроза почечных канальцев (рис. 7).

При этом в опытах с высокой дозой цисплатина и ЭБПК у выживших животных гистологические изменения мало отличались от таковых при дозе цисплатина 5 мг/кг. Клубочки выглядели малоизмененными, некротически нарушенных канальцев не выявили, воспалительный инфильтрат занимал незначительную часть интерстиция, очагов кровоизлияния практически не было (рис. 8).

Обсуждение

Проблема токсичности химиотерапии, в том числе с использованием цисплатина, остается актуальной. Основным методом профилактики нефротоксического действия этого химиопрепарата является гидратационная терапия в различных модификациях в зависимости от дозы: кратковременная, низкообъемная, пероральный прием жидкости, использование мочегонных препаратов [33–37]. Тем не менее 4,5–6 % пациентов вынуждены прекращать химиотерапию в связи с выраженным ухудшением функции почек, а при необходимости введения высоких доз цисплатина

(порядка 100 мг/м²) риск развития нарушения функции почек достигает 30 % [38, 39]. Риск развития нефротоксичности у пациентов с артериальной гипертензией превышает в 11,5 раза по сравнению с пациентами с нормальным артериальным давлением. При индукции форсированного диуреза риск развития дисфункции почек уменьшается в 2,6–3,2 раза [40]. Дополнительное к инфузионной терапии введение солей магния повышает ее нефропротективный эффект [41–43].

Тем не менее гидратационная терапия не позволяет полностью предотвратить нарушение функции почек при терапии цисплатином, особенно у пациентов с исходной почечной дисфункцией, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью. Использование фармакологических препаратов (амифостин, другие тиоловые соединения, карведилол, силластатин, розиглитазон) связано с существенными онкологическими ограничениями и выраженными побочными эффектами, тогда как лекарственные средства растительного происхождения преимущественно изучаются в эксперименте, а их клиническая эффективность не определена.

Такая ситуация требует разработки новых подходов к решению проблемы нефротоксичности химиопрепаратов. Одним из развивающихся современных направлений является использование клеточных технологий с применением как самих низкодифференцированных (стволовых, прогениторных) клеток, так и продуктов их секреции. Растущее число публикаций свидетельствует, что терапия продуктами секреции стволовых клеток (секретомом) оказывает выраженный нефропротективный эффект как при остром, так и при хроническом повреждении разных органов, в том числе почек. По нашим данным, терапия ксеногенным ЭБПК нейрональных стволовых клеток уменьшает выраженность функциональных нарушений и ускоряет восстановление функциональной активности почек при их остром ишемическом повреждении, а также способствует профилактике прогрессирования почечной недостаточности в модели ХПН за счет стимулирования процессов регенерации поврежденных клеток, ингибирования апоптоза и противовоспалительного эффекта [26, 27].

С учетом того что в патогенезе нефротоксического действия цисплатина основным звеном является именно развитие выраженной воспалительной реакции вследствие активации продукции активных форм кислорода, оксидантного стресса и активации апоптоза [1], мы посчитали обоснованным предположить, что терапия ЭБПК может оказать нефропротективный эффект в отношении токсического действия химиопрепарата.

Результаты настоящего исследования *in vivo*, проведенного на модели нефротоксичности, вызванной введением цисплатина, показали, что терапия ксено-

генным ЭБПК существенно уменьшает выраженность почечной дисфункции, причем защитное действие препарата реализуется как при умеренном повреждении почек, так и при выраженном токсическом эффекте (доза цисплатина 7 мг/кг), когда не только улучшились функциональные показатели, но и снизилась летальность животных с 80 до 50 %.

Важно отметить, что если в контрольных опытах с введением цисплатина в дозе 5 мг/кг концентрация мочевины и креатинина крови в течение 2 нед оставалась повышенной, то в серии с терапией ЭБПК происходила нормализация этих показателей (см. табл. 1, рис. 1).

Интересным фактом, полученным нами в ходе исследования, было то, что при высокотоксической дозе цисплатина защитный эффект ЭБПК оказался равным или даже превышающим таковой при меньшей дозе химиопрепарата. Терапия ЭБПК при дозе цисплатина 5 мг/кг способствовала восстановлению СКФ до 52 % от нормального уровня, тогда как при более высокой дозе у выживших животных СКФ восстанавливалась до уровня в 75 % от нормы. Восстановление функции реабсорбции натрия и кальция в почечных канальцах на фоне терапии ЭБПК происходило примерно в равной степени как при более низкой, так и при более высокой дозе цисплатина (см. табл. 1, 2).

Полученные нами данные об улучшении функциональных показателей в контрольной серии с высокой дозой препарата на конечном этапе исследования (14 сут) следует рассматривать, учитывая гибель крыс с наиболее выраженным повреждением почек в предыдущий период и выживание наиболее резистентных к токсическому повреждению животных. Известно, что реакция отдельных индивидуумов (как человека, так и животных) на повреждающие факторы (в том числе токсическое воздействие) может сильно различаться, что определяет устойчивость и выживаемость организма в неблагоприятных условиях [44, 45]. По-видимому, выживание более устойчивых особей при воздействии высокой дозы цисплатина связано с более высоким адаптивным и регенерационным потенциалом их организма, что и обеспечивает существенное улучшение функциональных показателей после завершения «аварийной» фазы токсического повреждения. Возможно, этот фактор вносит определенный вклад и в оптимистические результаты терапии ЭБПК

при высокой дозе цисплатина, когда восстановление функции почек происходит даже более активно, чем при меньшем токсическом повреждении. Стимулирующий эффект комплекса биологически активных молекул, входящих в состав ЭБПК, видимо, реализуется в большей степени у высокорезистентных животных.

Развитие канальцевой дисфункции с нарушением реабсорбции определяемых нами катионов (натрий и кальций) может являться индикатором в отношении реабсорбции других катионов, в частности магния, который играет важную роль в реализации механизмов нефротоксичности цисплатина [46]. Сохранение более высокой реабсорбирующей активности эпителия проксимальных канальцев в отношении катионов, в том числе натрия, кальция и, возможно, магния, может быть одним из компонентов протективного действия ЭБПК.

В проведенном гистологическом исследовании выявлено существенное уменьшение повреждения почечных структур при терапии ЭБПК, которая способствует сохранению нормального строения большинства почечных клубочков, уменьшает выраженность дистрофических изменений эпителия почечных канальцев и интенсивность воспалительной реакции. В опытных сериях с терапией ЭБПК не выявляли некротически измененных канальцев, очагов склероза и кровоизлияний, которые обнаруживали в контрольных сериях, преимущественно в серии с высокой дозой цисплатина.

Заключение

Использование принципов клеточной терапии в целях профилактики токсического действия химиопрепаратов представляется весьма перспективным с учетом многофакторности влияния комплекса продуктов секреции стволовых клеток на разные звенья токсического повреждения органа и его регенерацию. Применение ЭБПК — фракционированного протеомного секрета ксеногенных нейрональных стволовых и прогениторных эмбриональных клеток — существенно уменьшает нефротоксическое действие цисплатина, в том числе в высокой дозе, способствуя сохранению показателей фильтрационной и реабсорбирующей функции почек на более близких к норме значениях и снижая летальность животных при высокотоксичной дозе химиопрепарата.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Volarevic V., Djokovic B., Jankovic M.G. et al. Molecular mechanisms of cisplatin-induced nephrotoxicity: a balance on the knife edge between renoprotection and tumor toxicity. *J Biomed Sci* 2019;26(1):25. DOI: 10.1186/s12929-019-0518-9
2. Tucker B.M., Perazella M.A. Medications. In: *Nephrology Secrets*. Eds.: E.V. Lerma, M.A. Sparks, J. Topf. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018. P. 78–83.
3. Perazella M.A. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(10):1713–21. DOI: 10.2215/CJN.02780312
4. Dos Santos N.A., Carvalho Rodrigues M.A., Martins N.M., dos Santos A.C. Cisplatin induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an update. *Arch Toxicol* 2012;86(8):1233–50. DOI: 10.1007/s00204-012-0821-7
5. Crona D.J., Faso A., Nishijima T.F. et al. A systematic review of strategies to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity. *Oncologist* 2017;22(5):609–19. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0319
6. Ciarimboli G. Membrane transporters as mediators of cisplatin side effects. *Anticancer Res* 2014;34(1):547–50.
7. Pabla N., Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int* 2008;739:994–1007. DOI: 10.1038/sj.ki.5002786
8. Miller R.P., Tadavadi R.K., Ramesh G., Reeves W.B. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel)* 2010;2(11):2490–518. DOI: 10.3390/toxins2112490
9. Townsend D.M., Deng M., Zhang L. et al. Metabolism of cisplatin to a nephrotoxin in proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(1):1–10.
10. Santos J.T., Lucci J.A. 3rd, Coleman R.L. et al. Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;52(1):13–8. DOI: 10.1007/s00280-003-0620-1
11. McKibbin T., Cheng L.L., Kim S. et al. Mannitol to prevent cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN) receiving concurrent therapy. *Support Care Cancer* 2016;24(4):1789–93. DOI: 10.1007/s00520-015-2978-0
12. Freyer D.R., Chen L., Krailo M.D. et al. Effects of sodium thiosulfate *versus* observation on development of cisplatin-induced hearing loss in children with cancer (ACCL0431): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(1):63–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30625-8
13. Gandara D.R., Wiebe V.J., Perez E.A. et al. Cisplatin rescue therapy: experience with sodium thiosulfate, WR2721, and diethyldithiocarbamate. *Crit Rev Oncol Hematol* 1990;10(4):353–65. DOI: 10.1016/1040-8428(90)90010-p
14. Kemp G., Rose P., Lurain J. et al. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(7):2101–12. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.7.2101
15. Katsuda H., Yamashita M., Katsura H. et al. Protecting cisplatin-induced nephrotoxicity with cimetidine does not affect antitumor activity. *Biol Pharm Bull* 2010;33(11):1867–71. DOI: 10.1248/bpb.33.1867
16. Carvalho Rodrigues M.A., Gobe G., Santos N.A., Santos A.C. Carvedilol protects against apoptotic cell death induced by cisplatin in renal tubular epithelial cells. *J Toxicol Environ Health A* 2012;75(16–17):981–90. DOI: 10.1080/15287394.2012.696512
17. Humanes B., Lazaro A., Camano S. et al. Cilastatin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising its anticancer efficiency in rats. *Kidney Int* 2012;82(6):652–63. DOI: 10.1038/ki.2012.199
18. Ozkaya O., Yavuz O., Can B. et al. Effect of rosiglitazone on cisplatin-induced nephrotoxicity. *Ren Fail* 2010;32(3):368–71. DOI: 10.3109/08860221003611729
19. Fang C.Y., Lou D.Y., Zhou L.Q. et al. Natural products: potential treatments for cisplatin-induced nephrotoxicity. *Acta Pharmacologica Sinica* 2021;42:1951–69. DOI: 10.1038/s41401-021-00620-9
20. Li J.S., Li B. Renal injury repair: how about the role of stem cells. *Adv Exp Med Biol* 2019;1165:661–70. DOI: 10.1007/978-981-13-8871-2_32
21. Rota C., Morigi M., Cerullo 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. DOI: 10.1186/s13287-018-0960-8
22. Beer L., Mildner M., Ankersmit H.J. Cell secretome based drug substances in regenerative medicine: when regulatory affairs meet basic science. *Ann Transl Med* 2017;5:170. DOI: 10.21037/atm.2017.03.50
23. Missoum A. Recent updates on mesenchymal stem cell based therapy for acute renal failure. *Curr Urol* 2020;13(4):189–99. DOI: 10.1159/000499272
24. Xia J., Minamino S., Kuwabara K., Arai S. Stem cell secretome as a new booster for regenerative medicine. *Biosci Trends* 2019;13(4):299–307. DOI: 10.5582/bst.2019.01226
25. Ranjbar E., Tavakol Afshari J., KhajaviRad A. et al. Insights into the protective capacity of human dental pulp stem cells and its secretome in cisplatin-induced nephrotoxicity: effects on oxidative stress and histological changes. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2022;34(3):349–56. DOI: 10.1515/jbcp-2022-0159
26. Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Голованов С.А. и др. Профилактика развития острой постишемической почечной недостаточности с использованием белково-пептидного комплекса эмбриональной ткани. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(3):32–9. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-32-39
27. Kirpatovsky V.I., Sivkov A.V., Golovanov S.A. 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 Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-32-39
28. Кирпатовский В.И., Сивков А.В., Соколов М.А. и др. 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. DOI: 10.29188/2222-8543-2023-16-3-26-37
29. Kirpatovsky V.I., Sivkov A.V., Sokolov M.A. et al. Therapy with xenogenic proteomic complex from embryonic brain cells inhibits the progression of experimentally induced chronic renal failure. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):26–37. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2023-16-3-26-37
30. Sahin K., Tuzcu M., Gencoglu H. et al. Epigallocatechin-3-gallate activates Nrf2/HO-1 signaling pathway in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Life Sci* 2010;87(7-8):240–5. DOI: 10.1016/j.lfs.2010.06.014
31. Guerrero-Beltrán C.E., Calderón-Oliver M., Tapia E. et al. Sulforaphane protects against cisplatin-induced nephrotoxicity. *Toxicol Lett* 2010;192(3):278–85. DOI: 10.1016/j.toxlet.2009.11.007
32. Winston J.A., Safirstein R. Reduced renal blood flow in early cisplatin-induced acute renal failure in the rat. *Am J Physiol* 1985;249(4 Pt 2):F490–6. DOI: 10.1152/ajprenal.1985.249.4.F490
33. Cheki M., Jafari S., Najafi M., Mahmoudzadeh A. Glucosamine protects rat bone marrow cells against cisplatin-induced genotoxicity and cytotoxicity. *Anticancer Agents Med Chem* 2019;19(14):1695–702. DOI: 10.2174/1871520619666190704164126
34. Eslamifaz Z., Moridnia A., Sabbagh S. et al. Ameliorative effects of gallic acid on cisplatin-induced nephrotoxicity in rat variations

- of biochemistry, histopathology, and gene expression. Biomed Res Int 2021;2021:2195238. DOI: 10.1155/2021/2195238
33. Al Bahrani B.J., Moylan E.J., Forouzes B. et al. A short outpatient hydration schedule for cisplatin administration. Gulf J Oncolog 2009;(5):30–6.
 34. Lavole A., Danel S., Baudrin L. et al. Routine administration of a single dose of cisplatin 75 mg/m² after short hydration in an outpatient lung-cancer clinic. Bull Cancer 2012;99(4):E43–8. DOI: 10.1684/bdc.2012.1555
 35. Horinouchi H., Kubota K., Itani H. et al. Short hydration in chemotherapy containing cisplatin (≥75 mg/m²) for patients with lung cancer: a prospective study. Jpn J Clin Oncol 2013;43(11):1105–9. DOI: 10.1093/jjco/hyt122
 36. Hotta K., Takigawa N., Hisamoto-Sato A. et al. Reappraisal of short-term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy: results of a prospective feasibility study in advanced lung cancer in the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1002. Jpn J Clin Oncol 2013;43(11):1115–23. DOI: 10.1093/jjco/hyt128
 37. Ninomiya K., Hotta K., Hisamoto-Sato A. et al. Short-term low-volume hydration in cisplatin-based chemotherapy for patients with lung cancer: The second prospective feasibility study in the Okayama Lung Cancer Study Group Trial 1201. Int J Clin Oncol 2016;21(1):81–7. DOI: 10.1007/s10147-015-0860-1
 38. Vogl S.E., Zaravinos T., Kaplan B.H. et al. Safe and effective two-hour outpatient regimen of hydration and diuresis for the administration of cisdiaminedichloroplatinum (II). Eur J Cancer 1981;17(3):345–50. DOI: 10.1016/0014-2964(81)90126-2
 39. Al-Sarraf M., Fletcher W., Oishi N. et al. Cisplatin hydration with and without mannitol diuresis in refractory disseminated malignant melanoma: a southwest oncology group study. Cancer Treat Rep 1982;66(1):31–5.
 40. Morgan K.P., Snively A.C., Wind L.S. et al. Rates of renal toxicity in cancer patients receiving cisplatin with and without mannitol. Ann Pharmacother 2014;48(7):863–9. DOI: 10.1177/1060028014533303
 41. Oka T., Kimura T., Suzumura T. et al. Magnesium supplementation and high volume hydration reduce the renal toxicity caused by cisplatin-based chemotherapy in patients with lung cancer: a toxicity study. BMC Pharmacol Toxicol 2014;15:70. DOI: 10.1186/2050-6511-15-70
 42. Yamamoto Y., Watanabe K., Tsukiyama I. et al. Nephroprotective effects of hydration with magnesium in patients with cervical cancer receiving cisplatin. Anticancer Res 2015;35(4):2199–204.
 43. Yoshida T., Niho S., Toda M. et al. Protective effect of magnesium preloading on cisplatin-induced nephrotoxicity: a retrospective study. Jpn J Clin Oncol 2014;44(4):346–54. DOI: 10.1093/jjco/hyu004
 44. Патологическая физиология. Под ред.: А.Д. Адо. М.: Триада-X, 2000. 574 с.
Pathological Physiology. Ed.: A.D. Ado. Moscow: Triada-X, 2000. 574 p.
 45. Березовский В.А. Реактивность, индивидуальность и конституция. Физиологический журнал (Киев) 1981;(3):332–8. Berezhovskiy V.A. Reactivity, individuality and constitution. Fisiologicheskij Zhurnal (Kiev) = Physiological journal (Kyiv) 1981;(3):332–8.
 46. Yokoo K., Murakami R., Matsuzaki T. et al. Enhanced renal accumulation of cisplatin via renal organic cation transporter deteriorates acute kidney injury in hypomagnesemic rats. Clin Exp Nephrol 2009;13(6):578–84. DOI: 10.1007/s10157-009-0215-1

Вклад авторов

В.И. Кирпатовский: проведение экспериментов, анализ результатов, написание текста статьи (35 %);
 А.В. Сивков: разработка дизайна исследований, анализ результатов, редактирование текста (10 %);
 М.Р. Назиров: проведение биохимических исследований (10 %);
 Г.Д. Ефремов: проведение морфологических исследований (10 %);
 М.А. Соколов: разработчик препарата Целлекс, интерпретация механизма действия препарата (5 %);
 Ж.В. Комарова: участие в экспериментах, получение данных для анализа (10 %);
 Е.В. Фролова: подбор и анализ литературы (10 %);
 О.И. Аполихин: определение стратегии исследований (5 %);
 А.Д. Каприн: общее руководство (5 %).

Authors' contributions

V.I. Kirpatovskiy: conducting experiments, analyzing results, article writing (35 %);
 A.V. Sivkov: developing research design, analyzing results, article editing (10 %);
 M.R. Nazirov: conducting biochemical studies (10 %);
 G.D. Efremov: conducting morphological studies (10 %);
 M.A. Sokolov: developer of the drug Cellex, interpretation of the mechanism of action of the drug (5 %);
 Zh.V. Komarova: participation in experiments, obtaining data for analysis (10 %);
 E.V. Frolova: selection and analysis of literature (10 %);
 O.I. Apolikhin: determining the research strategy (5 %);
 A.D. Kaprin: general management (5 %).

ORCID авторов / ORCID of authors

В.И. Кирпатовский / V.I. Kirpatovskiy: <https://orcid.org/0000-0002-4356-9200>
 А.В. Сивков / A.V. Sivkov: <https://orcid.org/0000-0001-8852-6485>
 Г.Д. Ефремов / G.D. Efremov: <https://orcid.org/0000-0002-8822-8119>
 О.И. Аполихин / O.I. Apolikhin: <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>
 А.Д. Каприн / A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Научно-исследовательского института урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей.

Compliance with principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia.

The study was performed in accordance with ethical principles adopted by the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes.