

© Геращенко С.Б., Чайковський Ю.Б., Дельцова О.І., 2013

УДК 611.61.018+576.35

С.Б. ГЕРАЩЕНКО¹, Ю.Б. ЧАЙКОВСЬКИЙ², О.І. ДЕЛЬЦОВА¹

РЕГЕНЕРАЦІЙНІ МОЖЛИВОСТІ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН НИРКИ

GERASCHENKO S.B.¹, CHAIKOVSKY YU.B.², DELTSOVA O.I.¹

REGENERATIVE POSSIBILITIES OF RENAL STEM CELLS

¹ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ¹Ivano-Frankivsk National Medical University²Bogomolets National Medical University, Kyiv**Ключові слова:** стовбурові клітини, нирка, регенерація**Key words:** stem cells, kidney, regeneration

Резюме. В обзор литературы представлены современные данные о стволовых клетках почки у взрослых. Рассматриваются вопросы источников и особенностей строения стволовых клеток и их ниш в разных компартментах почки – эпителиальном, сосудистом и стромальном. Очерчены цели регенерационной терапии почек. Обсуждены вопросы выявления и стимуляции местных стволовых клеток, возможности пересадки экзогенных и индуцированных плюрипотентных клеток и имплантации созданной на матрице новообразованной почки.

Resume. Modern data about stem cells of kidney in adults are presented in the review of literature. Sources and peculiarities of stem cells structure and their niches are examined in different kidney compartments – epithelial, vascular and stromal. The aims of kidney regenerative therapy are outlined. Issues of exposure and stimulation of local stem cells, possibilities of exogenous and induced pluripotent cells transplantation and implantation of created on matrix kidney are discussed.

Інтерес до регенеративних можливостей нирки пов'язаний із широким розповсюдженням у світі хронічних захворювань нирок, від яких потерпає до 11% дорослого населення і є провідною причиною захворюваності і смертності. Дорослі ниркові стовбурові клітини можуть відкрити нові можливості для автотрансплантації і регенерації пошкодженої нирки. Концепція стовбурових клітин нирки швидко доповнюється новими фактами і вдосконалюється разом із розширенням методів дослідження і думок щодо практичного застосування отриманих результатів.

Історія вивчення можливостей регенерації нирок давня. Ще в 1885 р. W. Podwysozki Jr. [28] визначив, що клітинна регенерація має місце в ниркових каналцях після пошкодження. Пізніше W.C. Hunter [19] встановив, що після травми в нирці дорослої людини «трубочки нефрону майже всі дубльовані на нові та атипові клітини, які відрізняються від первинного епітелію. Регенеровані клітини за забарвленням подібні до ембріонального епітелію». Протягом останнього десятиліття саме ці клітини, які здатні до реге-

нерації епітелію трубочок, вивчаються та обговорюються їхні потенційні властивості. Тобто, якщо нирки розглядалися довгий час, як орган із малою регенераторною здатністю, то в останні роки ця догма поставлена під сумнів.

D. Lindgren et al. [21] запропонував гіпотезу походження стовбурових клітин в епітелії каналців – це ембріональні попередниці, які в людини розкидані в найбільш диференційованих ділянках нефрона: проксимальних каналцях із маркерами CD133+, CD24+ – у сечовому і CD 133+, Cd24+ і PDX+ – у судинному його полюсах, що може свідчити за біпотентність клітин-попередниць. Нині є впевненість, що нирки здатні до регенерації, але точаться численні суперечки навколо потенції, поведінки, походження типів клітин [23].

Нирки – складний орган, який вимагає точної структурної організації декількох типів клітин для ефективного функціонування. У нирці і сечоводі підлягають відновленню три компартменти – епітеліальний, судинний і стромальний, утворюється більше ніж 26 різних типів клітин, тому вважають, що існують кілька типів стовбурових клітин у своїх окреслених нішах [14].

Програми регенерації нирок за допомогою стовбурових клітин вбачають, що збережені після пошкодження ниркові клітини дедиференціюються, набувають мезенхімальних характеристик, відновлюють базальні мембрани і редиференціюються в епітеліоцити ниркових трубочок. Дедиференціація є важливим кроком

Геращенко Сергій Борисович
histology@ifnmu.edu.ua

для відновлення трубчастих структур на тлі реактивації мезенхімальних клітин. Клітини клубочків і трубочок можуть дедиференціюватися до більш ембріональних / фенотипових мезенхімальних за своїми властивостями [32]. У трубочках містяться інтраклубочкові стовбурові клітини. Екстратубулярні клітини сприяють ремонту пошкодженої строми і в них присутні ніші з інтерстиціальними клітинами [18]. До цього списку додають циркулюючі стовбурові клітини [40].

Останнім часом стали писати за «ренопоетичну систему», яка забезпечує регенерацію структур нирки [33]. Більшість дослідників схиляються до думки, що клітини-попередниці епітеліальних структур локалізуються в капсулі Шумлянського-Боумена (ніша стовбурових клітин і клітин-попередниць для відновлення епітеліального компоненту нефрона) і звідси розповсюджуються в бік його судинного з утворенням подоцитів і сечового полюсів і трубочок з утворенням їхнього епітелію. Із маркером CD133+ (prominin1) виявлені клітини в клубочках, трубочках та інтерстиції кіркової та мозкової речовини [6]. Оскільки експресія маркера CD133+ характерна для стовбурових клітин гемопоетичних, нервових, ендотеліальних та ракових, то необхідні додаткові маркери для визначення власне стовбурових клітин нирки. У нормі *in situ* нестин (+) і CD133/1(+) клітини ідентифікуються між епітеліоцитами каналців нефрона, що розташовані в мозковій речовині. Н.Н. Ward et al. [1] забирали і культивували ці клітини в людини і показали їхні можливості утворення каналців нефрона.

F. Ronconi et al. [29], за даними літератури, представили таблицю з маркерами клітин ниркового тільця. Так, усі ниркові клітини-попередниці епітелію та інтерстиціальних клітин епітелію та інтерстиціальних клітин експресують CD133+; подоцитів – Podocyte-specific PTPase (GLEPB-1), nestin, Complement receptor-1 (CR1), Wilms tumor antigen (WT1), Synaptopodin, nephrin, Podocin; проксимальних трубочок – Lotus tetragonolobus (LTA, лектин лотоса), aminopeptidase A (APA), Vmi1, Na/Glu1 cotransporter (Na Glu1 – gamma-glutamyltransferasa), aquaporin1; низхідної петлі Генле – aquaporin1; дистальної трубочки – CD36+, Vmi1, Thiazide-sensitive Na/Cl; збірної трубочки – aquaporin3; ендотеліальних клітин клубочка – PDX (podocalyxin), CD31; лейкоцитів – Complement receptor-1 (CR1), CD45; усі клітини нирки людини – HLA-1. Автори доповнили таблицю власними даними щодо маркерів мультипотентних і диференційованих клітин нефрона. Автори встановили, що в мультипотентних клітинах виявляються CD133+, CD24+, PDX (-), у клітинах на стадії переходу від мультипотентних до подоцитів – CD133+, CD24+, PDX+, у диференційованих подоцитах – CD133(-), CD24+,

PDX+. Зрілі подоцити є постмітотичними і не діляться через те, що зупиняють свою діяльність у G2/M фазі клітинного циклу.

Додаткову інформацію про регенеруючі клітини можна отримати за допомогою маркера CD106+. На сечовому полюсі ниркового тільця реакція на CD106 позитивна, а в проксимальній і дистальній трубочках негативна. Клітини з CD106+ показують високу швидкість проліферації і можуть у подальшому диференціюватися і в подоцити, і в трубчасті лінії, тоді як CD106(-) виявляють низьку швидкість проліферації і схильність до утворення клітин трубочок [5]. Саме клітини, що експресують CD133+, CD24+ і CD106(-) є клітинами-попередницями для епітеліоцитів трубочок, стійкими до апоптозу, і надають регенераційний потенціал для трубочок нефрона.

За останніми повідомленнями, у нирковому сосочку миші містяться Pax2+ клітини. Деякі з них є попередницями в органогенезі для нефронів, мають мультипотентні властивості, здатні до оновлення і можуть бути клоновані. При створенні певних умов ці клітини диференціюються в епітеліоцити нефронів (подоцити) і їх проксимальних каналців [9].

Процес переходу від клітин мезенхімального до епітеліального типу вимагає послідовних Wnt сигналів. Wnt9b спрямовує переміщення стовбурових клітин у ніші, а Wnt4 достатній для формування епітелію. Без цих факторів нефрони не утворюються. Доведено, що активація Notch сигнального шляху може індукувати утворення нефронів за відсутності Wnt, при цьому Notch у подальшому регулює утворення епітелію в проксимальних каналцях. Але Notch і Wnt не можуть регулювати активацію стромальних клітин [26]. До того ж Notch сигнали практично відсутні в здоровій дорослій людині і з'являються при захворюваннях нирок, що робить важливим регулювання Notch сигналу і створення динамічної рівноваги між смертю епітеліоцитів та їхнім відновленням [25].

Механізм дії стовбурових клітин червоного кісткового мозку при пересадці в нирку до цього часу не з'ясований. Різні автори по-різному пояснюють їхній позитивний вплив. M. Flaquer et al. [12] вбачають їхню паракринну дію через фактори росту, які вони експресують. Слід зауважити, що нирки мають власні мезенхімальні стовбурові клітини, які сприяють відновленню через паракринну та/або ендокринну дію, виробляють ряд протизапальних цитокінів і хемокінів, які модулюють імунну відповідь [45]. Окремі автори висловлюють думку про те, що епітеліоцити ниркових трубочок і ендотеліоцитів капілярів можуть утворюватися з клітин червоного кісткового мозку [38] при їхній трансплантації, тоді як інші категорично заперечують такі можливості [34].

При введенні ембріональних стовбурових клітин мезенхімального походження встановили, що вони мали тривалу терапевтичну функцію зі зникненням проявів хронічної ниркової недостатності [46]. На думку авторів, ліпшого ефекту можна досягти при пересадці стовбурових клітин червоного кісткового мозку і власних дорослих ниркових стовбурових клітин/клітин—попередниць. Це до того ж ліквідує проблеми обмеженості доступності донора і хронічної імуносупресивної терапії.

При гострому пошкодженні нирки (травма, ішемія) кількість епітеліальних клітин із маркерами проліферації збільшується [39]. При ішемії в ниркових сосочках зростає експресія нестину, який є маркером мультипотентної лінії стовбурових клітин і клітин—попередниць для багатьох типів клітин. Це відбувається завдяки їхній мобілізації зі стовбурових ніш, що можна використати для забору клітин, їхньої культивування і пересадки в потрібне місце [31].

Не менш важливим при регенерації ниркового тільця є відновлення судинного (гломерулярного) компоненту [15]. Зона з стовбуровими клітинами і клітинами—попередницями - CD34+ і CD31(–) локалізується між м'язовою і адвентиційною оболонками судин [30]. Автори вважають, що для відгалужень дрібніших судин у капіляри характерні клітини—попередниці з маркерами VEGFR2, TIE2, CD45+ і CD34+. В адвентиції судин D. Klein et al. [43] також визначили резиденти мультипотентних стовбурових клітин із маркерами CD44+, CD90+, CD73+, CD34(–), CD45(–).

У здорової людини провідна роль в ангіогенезі, судинній стабільності і цілісності судин належить перицитам судин нирок, які експресують колаген $\alpha 1$. При пошкодженні нирки перицити швидко мігрують від стінки судини в інтерстиційний простір, активуються і диференціюються в рубець—утворювальні міофібробласти. У разі відсутності перицитів перитубулярні капіляри дестабілізовані, що призводить до регресії судин. У пацієнтів із фібротизуючими захворюваннями перицити є основним джерелом міофібробластів [11, 41].

Кровоносні судини нирки зсередини вистелені ендотеліоцитами. На думку N.A. Hofmann et al. [16], клітини—попередниці ендотеліоцитів походять із судинної стінки і є основою судинного гомеостазу і регенерації. Будова цих клітин і їхня стовбурова ніша мало вивчені. До сьогодні існує невирішене питання приналежності стовбурових клітин і клітин—попередниць ендотеліоцитів до власне судинного ендотелію кровеносних судин нирки чи до клітин—попередниць ендотеліоцитів-колонієутворювальних із червоного кісткового мозку. Підставою для такої думки є виявлення в крові ендотеліоцитів пошкоджених, старіючих, апоптичних та в стадії

некрозу [47]. Про клітини—попередниці ендотеліоцитів кістковомозкового походження, які захищають і беруть участь у регенерації негематопоетичних тканин, відомо, що вони мають потужну проангіогенну дію [48].

За останніми даними, у нирковому клубочку людини, позбавленому капсули Шумлянського-Боумана, містяться клітини з маркерами CD133(–) і CD146+, що коекспресують типові маркери мезенхімальних стовбурових клітин такі, як CD29+, CD105+ і CD73+ і ниркових епітеліоцитів – CD24+, CD146+. Ці клітини в культурі виявили можливості самооновлення, клоногенність і мультипотентність. При культивуванні за певних умов із них утворювалися ендотеліальні, подоцити і мезангіальні клітини, що підтвердилося відповідними маркерами [3].

Епітеліальні, ендотеліальні та мезангіальні клітини беруть участь у більшості патологічних процесів, які розвиваються в нирках. Із них мезангіоцити є головними в ініціації і прогресуванні їхніх захворювань. Мезангіальний гомеостаз є невід'ємною частиною нормального функціонування клубочків. Мезангіоцити першими реагують на шкідливі впливи і часто останніми повертаються до норми при їх лікуванні [15]. В останні роки показано, що в червоному кістковому мозку є стовбурові клітини, які можуть відновлювати мезангіоцити. У нирках людини мезангіоцити мають маркер CD105+ і їх можна використати *in vivo* для відновлення після гломерулярного пошкодження.

При хронічній нирковій недостатності дослідники пропонують дві стратегії для відновлення нирки. Перша полягає у використанні нефрогенного потенціалу нирки, тобто ниркових стовбурових клітин у процесі неонефрогенезу, друга – за рахунок екстаренальних стовбурових клітин, які здійснюють паракринні ефекти. До них відносять гемопоетичні стовбурові клітини червоного кісткового мозку, мезенхімальні стовбурові клітини (протизапальний і анти-апоптичний ефект) та клітини-попередниці ендотеліальних клітин (проангіогенний і проміотичний ефект). Автори наголошують на тому, що стовбурові клітини є ідеальними для генної терапії, клітинної трансплантації і тканинної інженерії. На ранніх стадіях хвороби, коли ще структури нирки збережені, можна досягти позитивного ефекту при пересадці стовбурових клітин червоного кісткового мозку. Пізніше, при поглибленні пошкодження нирки вирішального значення набувають нефрогенні стовбурові клітини та індуковані плюрипотентні стовбурові клітини [27].

Нині велика увага приділяється дослідженню індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (ІПСК), які створені нещодавно [7]. ІПСК можуть бути отримані з різних соматичних клітин і мають багато спільних рис з емб-

ріональними стовбуровими клітинами [17]. Використання ІПСК характеризується простотою отримання донорського матеріалу, зменшує етичні проблеми. Дослідники наголошують на безпечності лікування за допомогою ІПСК, але застерігають і нагадують за те, що ІПСК мають туморогенний потенціал [22].

Пряме перепрограмування соматичних клітин в ІПСК підняло фундаментальне питання епігенетичної стабільності їх стану [13], тобто чи є в ІПСК відхилення через «епігенетичну пам'ять». Транскрибовані гени, епігенетичний ландшафт, потенціал диференціації і мутаційні навантаження виявляють невеликі, але характерні відмінності між ІПСК і ембріональними стовбуровими клітинами, які використовуються як «золотий стандарт» для плюропотентності *in vitro* [2]. Огляд літератури показує, що оскільки між різними популяціями плюрипотентних стовбурових клітин існують відмінності в епігенетичному і транскрипційному рівні, то виникає питання їх використання – для експериментальних, діагностичних чи терапевтичних цілей [20]. Разом із тим, важливо чи такі «епігенетичні відхилення» можна усунути шляхом диференціювання і послідовного перепрограмування або їхнього лікування хроматин–модифікуючими засобами, щоб вони наблизилися в більшій мірі до ембріональних стовбурових клітин [10].

Цікавим є питання «старіння» стовбурових клітин, які піддалися перепрограмуванню. ІПСК при поділі старіють через модуляцію теломерази р53 і мітохондріє/окиснювального стресу. При перепрограмуванні мітохондрії в ІПСК перебудовуються до стану незрілих, як і в ембріональних стовбурових клітинах. Це стосується морфології і розподілу, експресії ядерних факторів, залучених у біогенез мітохондрій, рівня внутрішньоклітинного АТФ, окисного пошкодження і утворення лактату. При диференціації ІПСК і ембріональних стовбурових клітин мітохондрії проявляють аналогічні стадії дозрівання і анаеробно–до–аеробної метаболічної модифікації [42]. На підставі результатів цього дослідження автори роблять висновок про антиоксидантну корекцію процесів перепрограмування стовбурових клітин. Можна вважати, що це перші спроби оцінити метаболомічний (metabolomic) стан клітини при її переході від соматичної до ІПСК, що корелює з ефективністю перепрограмування клітин [37]. У контексті вищевикладеного є відомості про перепрограмування клітин шкіри людини на ниркові з допомогою векторів лентивірусів, що може забезпечити легку, доступну трансплантацію таких ІПСК пацієнтам із нирковими захворюваннями [35].

Підходи до лікування стовбуровими аутологічними клітинами вимагають їхньої ізоляції, культивування в культурі, реінтродукції назад у

нирку. Тим не менш, людські епітеліоцити через кілька пасажів у культурі втрачають свій фенотип, дедиференціюються і серед них з'являються фібробласти, які можуть синтезувати колаген у надлишковій кількості і тим самим ускладнювати перебіг захворювання фіброзом [4].

Дослідження стовбурових клітин і можливостей їхнього застосування розвивається швидкими темпами. Для майбутнього обнадійливим методом лікування органів із великим об'ємом і кількістю типів клітин (нирка, серце, печінка, легені) є створення штучних органів, в яких основними функціональними елементами будуть персоналізовані клітини пацієнта. У цьому напрямку окреслилися певні перспективи – створення органічного чи синтетичного каркасу органа, заселення його клітинами і вирощування цілого органа з майбутньою трансплантацією хворому [36].

Для матриці або каркасу органа можна використати орган (наприклад, нирку), який позбавлений клітин. К.Н. Nakayama et al. [8] створили безклітинні каркаси нирок плодів неповнолітніх і дорослих мавп і заселили їх стовбуровими клітинами, забраними в тварин різних вікових груп. У перекладках органічної сітки ступінь клітинного заселення був найбільшим у молодих приматів. Біоматеріали для матриць (каркасів) органів при відновленні в майбутньому мають бути мінімізованими щодо імунної відповіді, перешкоджати інфекції і сприяти регенерації. У зв'язку з прогресом у галузі нанотехнологій відкриваються багатообіцяючі перспективи для біомедичних досліджень – вивчаються можливості створення каркасу (матриці) шкіри, кісток, судин, серця, рогівки, органів нервової системи [24,44].

Таким чином, перспективи лікування хвороб нирок у майбутньому будуть спрямовані на використання трансплантаційних технологій стовбурових клітин з урахуванням їх безпечності – аутологічних ендогенних та екзогенних дорослих; ембріональних ксеноклітин, індукованих плюрипотентних стовбурових клітин і штучно створеного органа на органічній безклітинній чи полімерній матриці з заселеними стовбуровими клітинами для аутологічних епітеліальних, судинних (ендотеліоцити і мезангіоцити) та інтерстиційних (сполучнотканинних) диферонів. Це стане можливим при глибокому знанні механізмів відтворення ниркових структур із морфологічними і функціональними властивостями і патогенетично обґрунтує цільову терапію при гострих і хронічних захворюваннях нирок.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Adult human CD133/1(+) kidney cells isolated from papilla integrate into developing kidney tubules / H.N. Ward, E. Romero, A. Welford [et al.] // *Biochem. Biophys. Acta.* – 2011. – Vol. 1812(10). – P. 1344–1357.

2. *Bilic J.* Concise review: Induced pluripotent stem cells versus embryonic stem cells: close enough or yet too far apart? / J. Bilic, J.C. Izpisua Belmonte // *Stem Cells*. – 2012. – Vol. 30(1). – P. 33–41.
3. *Bruno S.* Isolation and characterization of resistant mesenchymal stem cells in human glomeruli / S. Bruno, G. Camussi // *Methods Mol. Biol.* – 2012. – Vol. 879. – P. 367–380.
4. *Buzhor E.* Kidney spheroids recapitulate tubular organoids leading to enhanced tubulogenic potency of human kidney-derived cells / E. Buzhor, O. Harari-Steinberg, D. Omer // *Tissue eng. Part A*. – 2011. – Vol. 17(17–18). – P. 2305–2319.
5. Characterization of Renal Progenitors Committed Toward Tubular Lineage and Their regenerative Potential in Renal Tubular Injuri / M.L. Angelotti, E. Ronconi, L. Ballerini [et al.] // *Stem Cells*. – 2012. – May, 24. Доступ до електронного ресурсу DOI:10.1002/stem.01130.
6. Contribution of stem cells to kidney repair / B. Bussolati, P.V. Hauser, R. Carvalhosa [et al.] // *Curr. Stem Cell Res. Ther.* – 2009. – Vol. 4(1). – P. 2–8.
7. Current progress and potential practical application for human pluripotent stem cells / E.C. Philonenko, M.V. Shutova, I.V. Chestkov [et al.] // *Int. Rev. Cell Biol.* – 2011. – Vol. 292. – P. 153–196.
8. Decellularized rhesus monkey kidney as a three-dimensional scaffold for renal tissue engineering / K.H. Nakayama, C.A. Batchelder, Cl. Lee [et al.] // *Tissue Eng. Part A*. – 2010. – Vol. 16(7). – P. 2207–2216.
9. Differentiation of podocyte and proximal tubule-like cells from a mouse kidney-derived stem cell line / C. Fuente Mora, E. Rangini, S. Bruno [et al.] // *Stem Cells Dev.* – 2012. – Vol. 21(2). – P. 296–307.
10. Epigenetic memory in induced pluripotent stem cells / K. Kim, A. Doi, B. Wen [et al.] // *Nature*. – 2010. – Vol. 467(7313). – P. 285–290.
11. *Grgic I.* The origin of interstitial myofibroblasts in chronic kidney disease / I. Grgic, J.S. Duffield, B.D. Humphreys // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. – Vol. 27(2). – P. 183–193.
12. Growth factors and renal regeneration / M. Flaquer, P. Romagnani, J.M. Cruzado [et al.] // *Nefrologia*. – 2010. – Vol. 30(4). – P. 385–393.
13. *Hanna J.H.* Pluripotency and cellular reprogramming facts, hypothesis, unresolved issues / J.H. Hanna, K. Saha, R. Jaenisch // *Cell*. 2010. – Vol. 143(4). – P. 508–525.
14. *Harari-Steinberg O.* Selecting the optimal cell for kidney regeneration: fetal, adult or reprogrammed stem cells / O. Harari-Steinberg, O. Plenceanu, B. Dekel // *Organogenesis*. – 2011. – Vol. 7(2). – P. 123–134.
15. *Herrera G.A.* Glomerular repair: present status and future expectations / G.A. Herrera, E.A. Turlat-Herrera, J. Teng // *Contrib. Nephrol.* – 2011. – Vol. 169. – P. 351–362.
16. *Hofmann N.A.* Endothelial colony-forming progenitor cell isolation and expansion / N.A. Hofmann, A. Reinisch, D. Strunk // *Methods Mol. Biol.* – 2012. – Vol. 879. – P. 381–387.
17. How far are induced pluripotent stem cells from the clinic? M. Li, M. Chen, W. Han [et al.] // *Ageing Res. Rev.* – 2010. – Vol. 9(3). – P. 257–264.
18. *Humphrey B.D.* Renal stem cells in recovery from acute kidney injury / B.D. Humphrey, J.S. Duffied, J.V. Bonventre // *Minerva Urol. Nefrol.* – 2006. – Vol. 58(4). – P. 329–337.
19. *Hunter W.C.* Regeneration of tubular epithelium in human kidney following injuri by mercuric chloride / W.C. Hunter // *Annu. Inter. Med.* – 1928. – Vol. 1. – P. 463–469.
20. Induced pluripotent stem cells: epigenetic memories and practical implications / G.J. Sallivan, Y. Bai, J. Fletcher [et al.] // *Mol. Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 16(12). – P. 880–885.
21. Isolation and characterisation of progenitor-like cells from human renal proximal tubules / D. Lindgren, A.K. Bostrom, K. Nilsson [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2011. – Vol. 178. – P. 828–837.
22. *Lin Sl.* Concise review: Deciphering the mechanism behind induced pluripotent stem cell generation / Sl. Lim // *Stem Cells*. – 2011. – Vol. 29(11). – P. 1645–1649.
23. *McC Campbell K.K.* Renal stem cells: fact or science fiction? / K.K. McC Campbell, R.A. Wingert // *Biochem. J.* – 2012. – Vol. 444(2). – P. 153–168.
24. Nanotechnology for regenerative medicine / D. Khang, J. Carpenter, Y.W. Chung [et al.] // *Biomed. Microdevices*. – 2010. – Vol. 12(4). – P. 575–587.
25. Notch activation differentially regulates renal progenitors proliferation and differentiation toward the podocyte lineage in glomerular disordes / L. Lasagni, L. Ballerini, M.L. Angelotti [et al.] // *Stem Cells*. – 2010. – Vol. 28(9). – P. 1674–1685.
26. Notch pathway activation can replace the requirement for Wnt4 and Wnt9b in mesenchymal-to-epithelial transition of nephron / S.C. Boyle, M. Kim, M.T. Valerius [et al.] // *Development*. – 2011. – Vol. 138(19). – P. 4245–5254.
27. *Pleniceanu O.* Concise review: Kidneystem / progenitor cells: differentiate, sort out, or reprogram? / O. Pleniceanu, O. Harari-Steinberg, B. Dekel // *Stem Cells*. – 2010. – Vol. 29(8). – P. 1649–1660.
28. *Podwyszożki W. Jr.* Ueber die egeneration der Epithelien der Leber, der Niere, der Speichel – und Meibom'schen Drfizen unter pathologischen Bedingung, *Fortschr. d. med.*, 1885. – iii, 630 p.
29. Regeneration of glomerular podocytes by human renal progenitors / E. Ronconi, C. Sagrinati, M.L. Angelotti [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2009. – Vol. 20(2). – P. 322–332.
30. Resident vascular progenitor cells – diverse origins, phenotype, and function / P.J. Psaltis, A. Harbuzaniu, S. Delacroix [et al.] // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* – 2011. – Vol. 4(2). – P. 161–176.
31. Review article : Endothelial progenitor cells in renal disease / M.S. Goligorsky, M.C. Kuo, D. Patshan [et al.] // *Nephrology (Carlton)*. – 2009. – Vol. 14(3). – P. 291–297.
32. *Ricardo S.D.* Adult stem cells in renal injury and repair / S.D. Ricardo, J.A. Deane // *Nephrology*. – 2005. – Vol. 10(3). – P. 276–282.

33. *Romagnani P.* Toward the identification of a «renopoietic system»? / P. Romagnani // *Stem Cells.* – 2009. – Vol. 27(9). – P. 2247–2253.
34. *Romagnani P.* Family portrait : renal progenitor of Bowman's capsule and its tubular brothers / P. Romagnani // *Amer. J. Pathol.* – 2011. – Vol. 178(2). – P. 490–493.
35. Successful disease-specific induced pluripotent stem cell generation from patients with kidney transplantation / T. Thatava, A.S. Armstrong, J.G. De Lamo [et al.] // *Stem Cell Res. Ther.* – 2011. – Vol. 2(6). – P. 48.
36. *Tabata Y.* Important contribution and necessity of stem cells scaffolds for regenerative medicine and therapeutic applications / Y. Tabata // *Nihon Rinsho.* – 2008. – Vol. 66(5). – P. 881–886.
37. The metabolome of induced pluripotent stem cells reveals metabolic changes occurring in somatic cell reprogramming / A.D. Panopoulos, O. Janes, S. Ruiz [et al.] // *Cell Res.* – 2012. – Vol. 22(1). – P. 168–177.
38. The regenerative potential of stem cells in acute renal failure / M. Morigi, A. Benigni, G. Remuzzi [et al.] // *Cell Transplant.* – 2006. – Vol. 15 Suppl. 1. – P. 111–117.
39. The renal papilla is a niche for adult kidney stem cells / J.A. Oliver, O. Maaroef, F.H. Cheema [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 114. – P. 795–804.
40. The renal stem cell system in kidney repair and regeneration / F. Anglani, M. Ceol, F. Mezzabotta [et al.] // *Front Biosci.* – 2008. – Vol. 13. – P. 6395–6405.
41. The role of perivascular cells in kidney interstitial injury / A. Rojas, F.C. Chang, S.L. Lin [et al.] // *Clin. Nephrol.* – 2012. – Vol. 75(5). – P.400–408.
42. The senescence-related mitochondrial / oxidative stress pathway is repressed in human induced pluripotent stem cells / A. Prigone, B. Fauler, R. Lurz [et al.] // *Stem Cells.* – 2010. – Vol. 28(4). – P. 721–733.
43. Vascular wall-resident CD44+ multipotent stem cells give rise to pericytes and smooth muscle cells and contribute to new vessel maturation / D. Klein, P. Weisshardt, V. Kleft [et al.] // *PLo One.* – 2011. – Vol. 6(5). – P. e20540.
44. *Verma S.* Nanomaterials for regenerative medicine / S. Verma, A.J. Domb, N. Kumar // *Nanomedicine.* – 2010. – Vol. 6(1). – P. 157–181.
45. *Wise A.F.* Mesenchymal stem cells in kidney inflammation and repair / A.F. Wise, S.D. Ricardo // *Nephrology (Carlton).* – 2012. – Vol. 17(1). – P. 1–10.
46. *Yeagy B.A.* Kidney repair and stem cells: a complex and controversial process / B.A. Yeagy, S. Cherqui // *Pediatr. Nephrol.* – 2011. – Vol. 26(9). – P. 1427–1434.
47. *Yoder M.S.* Is endothelium the origin of endothelial progenitor cells? / M.S. Yoder // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30(6). – P. 1094–1103.
48. *Yuen D.A.* Bone marrow cell therapies for endothelial repair and their relevance to kidney disease / Yuen D.A., R.E. Gilbert, P.A. Marshen // *Semin. Nephrol.* – 2012. – Vol. 32(2). – P. 215–223.

Надійшла до редакції 24.09.2013

Прийнята до друку 08.10.2013