



Нановезикулярная терапия. Эволюция концепции, современное состояние и перспективы. Сообщение 1. Нановезикулярная терапия острого повреждения почек

БЕЛЬСКИХ А.Н., член-корреспондент РАН, профессор, генерал-майор медицинской службы¹
ГАЛАГУДЗА М.М., член-корреспондент РАН²
ГОЛОТА А.С., кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы запаса³
КРАССИЙ А.Б., кандидат медицинских наук, подполковник медицинской службы
в отставке (ramzai2002@mail.ru)¹
НАГИБОВИЧ О.А., доктор медицинских наук, полковник медицинской службы¹

¹Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург; ²Институт экспериментальной медицины Национального федерального медицинского исследовательского центра им. В.А.Алмазова, Санкт-Петербург; ³Городская больница № 40, Санкт-Петербург

Настоящая статья освещает эволюцию концепции нановезикулярной терапии, современное состояние метода, его перспективы и планируется как первое сообщение из серии, конкретизирующее этот метод на примере лечения острого повреждения почек. Рассматриваются история вопроса, библиометрические параметры, терминология, классификация и строение внеклеточных пузырьков, методы их обнаружения, изучения, получения и стандартизации. Детально анализируются доклинические исследования по теме и единственное пока клиническое испытание. Делается заключение о наличии очевидного трансляционного потенциала нановезикулярной терапии в лечении острого повреждения почек.

К л ю ч е в ы е с л о в а: внеклеточные пузырьки, нановезикулярная терапия, острое повреждение почек.

Bel'skikh A.N., Galagudza M.M., Golota A.S., Krassii A.B., Nagibovich O.A. – Nanovesicular therapy. Evolution of the conception, the current state and prospectives. Communication 1. Nanovesicular therapy of acute kidney injury. – This article is dedicated to evolution of the concept of nanovesicular therapy, the current state of the method, and its prospectives. The publication is conceived as the first of the series concretizing the method by the example of acute kidney injury treatment. The background of the topic, bibliometrics, terminology, classification, extracellular vesicles structure, methods of vesicles detection, study, production and standardization are considered. The preclinical studies and the only so far clinical trial are analyzed in detail. The conclusion that nanovesicular therapy possesses the obvious translational capacity in the treatment of acute kidney injury is made.

К е у w o r d s: acute kidney injury, extracellular vesicles, nanovesicular therapy. **MeSH terms:** Acute Kidney Injury; Cell-Derived Microparticles.

Цель настоящей публикации – сжато охарактеризовать эволюцию концепции нановезикулярной терапии, современное состояние метода и его перспективы. Это первое сообщение из серии о нановезикулярной терапии, конкретизирующее данный метод на примере лечения острого повреждения почек¹ (ОПП).

¹ Acute kidney injury.

Проблема лечения ОПП выходит далеко за пределы собственно нефрологической тематики. Новейшие обзоры (2017) показывают, что ОПП остается серьезным вызовом для многих клинических дисциплин. В качестве примера укажем на пациентов в послеоперационный период [24], после введения контрастных препаратов в имиджинговых исследованиях [22], в педиатрии [7], акушерстве [25] и др.



В нашей статье, посвященной клеточным технологиям в нефрологии, опубликованной в сентябрьском номере за 2015 г. «Военно-медицинского журнала» [1], отмечалось, что, несмотря на полтора десятилетия напряженных исследований и огромные финансовые затраты, применение клеточных технологий для лечения ОПП так и не смогло выйти за пределы доклинической фазы. Из трех клинических исследований в этой области два американских, под номерами NCT00733876² (фаза 1) и NCT01602328 (фаза 2), закончились констатацией отсутствия клинического эффекта метода, третье, итальянское, под номером NCT01275612, на момент публикации статьи еще продолжалось. Завершить его планировалось в марте 2016 г., однако спустя более полутора лет, по состоянию на 6 декабря 2017 г., данное исследование позиционируется в регистре как незавершенное. В связи с этим далее в той же статье мы указывали на существование разработок некоторых новых технологий в лечении ОПП на основе уже субклеточных структур, введение которых не связано с опасностями, свойственными введению живых, способных к размножению клеток. Ниже в настоящей публикации будет детально охарактеризована одна из таких технологий, связанная с использованием *внеклеточных пузырьков*³ (ВП).

История вопроса

Первое описание ВП датируется 1983 г. и принадлежит сотрудникам отдела биохимии *Университета МакГилл*, Монреаль, Канада, *Бин-Тао Пан (Bin-Tao Pan)* и *Роуз Джонстоун (Rose M. Johnstone)*, ис-

следовавшим процесс экстернализации трансферинового рецептора из созревающих ретикулоцитов овцы [23]. За истекшую четверть века проблема ВП подверглась интенсивному изучению. К настоящему времени накоплен значительный объем информации по данной теме с экспоненциальным ростом числа публикаций. По состоянию на 6 декабря 2017 г. в базе данных *Национальной медицинской библиотеки США*⁴, известной под названием *Medline* и представляющей глобальный массив медико-биологических публикаций, под рубрикой⁵ «Микрочастицы клеточного происхождения»⁶ уже насчитывается 2151(!) библиографическая запись [6]. В 2012 г. для координации исследований в данной области биологии и медицины в Швеции было основано *Международное общество исследования внеклеточных пузырьков*⁷ (МОИВП). Организация проводит ежегодные конференции⁸ и выпускает специализированное издание — *Журнал внеклеточных пузырьков*⁹.

Первый опыт использования ВП *in vivo* для лечения ОПП в эксперименте у мышей представлен в статье большой группы итальянских и немецких исследователей, опубликованной в 2009 г. [15]. В сентябре 2014 г. в уже упоминавшемся международном регистре клинических испытаний *ClinicalTrials.gov* под номером NCT02289040 было заявлено первое *клиническое* исследование применения ВП для лечения ОПП (подробнее см. ниже).

⁴ *U.S. National Library of Medicine.*

⁵ Имеется в виду соответствующая рубрика контролируемого словаря медико-биологических терминов *MeSH* (Medical Subject Headings) Национальной медицинской библиотеки США.

⁶ *Cell-Derived Microparticles*, рубрика включает публикации по всем видам ВП.

⁷ *International Society for Extracellular Vesicles* (ISEV), в настоящее время штаб-квартира в Маунт Роял, штат Нью Джерси, США, официальный сайт URL: <https://www.isev.org/>

⁸ В 2017 г. конференция проходила в Торонто, Канада, с 18 по 21 мая, материалы конференции свободно доступны по ссылке [4].

⁹ По состоянию на 6 декабря 2017 г. выпущено 6 годовых томов, доступ к статьям свободный, сайт журнала по ссылке URL: <https://isev.site-ym.com/page/JEV>

² Здесь и далее данный формат — это номер клинического исследования в международном регистре клинических испытаний *ClinicalTrials.gov*, представляющий собой службу национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health), в свою очередь являющихся подразделением *Министерства здравоохранения США* (US Department of Health & Human Services), официальный сайт регистра по адресу URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>. Чтобы получить доступ к подробному описанию какого-либо исследования, достаточно ввести в браузер данного сайта номер искомого исследования, например, в нашем случае NCT00733876.

³ *Extracellular vesicles* (EVs).



Терминология

Используемый в данной статье термин ВП *настоятельно рекомендуется* МОИВП в целях унификации номенклатуры [26]. Следует иметь в виду, что в мировой литературе ВП еще повсеместно продолжают описываться и под другими названиями, например *микровезикулы (Microvesicles)*, *микрочастицы (Microparticles)*, *экзосомы (Exosomes)* и т. д., 26 (!) из таких «синонимов» представлены в Fig. 1 [26, p. 2].

Определение, происхождение, классификация и строение ВП

В самом общем виде ВП определяются как ограниченные оболочкой внеклеточные образования, продуцируемые живыми клетками [2]. В связи с этим к ВП не следует относить безоболочечные внеклеточные образования типа макромолекул и макромолекулярных агрегатов, например, иммунные комплексы, или, наоборот, покрытые оболочкой, но строго внутриклеточные образования типа митохондрий, попадающие во внеклеточное пространство лишь в результате разрушения клетки. Естественно, не относят к ВП и цельноклеточные образования типа зрелых эритроцитов, являющихся конечным результатом развития клеток, а не секретлируемыми последними. Также к ВП не следует причислять искусственные емкости наноразмера, например липосомы.

ВП вырабатываются и выделяются в среду обитания клетками не только эукариот (растения, грибы и животные), но и прокариот (бактерии). ВП-содержащие среды могут быть представлены не только биологическими жидкостями, такими как кровь, моча, слюна и др., но и естественными неорганическими и искусственными жидкостями. Например, показано, что свободно живущие в морской воде цианобактерии *Prochlorococcus* выделяют в нее ВП, которые они используют для фиксации растворенного в воде углекислого газа, азота, фосфора, горизонтального переноса генетического материала, а также как приманки для защиты от инфицирования фагами [5]. Как пример антропогенной среды, содержащей ВП, можно привести пиво. В нефiltroванном пиве современными методами

удается обнаружить высокую концентрацию ВП, продуцируемых пивными дрожжами [29].

К настоящему времени устоявшейся классификации ВП еще нет. Условно ВП подразделяются на три вида: *экзосомы, энтосомы (Ectosomes)* и *апоптотические тела (Apoptotic bodies)* [12]. Экзосомы генерируются в специализированных внутриклеточных структурах под названием *мультивезикулярные тела (Multivesicular bodies)*, которые затем выделяют наработанные в них пузырьки за пределы клетки посредством экзоцитоза (наглядно процесс представлен на Fig. 3) [12, p. 6]. Энтосомы формируются вблизи клеточной мембраны и выделяются путем почкования от нее, см. Fig. 4 [12, p. 8]. Апоптотические тела являются конечными продуктами программированной гибели клетки (апоптоза), Fig. 1 [12, p. 2]. Оболочка ВП по своему строению и химическому составу аналогична клеточной мембране. ВП обладают исключительно богатой «начинкой», в которой представлены различные фрагменты ДНК, причем не только ядерной, но и митохондриальной, РНК, как матричной (информационной), так и микроРНК, внутриклеточные белки, липиды, полисахариды и др. Для иллюстрации укажем, что к настоящему времени только белков в ВП идентифицировано более 35 тыс. (!) видов [31].

Методы обнаружения и изучения ВП

Тот факт, что ВП, несмотря на их повсеместное присутствие, были идентифицированы как сущность *sui generis* сравнительно недавно, объясняется их малыми размерами. Все виды ВП не превышают 1 мкм, а многие находятся в нанодиапазоне, т. е. менее 100 нм. Поэтому большинство современных методов морфологического анализа, разработанных для изучения клеток, ВП просто игнорировали, относя их к т. н. *клеточному мусору (Cellular dust or garbage)* [9]. Некоторые современные методы, такие как *молекулярно-ситовая/эксклюзионная/гель-фильтрационная хроматография*¹⁰, *настраиваемый резистивный импульсный*

¹⁰ *Size-exclusion chromatography (SEC)*, о методе см. [28].



сенсоринг¹¹, траекторный анализ наночастиц¹² и ряд других, открывают новые возможности в изучении ВП [26].

Получение и стандартизация ВП

В связи с большими надеждами, возлагаемыми на лечебные эффекты ВП, в настоящее время развернуты широкие исследования методов получения препаратов ВП, пригодных для клинических испытаний [14]. Существенным шагом в этом направлении можно считать опубликованный в апрельском номере за 2017 г. международного журнала *Цитотерапия*¹³ протокол получения ВП из мезенхимального ростка клеток стромы костного мозга¹⁴ человека, подготовленный большим коллективом австрийских ученых [3]. Документу присвоен уровень стандарта *Добротная практика производства (Good Manufacturing Practice)*.

Доклинические исследования возможности использования ВП для лечения ОПП

Как уже отмечалось выше, первая публикация о применении ВП для лечения ОПП *in vivo* датирована 2009 г. [15]. В эксперименте использовались ВП, полученные из мезенхимальных стволовых клеток (МСК) костного мозга человека. Опыт проводился на мышах. ОПП индуцировалось внутримышечной инъекцией глицерина, вызывавшей острый рабдомиолиз с последующими токсическим и ишемическим тубулярным некрозом. Далее экспериментальный контингент мышей (с ОПП) подразделялся на 7 групп:

- 1) ОПП,
- 2) ОПП+ВП, внутривенно,
- 3) ОПП+ВП из МСК, обработанных рибонуклеазой,
- 4) ОПП+МСК,
- 5) ОПП+ВП из фибробластов (контроль специфичности ВП),

6) ОПП+ВП из МСК, обработанных гиалуроновой кислотой,

7) ОПП+ВП из МСК, обработанных трипсином.

Кроме того, выделялись еще две контрольные группы животных:

- 1) интактные (без ОПП) мыши+физиологический раствор внутривенно и
- 2) интактные мыши+ВП.

Результаты: положительная динамика вплоть до полного выздоровления, подтвержденная морфологически и биохимически (нормализация уровня остаточного азота и креатинина сыворотки крови) наблюдалась только во 2-й и 4-й экспериментальных группах. Эффективность ВП не отличалась от эффективности МСК. ВП накапливались только в клетках мышей с ОПП. Механизм терапевтического воздействия ВП связан с угнетением апоптоза и стимуляцией пролиферации, осуществляемыми *человеческой* РНК, содержащейся в МСК и полученных из них ВП. Отсутствие эффекта от ВП, обработанных трипсином, свидетельствует о том, что в проникновении РНК из пузырька внутрь клетки критическую роль играют адгезивные молекулы пузырьковой оболочки, что свидетельствует о том, что для оказания лечебного эффекта ВП должны быть интактными.

Двумя годами позже, в 2011 г., той же исследовательской ассоциацией была продемонстрирована эффективность ВП в лечении ОПП на крысиной модели *ишемического* повреждения почки в результате 45-минутной окклюзии почечной артерии единственной почки [18], а в 2012 г. — на мышинной модели токсического ОПП, вызванного введением цисплатина. В последнем исследовании авторы уточнили механизм терапевтического действия ВП. Оказалось, что эффект связан с активацией антиапоптотических генов *Bcl-xL*, *Bcl2* и *BIRC8* с одновременным угнетением апоптоз-стимулирующих генов, таких как *Casp1*, *Casp8* и *LTA* [20]. Далее авторами было установлено, что в модуляции активности генов как на транскрипционном уровне, так и в процессе трансляции критически важную роль играют микроРНК. ВП, полученные из клеток, лишенных эндонуклеазы

¹¹ *Tunable resistive pulse sensing (TRPS)*, о методе см. [30].

¹² *Nanoparticle tracking analysis (NTA)*, о методе см. [21].

¹³ *Cytotherapy*, официальный сайт журнала по адресу URL: <http://www.celltherapyjournal.org/>

¹⁴ *Bone Marrow derived Mesenchymal Stromal Cells (BM-MSCs)*.



*Dicer*¹⁵, а также из клеток, трансфицированных антагомирами¹⁶, в частности *AmiR 126* и *AmiR 296*, лечебным эффектом не обладают [17]. В 2014 г. на мышинной модели рабдомиолизного ОПП авторы показали лечебный эффект ВП, полученных из стволовых клеток печени человека [11]. При прочих равных условиях более легкие и мелкие ВП обладают большим эффектом. Например, полученная методом дифференциального ультрацентрифугирования фракция ВП 100 тыс. g, содержащая ВП размером 160 ± 72 нм, оказалась в терапевтическом плане более эффективной, чем фракция 10 тыс. g со средним размером ВП 215 ± 110 нм, Fig. 1 [27, p. 3].

Независимо от упомянутой выше итало-немецкой исследовательской группы защитный эффект ВП при ОПП подтвердили:

- ученые университета Янгсу, КНР — на крысиной модели цис-платинового ОПП, использовавшие ВП из мезенхимальных стволовых клеток пуповины [8];

- южнокорейские исследователи — на ишемической реперфузионной модели ОПП, применившие ВП, полученные из мезенхимальных стволовых клеток почек [16];

- группа экспериментаторов из научно-исследовательских организаций Шанхая, КНР, работавшая с мезенхимальными клетками стромы вартонова студия человеческой пуповины как источника ВП [19];

- а также канадско-британский исследовательский коллектив — на мышинной ишемической реперфузионной

модели ОПП с использованием ВП из культуры человеческих колониеформирующих клеток эндотелия пупочной вены [10].

Клинические исследования

Как уже отмечено выше, пока по данной теме проводится единственное клиническое испытание. Официальное название — *Острое повреждение почек в педиатрической кардиохирургии*¹⁷, NCT02289040. Строго говоря, данное исследование не ставит целью использовать ВП для лечения ОПП. Это в полной мере *пилотный* проект, задачей которого является получение предварительной информации о том, какова роль ВП и содержащихся в них микроРНК в патогенезе/саногенезе ОПП после операций с использованием искусственного кровообращения у детей с врожденными пороками сердца. Исследование проводится на базе клиники *Лестерского университета (University of Leicester)*, Великобритания. Дизайн: проспективное контролируемое открытое исследование. Планируется обследовать 24 ребенка. Испытание впервые зарегистрировано 13 ноября 2014 г., однако по состоянию на 6 декабря 2017 г. находится в подготовительной стадии и запись пациентов еще не начиналась.

Заключение

Вышеизложенное указывает на очевидный трансляционный потенциал использования ВП в лечении ОПП. В планируемой серии статей в аналогичном плане будут рассмотрены и другие нозологические формы, такие как инсульт, инфаркт миокарда, сахарный диабет, критических размеров травматические дефекты костей, спинальная травма и др., при которых применение ВП можно рассматривать как перспективное.

¹⁵ *Dicer knockdown/Dicer silenced cells*. Подробнее о современном представлении о биогенезе микроРНК см. работу по ссылке [13].

¹⁶ *Antagomirs*, искусственно сконструированные олигонуклеотиды — антагонисты микроРНК.

¹⁷ *Acute Kidney Injury Following Paediatric Cardiac Surgery (p-MiVAKI)*.

Литература

1. Бельских А.Н., Голота А.С., Крассий А.Б., Нагибович О.А. Клеточные технологии в нефрологии: современное состояние и перспективы для военной медицины // *Воен. мед. журн.* — 2015. — Т. 336, № 9. — С. 55–60.

2. A community compendium for extracellular vesicles. URL: <http://www.microvesicles.org/> (дата обращения: 05.12.2017).

3. A Good Manufacturing Practice-grade standard protocol for exclusively human mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles / Pachler K. et al. // *Cytotherapy*. 2017, Vol 19,



No 4. P. 458–472. URL: [http://www.celltherapyjournal.org/article/S1465-3249\(17\)30003-8/pdf](http://www.celltherapyjournal.org/article/S1465-3249(17)30003-8/pdf) (дата обращения: 05.12.2017).

4. Abstract Book: ISEV2017 // J Extracell vesicles. 2017. Vol. 6, Suppl 1. 228 p. PDF. URL: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/20013078.2017.1310414> (дата обращения: 05.12.2017).

5. Bacterial vesicles in marine ecosystems / *Biller S.J.* et al. // Science. 2014. Vol 343, No 6167. P. 183–186. PDF. URL: https://www.unomaha.edu/college-of-arts-and-sciences/molecular-parasitology-lab/_files/docs/jc20140117.pdf (дата обращения: 05.12.2017).

6. Cell-Derived Microparticles[MeSH Terms] // US National Library of Medicine. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Cell-Derived%20Microparticles%5BMeSH%20Terms%5D> (дата обращения: 06.12.2017).

7. *Ciccia E., Devarajan P.* Pediatric acute kidney injury: prevalence, impact and management challenges // Int J Nephrol Renovasc Dis. 2017. Vol 10. P. 77–84. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5386613/pdf/ijnrd-10-077.pdf> (дата обращения: 06.12.2017).

8. Exosomes released by human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced renal oxidative stress and apoptosis in vivo and in vitro / *Zhou Y.* et al. // Stem Cell Res Ther. 2013. Vol 4, No 2. Art 34. 13 p. PDF. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3707035/pdf/scrt194.pdf> (дата обращения: 06.12.2017).

9. Extracellular vesicles and viruses: Are they close relatives? / *Nolte-t Hoen* et al. // PNAS. 2016. Vol 113, No 33. P. 9155–9161. PDF. URL: <http://www.pnas.org/content/113/33/9155.full.pdf> (дата обращения: 06.12.2017).

10. Human endothelial colony-forming cells protect against acute kidney injury: role of exosomes / *Burger D.* et al. // Am J Pathol. 2015. Vol 185, No 8. P. 2309–2323. PDF. URL: [http://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440\(15\)00268-0/pdf](http://ajp.amjpathol.org/article/S0002-9440(15)00268-0/pdf) (дата обращения: 06.12.2017).

11. Human liver stem cells and derived extracellular vesicles improve recovery in a murine model of acute kidney injury / *Herrera Sanchez M.B.* et al. // Stem Cell Res Ther. 2014. Vol 5, No 6. Art 124. 11 p. PDF. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4446072/pdf/13287_2014_Article_436.pdf (дата обращения: 06.12.2017).

12. *Kalra H., Drummen G.P., Mathivanan S.* Focus on Extracellular Vesicles: Introducing the Next Small Big Thing // Int J Mol Sci. 2016. Vol 17, No 2. Art 170. 30 p. PDF. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4783904/pdf/ijms-17-00170.pdf> (дата обращения: 06.12.2017).

13. *Kim Y.K., Kim B., Kim V.N.* Re-evaluation of the roles of DROSHA, Export in 5, and DICER in microRNA biogenesis // Proc Natl Acad Sci U S A. 2016. Vol 113, No 13. P. E1881–1889. PDF. URL: <http://www.pnas.org/content/113/13/E1881.full.pdf> (дата обращения: 06.12.2017).

14. Manufacturing of Human Extracellular Vesicle-Based Therapeutics for Clinical Use /

Gimona M. et al. // Int J Mol Sci. 2017. Vol 18. Art 1190. 19 p. PDF. URL: www.mdpi.com/1422-0067/18/6/1190/pdf (дата обращения: 06.12.2017).

15. Mesenchymal stem cell-derived microvesicles protect against acute tubular injury / *Bruno S.* et al. // J Am Soc Nephrol. 2009. Vol 20, No 5. P. 1053–1067. PDF. URL: <http://jasn.asnjournals.org/content/20/5/1053.full.pdf> (дата обращения: 06.12.2017).

16. Microparticles from kidney-derived mesenchymal stem cells act as carriers of proangiogenic signals and contribute to recovery from acute kidney injury / *Choi H.Y.* et al. // PLoS One. 2014. Vol 9, No 2. Art e87853. 13 p. PDF. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3913695/pdf/pone.0087853.p df> (дата обращения: 06.12.2017).

17. Microvesicles derived from endothelial progenitor cells protect the kidney from ischemia-reperfusion injury by microRNA-dependent reprogramming of resident renal cells / *Cantaluppi V.* et al. // Kidney Int. 2012. Vol 82, No 4. P. 412–427. PDF. URL: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.469.3096&rep=rep1&type=pdf> (дата обращения: 06.12.2017).

18. Microvesicles derived from human adult mesenchymal stem cells protect against ischaemia-reperfusion-induced acute and chronic kidney injury / *Gatti S.* et al. // Nephrol Dial Transplant. 2011. Vol 26, S. P. 1474–1483. PDF. URL: https://www.researchgate.net/profile/Stefania_Bruno/publication/49839644_Microvesicles_derived_from_human_adult_mesenchymal_stem_cells_protect_against_ischaemia-reperfusion-induced_acute_and_chronic_kidney_injury/links/562768e908ae2b313c5493a1.pdf (дата обращения: 06.12.2017).

19. Microvesicles derived from human Wharton's Jelly mesenchymal stromal cells ameliorate renal ischemia-reperfusion injury in rats by suppressing CX3CL1 / *Zou X.* et al. // Stem Cell Res Ther. 2014. Vol. 5, No 2. Art 40. 13 p. PDF. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4055103/pdf/scrt428.pdf> (дата обращения: 06.12.2017).

20. Microvesicles derived from mesenchymal stem cells enhance survival in a lethal model of acute kidney injury / *Bruno S.* et al. // PLoS One. 2012. Vol 7, No 3. Art:e33115. PDF. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3303802/pdf/pone.0033115.p df> (дата обращения: 06.12.2017).

21. Nanoparticle tracking analysis // Wikipedia. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Nanoparticle_tracking_analysis (дата обращения: 06.12.2017).

22. *Ozkok S., Ozkok A.* Contrast-induced acute kidney injury: A review of practical points // World J Nephrol. 2017. Vol 6, No 3. P. 86–99. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5424439/pdf/WJN-6-86.pdf> (дата обращения: 06.12.2017).

23. *Pan B.T., Johnstone R.M.* Fate of the transferrin receptor during maturation of sheep reticulocytes in vitro: selective externalization of the receptor. Cell. 1983. Vol 33, No 3. P. 967–978. PDF. URL: <http://www.cell.com/cell/pdf/0092->



8674(83)90040-5.pdf?_returnURL=http%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2F0092867483900405%3Fshowall%3Dtrue (дата обращения: 06.12.2017).

24. Park J.T. Postoperative acute kidney injury // Korean J Anesthesiol. 2017. Vol 70, No 3. P. 258–266. PDF. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5453887/pdf/kjae-70-258.pdf> (дата обращения: 06.12.2017).

25. Prakash J., Ganiger V.C. Acute Kidney Injury in Pregnancy-specific Disorders // Indian J Nephrol. 2017. Vol 27, No 4. P. 258–270. HTML. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5514821/> (дата обращения: 06.12.2017).

26. Recent developments in the nomenclature, presence, isolation, detection and clinical impact of extracellular vesicles / van der Pol E. et al. // J Thromb Haemost. 2016. Vol 14, No 1. P. 48–56. PDF. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.13190/epdf> (дата обращения: 06.12.2017).

27. Renal Regenerative Potential of Different Extracellular Vesicle Populations Derived

from Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells / Bruno S. et al. // Tissue Eng Part A. 2017. Vol 23, No 21–22. P. 1262–1273. PDF. URL: <http://online.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/ten.tea.2017.0069> (дата обращения: 06.12.2017).

28. Size-exclusion chromatography // Wikipedia. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Size-exclusion_chromatography (дата обращения: 06.12.2017).

29. Stensballe A., Bennike T. Unfiltered beer: a rich source of yeast extracellular vesicles / 3rd Int Meeting of ISEV 2014. Rotterdam, The Netherlands, April 30th – May 3rd 2014 // J Extracell Vesicles. 2014. Vol 3. Suppl 1. Abstr. OP2-121. P. 27. URL: <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3402/jev.v3.24214?needAccess=true> (дата обращения: 06.12.2017).

30. Tunable Resistive Pulse Sensing // Wikipedia. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Tunable_resistive_pulse_sensing (дата обращения: 06.12.2017).

31. Visiclepedia. URL: <http://microvesicles.org/index.html> (дата обращения: 06.12.2017).

Акупунктура как эффективное обезболивающее средство в местах постоянной дислокации войсковых частей

В четвертом номере за 2017 г. журнала *Американской академии медицинской акупунктуры (American Academy of Medical Acupuncture)* «Медицинская акупунктура» (*Medical Acupuncture*) опубликована статья¹, представляющая результаты наблюдения за эффективностью акупунктуры в качестве обезболивающего средства у военнослужащих. Работа выполнена группой военных и академических специалистов в *Военно-медицинском центре им. Майкла О'Каллагана*² на базе *ВВС США им. У.Неллиса, Лас-Вегас*³, штат Невада.

Дизайн: обсервационное, ретроспективное исследование. Материал: 172 военнослужащих, прошедших курс акупунктуры из не менее чем 4 процедур. Средний возраст $43 \pm 14,2$ года, 103 женщины и 69 мужчин. У 43 – боль в пояснице, у 25 – в спине, у 21 – в шее, у 16 – в ноге, у 11 – головная боль (полный список в табл. 1, с. 230). Число процедур 4–10, в среднем $4,8 \pm 1,8$. Использовались 10 различных акупунктурных методик (список см. на с. 230). *Первичная конечная точка*: динамика количества обезболивающих препаратов, полученных больными в течение 2 мес до начала акупунктуры и в течение 2 мес через год после завершения лечения. В качестве вторичных конечных точек использовались показатели самочувствия, уровня повседневного функционирования, качества жизни по данным *Оценки результатов лечения самим больным*⁴.

¹ Crawford P., Penzien D.B., Coeytaux R. Reduction in Pain Medication Prescriptions and Self-Reported Outcomes Associated with Acupuncture in a Military Patient Population // Med. Acupunct. – 2017. – Vol 29, N 4. – P. 229–231. PDF. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5580367/pdf/acu.2017.1234.pdf> (дата обращения: 08.01.2018) [Полный текст данной публикации доступен свободно].

² Mike O'Callaghan Military Medical Center.

³ Nellis Air Force Base, Las Vegas, NV.

⁴ Measure Yourself Medical Outcome Profile (MYMOP2), проблемно-ориентированный опросник, впервые предложен в 1996 г. и усовершенствован в 1999 г. д-ром Шарлоттой Патерсон (Charlotte Paterson), медицинский фак-т Бристольского ун-та, Великобритания, подробнее о методе см. по ссылке <http://www.measuringimpact.org/s4-mymop2>