

УДК 616.61-092.9-085:615.212:615.216.2  
DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-3-12>

**Володимир СТУДЕНТ**

аспірант в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», кафедра загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини, Харківський національний університет Каразіна; викладач за спеціальністю «Хірургія», Комунальний заклад Львівської обласної ради «Львівський медичний фаховий коледж післядипломної освіти»; медичний директор, Товариство з обмеженою відповідальністю «Центр Медичної 3D Діагностики», [student.volodymyr@gmail.com](mailto:student.volodymyr@gmail.com)  
**ORCID:** 0000-0002-0928-2695

**Федір ГЛАДКИХ**

доктор філософії в галузі охорона здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини, Харківський національний університет Каразіна, старший науковий співробітник, Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», [fedir.hladkykh@gmail.com](mailto:fedir.hladkykh@gmail.com)  
**ORCID:** 0000-0001-7924-4048

**Тетяна ЛЯДОВА**

доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, декан медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, [t.lyadova@karazin.ua](mailto:t.lyadova@karazin.ua)  
**ORCID:** 0000-0002-5892-2599

**Марія МАТВЕЄНКО**

доктор філософії в галузі охорона здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент, завідувач кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини, Харківський національний університет Каразіна, [mariia.matvieienko@karazin.ua](mailto:mariia.matvieienko@karazin.ua)  
**ORCID:** 0000-0002-0388-138X

**ХАРАКТЕРИСТИКА ВПЛИВУ БЕЗКЛІТИННИХ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ БІОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЩУРІВ З КЕТОРОЛАК-ІНДУКОВАНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ**

Нестероїдні протизапальні засоби широко застосовують у клінічній практиці, однак тривале вживання може ушкоджувати нирки. Кеторолак відомий здатністю спричиняти гострі та підгострі порушення клубочкової фільтрації, затримку рідини й накопичення азотистих метаболітів. Біологічні продукти, отримані з клітин і збережені методом кріоконсервування, містять регуляторні молекули, що потенційно відновлюють функції нирок. Оцінка їхньої дії на експериментальній моделі є важливою для розроблення майбутньої ефективної профілактики лікарського ураження нирок і пошуку безпечних альтернатив стандартній підтримувальній терапії.

**Мета роботи** – оцінити вплив безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів на функціональний стан нирок щурів із кеторолак-індукованою нефропатією.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження виконано на 42 щурах, рандомізованих у 6 груп: інтактні, контроль з кеторолаком, кеторолак плюс канефрон, кеторолак та кріоекстракт плаценти, кеторолак та кріоекстракт селезінки, кеторолак та кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин. Кеторолак вводили протягом 14 днів. Біологічні засоби застосовували у 5 введеннях. Оцінювали добовий діурез, концентрації сечовини і креатиніну, швидкість клубочкової фільтрації. Виконували параметричну статистичну оцінку.

**Результати та їх обговорення.** Модель кеторолак-індукованого ураження нирок спричинила суттєві порушення видільної та фільтраційної функцій. Застосування канефрону послабило азотемію, знизило креатинін і підвищило швидкість клубочкової фільтрації, водночас приріст діурезу мав характер тенденції. Кріоекстракт плаценти забезпечив повне відновлення діурезу до інтактного рівня, значно зменшив азотемію та помірно підвищив швидкість клубочкової фільтрації. Кріоекстракт селезінки продемонстрував близькі результати: суттєве зниження сечовини і креатиніну при помірному збільшенні діурезу та стабільному прирості швидкості клубочкової фільтрації. Найкращий ефект зафіксовано для кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин: діурез перевищив інтактні значення, креатинін наблизився до норми, а швидкість клубочкової фільтрації зрівнялася з референсним препаратом. Отримані результати свідчать про перспективність клітинно-вільних кріоконсервованих біологічних продуктів як засобів корекції лікарського ураження нирок і обґрунтовують подальшу клінічну активну трансляційну розробку.

**Висновки.** Кеторолак спричиняє відтворювану нефропатію з істотним пригніченням діурезу, наростанням азотемії та зниженням фільтраційної здатності. Кріоекстракти плаценти і селезінки, а також кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин послаблюють токсичні зміни, причому найвищу ефективність продемонструвало кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин в умовах експерименту.

**Ключові слова:** кеторолак, кріоконсервування, кріоекстракт плаценти, кріоекстракт селезінки, мезенхімальні стовбурові клітини, діурез, азотемія, швидкість клубочкової фільтрації, нестероїдні протизапальні засоби.

## **Volodymyr Student, Fedir Hladkykh, Tetiana Liadova, Mariia Matvieienko. CHARACTERIZATION OF THE EFFECTS OF CELL-FREE CRYOPRESERVED BIOLOGICAL AGENTS ON RENAL FUNCTION IN RATS WITH KETOROLAC-INDUCED NEPHROPATHY**

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are widely used in clinical practice, yet prolonged exposure can injure the kidneys. Ketorolac is known to provoke acute and subacute impairment of glomerular filtration, fluid retention, and accumulation of nitrogenous metabolites. Cell-free biological products preserved by cryopreservation contain regulatory molecules with the potential to restore renal functions. Evaluating their effects in an experimental model is important for developing effective prevention of drug-induced kidney injury and for identifying safer alternatives to standard supportive therapy.

**The aim of the study** – to assess the impact of cell-free cryopreserved biological products on renal function in rats with ketorolac-induced nephropathy.

**Materials and methods.** The study was conducted in forty-two rats randomized into six groups: intact controls; ketorolac control; ketorolac plus canephron; ketorolac plus placental cryoextract; ketorolac plus splenic cryoextract; ketorolac plus conditioned medium of mesenchymal stem cells. Ketorolac was administered for fourteen days. Biological products were given in five administrations. Daily urine output, blood urea and creatinine concentrations, and glomerular filtration rate were measured. Parametric statistical analysis was performed.

**Research results and their discussion.** The ketorolac-induced kidney injury model produced marked disturbances of excretory and filtration functions. Canephron reduced azotemia, lowered creatinine, and increased glomerular filtration rate, while the rise in urine output showed a positive trend. The placental cryoextract fully restored urine output to the intact level, substantially reduced azotemia, and moderately increased glomerular filtration rate. The splenic cryoextract yielded similar outcomes, with significant decreases in urea and creatinine, a moderate increase in urine output, and a stable improvement in glomerular filtration rate. The most pronounced effect was observed with the conditioned medium of mesenchymal stem cells: urine output exceeded intact values, creatinine approached normal, and glomerular filtration rate matched the reference therapy. These findings indicate that cell-free cryopreserved biological products are promising for correcting drug-induced kidney injury and justify further translational clinical development.

**Conclusions.** Ketorolac induces a reproducible nephropathy characterized by depressed urine output, rising azotemia, and reduced filtration capacity. Placental and splenic cryoextracts and the conditioned medium of mesenchymal stem cells mitigate these toxic changes, with the conditioned medium demonstrating the greatest efficacy under experimental conditions.

**Key words:** ketorolac, cryopreservation, placental cryoextract, splenic cryoextract, mesenchymal stem cell conditioned medium, diuresis, azotemia, glomerular filtration rate, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

**Вступ.** Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) залишаються однією з найчастіше призначуваних груп лікарських засобів у клінічній практиці завдяки вираженій анальгетичній та протизапальній дії. Водночас сучасні епідеміологічні та клінічні огляди підтверджують їх вагому частку у структурі медикаментозно-індукованого гострого ураження нирок та загострення наявної хронічної хвороби нирок [18]. Патогенетично нефротоксичність НПЗП пов'язують із блокадою циклооксигеназного шляху синтезу простаноїдів у нирках, насамперед простагландину  $E_2$  та простагландину, що зумовлює вазоконстрикцію кіркової та мозкової речовини, зниження ниркового кровотоку і швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), а також дисрегуляцію тубуло-інтерстиціальних процесів [3, 19]. Внесок НПЗП у формування медикаментозної нефропатії зростає за умов поєднаної дії трикомпонентних схем ризику – інгібітори ренін-ангіотензинової системи, діуретики та НПЗП – незалежно від селективності щодо ізоферментів циклооксигенази [4, 21]. Разом це формує клінічно значиму проблему безпеки з вираженим медико-соціальним тягарем.

Кеторолак (KET) є потужним нестероїдним анальгетиком, який широко застосовується для післяопераційного знеболення. З позицій нефрологічної безпеки KET розглядають як модельний агент для відтворення НПЗП-індукованої нефропатії, оскільки він здатний швидко порушувати гломерулярну гемодинаміку та тубулярні функції навіть у коротких курсах і вразливих популяціях [20]. Клінічні спостереження останніх років фіксують випадки ануричної гострої ниркової недостатності, де KET розглядався серед провідних факторів ризику на тлі інших нефротоксинів чи періопераційних впливів та у групах з підвищеною вразливістю, наприклад, у пацієнтів із серпоподібноклітинною хворобою [23].

Добре відомо, що нефротоксичність НПЗП інтегрує кілька ключових ланок: гемодинамічну – через пригнічення ренопротекторних простагландинів у ситуаціях зниженого ефективного об'єму циркулюючої крові; тубуло-інтерстиціальну – з розвитком гострого інтерстиціального нефриту і тубулярної дисфункції; електролітну – з гіперкаліємією та гіпонатріємією; а також потенційну імунно-опосередковану компоненту [23]. У клінічній практиці

ризик значно посилюється при поєднанні з інгібіторами ренін-ангіотензинової системи, діуретиками, дегідратацією, літнім віком, уже наявною хронічною хворобою нирок та супутньою поліпрагмацією [21].

З огляду на це актуальною є розробка нефропротективних підходів, що не лише зменшують гіперазотемію й відновлюють ШКФ, а й модулюють запалення, оксидативний стрес, апоптоз і дисфункцію ендотелію в мікрооточенні нефрону. Окремий інтерес становлять безклітинні регенеративні стратегії – кріоконсервовані біопродукти, що містять комплекс регуляторних молекул (пептиди, білки, фактори росту, позаклітинні везикули), здатних реалізувати паракринні ефекти без ризиків, притаманних клітинній трансплантації. До таких відносять кріоекстракт плаценти (КЕП), кріоекстракт селезінки (КЕС) та кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК). Літературні дані щодо секретому мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) свідчать про його багатофакторну ренопротекторну активність у моделях гострого та хронічного ураження нирок: зниження апоптозу канальцевого епітелію, протизапальні та антиоксидантні ефекти, обмеження фіброзування, покращення мікроциркуляції [10, 11, 24]. Важливу роль відіграють позаклітинні везикули, що виступають природними переносниками мікроРНК, білків та ліпідів і здатні відтворювати більшість терапевтичних ефектів МСК [5, 6]. Підвищення біоактивності секретому досягається оптимізацією умов культивування – 3D-культури, гіпоксії, біореакторних систем – що доведено на прикладі позаклітинних везикул плацентарних МСК у моделі гострого ураження нирок [28].

КЕП як багатокомпонентний продукт плацентарного походження містить широкий спектр біологічно активних молекул, потенційно релевантних для відновлення ниркових функцій (антиоксиданти, цитокіни, фактори росту, протизапальні пептиди). Хоча клінічні застосування КЕП частіше розглядають у дерматології, неврології та гепатології, експериментальні та оглядові праці підкреслюють трансляційний потенціал плацентарних похідних як джерела регенераторних факторів, у тому числі для ниркової тканини, особливо в умовах токсичного ураження, ішемії-реперфузії та імунного дисбалансу [5, 6]. Додатково досліджуються можливості використання секретому МСК плацентарно-пуповинного походження як антифібротичної та протизапальної терапії у різних моделях органного ураження, що обґрунтовує інтерес до КС-МСК як до стандартизованого безклітинного агента [16].

Щодо КЕС, сучасні роботи демонструють імунотулювальні властивості пептидних фракцій

селезінки, здатність малих спленопептидів індукувати толерогенний фенотип дендритних клітин і сприяти формуванню регуляторних Т-клітин, тобто опосередковано впливати на перебіг системного запалення [10, 11]. Хоча прямі докази нефропротекції КЕС в моделях НПЗП-індукованої нефротоксичності залишаються обмеженими, імунно-метаболична логіка такого впливу виглядає переконливою з огляду на роль адаптивного та вродженого імунітету у прогресуванні тубуло-інтерстиціального ушкодження, а також на опубліковані механістичні дані про вплив спленогенних пептидів на ключові ланки імунної відповіді [26]. У цьому контексті КЕС розглядається як перспективний безклітинний регулятор системного запалення та імунної толерантності, що може доповнювати класичні нефропротектори.

Таким чином, сукупність експериментальних і оглядових публікацій формує переконливу платформу для оцінювання нефропротекторних властивостей безклітинних кріоконсервованих біологічних агентів.

**Мета дослідження** – оцінити вплив безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів на функціональний стан нирок щурів із кеторолак-індукованою нефропатією.

**Матеріали та методи дослідження.** У дослідженні застосовували три типи безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів (БКБЗ): кріоекстракт плаценти (КЕП), кріоекстракт селезінки (КЕС) та кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК). КЕП отримували з плаценти здорових донорів після кесаревого розтину з обов'язковим скринінгом на TORCH-інфекції, сифіліс, HIV-1/2 та гепатити. Після промивання, подрібнення й фільтрації отриманий екстракт фасували в ампули та зберігали при  $-196^{\circ}\text{C}$ . Стандартизований препарат (1,5 мг білка/мл) вводили внутрішньом'язово (в/м) у дозі 2,5 мл/кг [7].

КЕС виготовляли з тканини селезінки новонароджених свиней шляхом інкубації з кріопротекторами (гліцерин, РЕО-400 або РЕО-1500), контрольованого заморожування, подальшої екстракції білково-пептидних фракцій і фільтрації. Стандартизований КЕС (0,1 мг білка/мл) вводили в/м у дозі 5,0 мл/кг [10, 11].

КС-МСК отримували під час культивування пуповинних МСК у безсироватковому середовищі DMEM/F12 ( $37^{\circ}\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$ ), очищали ультрафільтрацією та зберігали при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Стандартизований препарат (6,0 пг/мл галектину-1) вводили в/м у дозі 0,6 мл/кг [22].

Експериментальні дослідження на щурах виконано у повній відповідності до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», Директиви 2010/63/EU, Європейської конвенції

(Страсбург, 1986), Наказів МОЗ та МОН України, а також рекомендацій ARRIVE 2.0 (2020) [14]. Дослідження проведено на 42 щурах-самцях (200–220 г), рандомізованих на 6 груп по 7 тварин:

– **група I (n = 7)** – інтактні щури, яким на 5-й, 7-й, 9-й, 11-й та 14-й дні експерименту в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг маси тіла [9].

– **група II (n = 7)** – щури зі змодельованою КЕТ-індукованою нефропатією без лікування (контрольна патологія), яким на 5-й, 7-й, 9-й, 11-й та 14-й дні в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг [9].

– **група III (n = 7)** – щури зі змодельованою КЕТ-індукованою нефропатією, яким на 5-й, 7-й, 9-й, 11-й та 14-й дні експерименту внутрішньошлунково (в/шл) вводили референсний препарат **канефрон** у дозі 27 мг/кг [8].

– **група IV (n = 7)** – щури зі змодельованою КЕТ-індукованою нефропатією, яким на 5-й, 7-й, 9-й, 11-й та 14-й дні експерименту в/м вводили **КЕП** у дозі 2,5 мл/кг [12].

– **група V (n = 7)** – щури зі змодельованою КЕТ-індукованою нефропатією, яким на 5-й, 7-й, 9-й, 11-й та 14-й дні експерименту в/м вводили **КЕС** у дозі 5,0 мл/кг [1].

– **група VI (n = 7)** – щури зі змодельованою КЕТ-індукованою нефропатією, яким на 5-й, 7-й, 9-й, 11-й та 14-й дні експерименту в/м вводили **КС-МСК** у дозі 0,6 мл/кг [2].

Для моделювання НПЗП-індукованої нефропатії в/шл 1 р/д вводили КЕТ («Кеторолак – Здоров'я», ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"», Україна) у дозі 15 мг/кг маси тіла щоденно протягом 14 днів [13]. Досліджувані БКБЗ (КЕП, КЕС та КС-МСК) вводили через день за 60 хв до введення КЕТ на 5, 7, 9, 11 та 14 дні (усього 5 введень).

У якості референс-препарату застосовували комбінований рослинний засіб – канефрон («Канефрон® Н», Біонорика СЕ, Німеччина), що містить стандартизований екстракт ВНО-1040 із трави золототисячника (*Herba Centaurii*), кореня любистку (*Radix Levistici*) та листя розмарину (*Folia Rosmarini*). Канефрон вводили в/шл у дозі 27 мг/кг маси тіла [8] на 5, 7, 9, 11 та 14 дні дослідження (усього 5 введень) нарізно з досліджуваним НПЗП – за 60 хв до КЕТ.

На 15 добу тварин виводили з експерименту шляхом декапітації [14, 9], після чого відбирали змішану венозно-артеріальну кров.

**Концентрація сечовини** визначали спектрофотометрично за реакцією з 2-оксоглутаратом за участю глутаматдегідрогенази при  $\lambda = 340$  нм. Об'єкт та одиниці вимірювання: сироватка крові – ммоль/л [25].

**Концентрація креатиніну** визначали **методом М. Jaffe** – спектрофотометрично при  $\lambda = 530$  нм.

Об'єкт та одиниці вимірювання: сироватка – мкмоль/л; сеча – ммоль/л [17].

Розраховували **швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)** у щурів за формулою, яка ґрунтується на показниках маси тіла, концентрації креатиніну та концентрації сечовини в плазмі крові, за методикою **Besseling P.J. et al. (2021 p.)** [27] при рівні креатиніну в крові вище 52 мкмоль/л за формулою:

$$\text{ШКФ}_{(\text{мкл/хв})} = 5862 \times \text{маса тіла}_{(\text{г})}^{0,695} \times \text{креатинін}^{-1,150} \times \text{сечовина}^{-0,391}$$

**Статистичний аналіз** результатів здійснювали у програмі *Microsoft Office Excel 2010*, що забезпечувала первинну обробку, розрахунок параметрів варіаційної статистики та побудову графіків. Нормальність розподілу вибірок перевіряли за W-критерієм Шапіро–Вілка, однорідність дисперсій – за критерієм Левена. За нормального розподілу відмінності між незалежними вибірками визначали за t-критерієм Ст'юдента. Рівень статистичної вірогідності встановлювали при  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,005$  та  $p < 0,001$ . Дані з нормальним розподілом подавали у вигляді  $M \pm m$  ( $M \pm SE$ ) із зазначенням 95% довірчого інтервалу. Для візуалізації результатів використовували «шухлядові» діаграми з «вусами» [27].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Вивчення функціонального стану нирок за умов моделі КЕТ-індукованої нефропатії показало істотні відмінності між інтактними щурами, контрольною групою та тваринами, яким вводили різні коригуючі засоби. Отримані результати демонструють як характер патологічних змін під впливом КЕТ, так і нефропротекторний потенціал канефрону та БКБЗ – КЕП, КЕС і КС-МСК (табл. 1).

У інтактних щурів усі досліджувані показники залишалися в межах фізіологічної норми, що забезпечує надійний референтний рівень для подальшого порівняння. Добовий діурез становив  $6,4 \pm 0,9$  мл/1440 хв (95%ДІ: 4,6–8,6), концентрація сечовини в крові –  $5,6 \pm 0,6$  ммоль/л (95%ДІ: 4,5–6,7), креатиніну –  $73,3 \pm 3,2$  мкмоль/л (95%ДІ: 67,0–79,6), тоді як ШКФ за методом *Besseling P.J.* була високою –  $900 \pm 53$  мкл/хв (95%ДІ: 797–1003). Ці стабільні показники відображають збережений баланс фільтраційних, секреторних і реабсорбційних процесів у нирках здорових тварин.

Протилежну картину продемонструвала контрольна група, яка отримувала лише КЕТ. Уже після завершення курсу у цих щурів діагностовано суттєве пригнічення видільної функції нирок. Добовий діурез знизився до  $4,0 \pm 0,4$  мл (95%ДІ: 3,1–4,9), що на 37,8% нижче за інтактний рівень ( $p = 0,038$ ). Зменшення кількості утвореної сечі свідчить про формування гострої функціональної

Таблиця 1  
Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та канефрону на окремі показники видільної функції нирок у щурів з КЕТ-індукованою нефропатією ( $M \pm m$  (95 % ДІ) або Me [LQ; UQ],  $n=42$ )

| Досліджувані показники, одиниці вимірювання | Умови експерименту            |                                                         |                                                     |                                                                        |                                                                         |                                                                          |
|---------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                                             | I (1) група                   | II (2) група                                            | III (3) група                                       | IV (4) група                                                           | V (5) група                                                             | VI (6) група                                                             |
|                                             | Інтактні щури                 | Контроль (КЕТ)                                          | КЕТ + канефрон                                      | КЕТ + КЕП                                                              | КЕТ + КЕС                                                               | КЕТ + КС-МСК                                                             |
| n                                           | 7                             | 7                                                       | 7                                                   | 7                                                                      | 7                                                                       | 7                                                                        |
| Добовий діурез, мл/1440 хв.                 | 6,4±0,9<br>(95 % ДІ: 4,6-8,6) | 4,0±0,4<br>(95 % ДІ: 3,1-4,9)<br>$p1=0,038$ [37,8%]     | 5,9±0,9<br>(95 % ДІ: 4,1-7,6)<br>$p2=0,08$ [46,4%]  | 6,4±0,9<br>(95 % ДІ: 4,5-7,8)<br>$p2=0,046$ [53,6%]<br>$p3=0,8$ [4,9%] | 5,4±0,8<br>(95 % ДІ: 4,0-6,9)<br>$p2=0,13$ [35,7%]<br>$p3=0,7$ [4,1%]   | 6,9±1,0<br>(95 % ДІ: 4,9-8,8)<br>$p2<0,02$ [71,7%]<br>$p3=0,5$ [17,1%]   |
| Концентрація сечовини в крові, ммоль/л      | 5,6±0,6<br>(95 % ДІ: 4,5-6,7) | 19,3±1,4<br>(95 % ДІ: 16,6-22,0)<br>$p1<0,001$ [242,6%] | 6,7±0,7<br>(95 % ДІ: 5,3-8,2)<br>$p2<0,001$ [65,2%] | 7,1±1,0<br>(95 % ДІ: 5,2-9,1)<br>$p2<0,001$ [63,0%]<br>$p3=0,7$ [6,4%] | 7,4±0,6<br>(95 % ДІ: 5,2-9,1)<br>$p2<0,001$ [61,5%]<br>$p3=0,5$ [10,6%] | 8,3±0,9<br>(95 % ДІ: 6,5-10,0)<br>$p2<0,001$ [57,0%]<br>$p3=0,2$ [23,4%] |
| ШКФ за Besseling P], мкл/хв                 | 900±53<br>(95 % ДІ: 797-1003) | 268±14<br>(95 % ДІ: 241-295)<br>$p1<0,001$ [70,3%]      | 590±60<br>(95 % ДІ: 474-707)<br>$p2<0,001$ [120,4%] | 509±25<br>(95 % ДІ: 460-558)<br>$p2<0,001$ [90,1%]<br>$p3=0,2$ [13,7%] | 513±41<br>(95 % ДІ: 432-594)<br>$p2<0,001$ [91,5%]<br>$p3=0,3$ [13,1%]  | 589±23<br>(95 % ДІ: 544-635)<br>$p2<0,001$ [120,1%]<br>$p3=0,98$ [0,2%]  |

**Примітки.**

1.  $p_1$  – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;
2. [%] – значення розбіжностей показників у відсотках;
3. Індексами <sub>1,2,3</sub> вказано номер групи, з показниками якої проведено зрівняння.

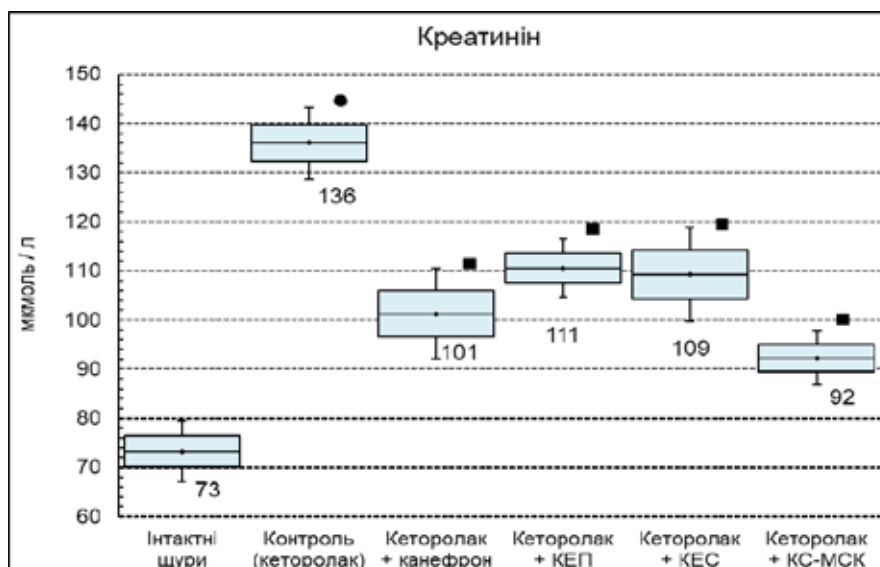
недостатності. Паралельно спостерігалось різке підвищення рівня азотистих метаболітів у крові. Концентрація сечовини сягнула  $19,3 \pm 1,4$  ммоль/л (95%ДІ: 16,6–22,0), що перевищувало інтактні значення на 242,6% ( $p < 0,001$ ). Креатинін (рис. 1) зріс до  $136,0 \pm 3,7$  мкмоль/л (95%ДІ: 128,8–143,2), що було на 85,6% вище від норми ( $p < 0,001$ ).

Одночасно відзначалося майже трикратне зниження ШКФ – до  $268 \pm 14$  мкл/хв (95%ДІ: 241–295), що на 70,3% менше порівняно з інтактними тваринами ( $p < 0,001$ ). Сукупність цих зрушень підтверджує формування вираженої нефропатії токсичного генезу, яка є типовою для тривалого введення КЕТ. Аналіз коригувальної дії канефрону показав часткове відновлення порушених параметрів. Добовий діурез у цій групі становив  $5,9 \pm 0,9$  мл (95%ДІ: 4,1–7,6), що було на 46,4% вище від контролю ( $p = 0,08$ ), проте статистична значущість не досягалася. Концентрація сечовини знизилася до  $6,7 \pm 0,7$  ммоль/л (95%ДІ: 5,3–8,2), що на 65,2% нижче від контрольної групи ( $p < 0,001$ ), демонструючи ефективне усунення азотемії. Креатинін у крові зменшився до  $101,3 \pm 4,7$  мкмоль/л (95%ДІ: 92,1–110,4), що було на 25,5% нижче від контролю ( $p < 0,001$ ), але залишалося вищим від норми. ШКФ у цій групі підвищилася до  $590 \pm 60$  мкл/хв (95%ДІ: 474–707), що означало приріст на 120,4% відносно контролю ( $p < 0,001$ ).

Отже, канефрон виявився ефективним у корекції гіперазотемії та частково відновлював фільтраційну здатність нирок, хоча діурез і креатинін залишалися неповністю нормалізованими.

Поєднання КЕТ із КЕП дало подібні, але дещо слабші результати. Добовий діурез у цій групі становив  $6,4 \pm 0,9$  мл (95%ДІ: 4,5–7,8), що було на 53,6% більше порівняно з контролем ( $p = 0,046$ ) і повністю відновлювалося до рівня інтактних тварин. Концентрація сечовини знизилася до  $7,1 \pm 1,0$  ммоль/л (95%ДІ: 5,2–9,1), що на 63,0% нижче від контролю ( $p < 0,001$ ). Креатинін склав  $110,6 \pm 3,0$  мкмоль/л (95%ДІ: 104,6–116,5), що було на 18,7% нижче від контрольної групи ( $p < 0,001$ ), проте залишалося вище від рівня у тварин без патології. ШКФ у цій групі підвищилася до  $509 \pm 25$  мкл/хв (95%ДІ: 460–558), що на 90,1% перевищувало показники контролю ( $p < 0,001$ ). Хоча за величиною ШКФ КЕП поступався канефрону, його вплив на діурез був навіть більш виразним, що може свідчити про різні механізми нефропротекторної дії.

У групі КЕТ+КЕС відзначалася схожа тенденція. Добовий діурез зріс до  $5,4 \pm 0,8$  мл (95%ДІ: 4,0–6,9), що на 35,7% перевищувало контроль, проте різниця була статистично недостовірною ( $p = 0,13$ ). Сечовина знизилася до  $7,4 \pm 0,6$  ммоль/л (95%ДІ: 5,2–9,1), що на 61,5% нижче від контролю ( $p < 0,001$ ).



**Рис. 1. Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та канефрону на концентрацію креатиніну у крові щурів з КЕТ-індукованою нефропатією**

Примітки.

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95% довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● –  $p < 0,05$  відносно показників інтактних щурів;
5. ■ –  $p < 0,05$  відносно показників щурів з КЕТ-індукованою нефропатією без лікування (контрольна група).

Креатинін у цій групі становив  $109,3 \pm 4,9$  мкмоль/л (95%ДІ: 99,6–118,9), тобто зниження на 19,6% від контролю ( $p < 0,001$ ), що подібне до ефекту КЕП. ШКФ підвищилася до  $513 \pm 41$  мкл/хв (95%ДІ: 432–594), що на 91,5% вище порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ). Отже, КЕС продемонстрував ефективність, співставну з КЕП, із помірним поліпшенням діурезу та достовірним зниженням азотемії.

Найбільш виражений нефропротекторний ефект спостерігався у групі КЕТ+КС-МСК. Добовий діурез у цих щурів зріс до  $6,9 \pm 1,0$  мл (95%ДІ: 4,9–8,8), що було на 71,7% вище за контроль ( $p \leq 0,02$ ) і навіть перевищувало рівень інтактних тварин. Концентрація сечовини у крові становила  $8,3 \pm 0,9$  ммоль/л (95%ДІ: 6,5–10,0), що було на 57,0% нижче за контроль ( $p < 0,001$ ). Креатинін знизився до  $92,3 \pm 2,8$  мкмоль/л (95%ДІ: 86,9–97,7), що на 32,1% нижче за контроль ( $p < 0,001$ ) і близьке до норми. ШКФ досягла  $589 \pm 23$  мкл/хв (95%ДІ: 544–635), що перевищувало контрольні значення на 120,1% ( $p < 0,001$ ) та було практично рівним ефекту канефрону. Це дозволяє вважати КС-МСК найбільш перспективним серед БКБЗ, оскільки він забезпечував найвиразніше відновлення як екскреторної, так і фільтраційної функції нирок.

Отже, узагальнений аналіз показав, що КЕТ викликає глибокі нефротоксичні зміни, які проявляються зменшенням діурезу, різким підвищенням сечовини й креатиніну та зниженням ШКФ. Канефрон частково відновлював усі параметри, підтверджуючи свій нефропротекторний потенціал. КЕП і КЕС демонстрували схожий ефект, значно знижуючи азотемію та помірно поліпшуючи фільтраційні показники. Найбільш ефективним виявився КС-МСК, який забезпечував практично повне відновлення діурезу, значне зниження креатиніну та відновлення ШКФ до значень, близьких до норми.

Отримані нами результати переконливо свідчать, що модель КЕТ-індукованої нефропатії є валідною для відтворення основних патогенетичних механізмів нефротоксичності НПЗП. Після 14 днів введення КЕТ у щурів сформувався типовий синдром гострого медикаментозного ураження нирок, який проявлявся зменшенням діурезу, накопиченням азотистих метаболітів і значним зниженням ШКФ. Ця сукупність ознак відповідає гемодинамічному типу нефропатії, спричиненому пригніченням синтезу простагландинів у нирковій паренхімі, вазоконстрикцією кіркової речовини та погіршенням мікроциркуляції. Таким чином, експериментальна модель достовірно відтворює клінічно релевантний патерн нефротоксичності НПЗП і може бути використана для тестування нових нефропротекторних стратегій.

Референсний препарат канефрон частково коригував порушення, зменшуючи гіперазотемію, креатинінемію та підвищуючи ШКФ. Водночас рівень діурезу не досягав фізіологічних меж, що свідчить про обмеженість його нефропротекторної дії в умовах вираженої токсичної дії КЕТ. Ймовірно, основний механізм корекції з боку канефрону пов'язаний із протизапальним і спазмолітичним впливом фітокомпонентів, які частково нормалізують нирковий кровотік і зменшують оксидативний стрес.

Застосування КЕП забезпечувало відновлення діурезу до інтактного рівня, суттєве зниження азотемії та помірне підвищення ШКФ. Цей ефект свідчить про здатність плацентарного екстракту відновлювати функціональний стан нефронів шляхом зменшення пошкодження епітелію каналців, покращення енергетичного обміну і стабілізації клітинних мембран. Біологічна дія КЕП може бути зумовлена наявністю комплексу пептидів, антиоксидантних ферментів, факторів росту й цитокінів, які модулюють запальну реакцію, стимулюють регенерацію тканини та пригнічують процеси апоптозу. Характерна нормалізація діурезу в цій групі узгоджується з потенційним впливом на транспорт води та електролітів у нефроні, що може бути наслідком покращення регуляції тубулярних процесів.

КЕС виявив подібну спрямованість впливу. Його застосування супроводжувалося зниженням концентрацій сечовини й креатиніну, підвищенням ШКФ та тенденцією до збільшення діурезу. Основою таких ефектів імовірно є імуномодульвальна дія спленогенних пептидів, які здатні зменшувати інтенсивність запальної реакції та регулювати цитокіновий профіль у тканині нирок. Відомо, що КЕС містить низку низькомолекулярних сполук, які сприяють формуванню толерантного фенотипу дендритних клітин і підвищують активність регуляторних Т-лімфоцитів, що зменшує інтерстиціальне запалення та попереджає подальше фіброзування тканини. У межах отриманих даних саме зниження запального компоненту можна розглядати як ключовий фактор нефропротекції при застосуванні КЕС.

Найвищу ефективність у дослідженні продемонструвало КС-МСК. Під його впливом відзначалося практично повне відновлення фільтраційної та екскреторної функції нирок: діурез перевищував інтактні значення, концентрації сечовини й креатиніну наближалися до норми, а ШКФ досягала рівня референсного препарату. Це свідчить про системну дію КС-МСК, що поєднує антиоксидантний, протизапальний, антиапоптичний і ангіопротекторний ефекти. Біоактивні фактори секретому МСК, зокрема позаклітинні везикули, цитокіни та

фактори росту, ймовірно, нормалізують ендотеліальну функцію, покращують мікроциркуляцію та стимулюють репаративні процеси у тубулярному епітелії. Позитивний вплив КС-МСК на ШКФ підтверджує його здатність відновлювати гломерулярну перфузію і регулювати тонус аферентних артеріол, що має вирішальне значення у запобіганні переходу гострого ушкодження в хронічну форму.

Порівняння ефективності засвідчило різні домінуючі напрямки дії БКБЗ. Для КЕП характерним є переважно цитопротекторний і антиоксидантний вплив із відновленням діурезу. Для КЕС – імуномодулювальна дія, спрямована на обмеження тубуло-інтерстиціального запалення. Для КС-МСК – плейотропна регенераторна активність, що поєднує кілька патогенетичних механізмів і забезпечує комплексну нефропротекцію. Така диференціація ефектів має важливе значення для формування майбутніх комбінованих підходів, коли різні типи БКБЗ можуть використовуватись синергічно з метою підсилення нефропротекторного результату.

Усі три засоби сприяли достовірному зниженню азотемії, що вказує на нормалізацію процесів виділення азотистих метаболітів через відновлення функціональної активності нефронів. Підвищення ШКФ і діурезу супроводжувалося тенденцією до стабілізації водно-сольового балансу, що свідчить про покращення тубулярної реабсорбції. Особливістю є те, що жоден із досліджуваних препаратів не викликав ознак гіперфільтрації чи поліурії, що підтверджує фізіологічність механізмів їх дії.

Патофізіологічно отримані ефекти можна пояснити зменшенням оксидативного стресу, стабілізацією ендотелію та покращенням мікроциркуляції. Антиоксидантні компоненти КЕП і КС-МСК можуть гальмувати пероксидне окиснення ліпідів, запобігаючи деструкції мембран нефроцитів і втраті клітинних ферментів. Нормалізація тону судин, ймовірно, відбувається через відновлення синтезу оксиду азоту та зниження рівня ендотеліну. Зменшення цитокін-індукованого запалення в нирковій тканині створює умови для репарації епітеліальних клітин і збереження інтеграції гломерулярного бар'єру. Ці механізми узгоджуються з функціональними результатами, отриманими в експерименті.

З клінічної точки зору дослідження має важливе значення. По-перше, воно підтверджує можливість цілеспрямованої фармакологічної корекції нефротоксичності НПЗП за допомогою безклітинних біологічних засобів. По-друге, воно демонструє потенціал БКБЗ як безпечної альтернативи клітинним технологіям, що не потребують імунологічної сумісності та мають високу стабільність при зберіганні.

По-третє, встановлені закономірності відкривають перспективу клінічного використання КС-МСК у системі профілактики медикаментозно-індукованих уражень нирок, особливо в пацієнтів, які отримують тривалу терапію НПЗП.

Водночас слід зазначити деякі обмеження дослідження. Тривалість експерименту не дозволяє оцінити віддалені наслідки нефропротекції та ризик хронізації процесу. Відсутність морфологічної верифікації не дає можливості зробити висновки про ступінь структурного відновлення ниркової тканини. Крім того, у роботі не вивчалися електролітний баланс, рівень маркерів оксидативного стресу та імунного запалення, що могли б деталізувати механізми дії БКБЗ. Попри це, одержані результати мають високу доказову цінність і підтверджують функціональну активність препаратів.

Таким чином, проведене дослідження узагальнює важливі експериментальні спостереження: КЕТ викликає виражену нефропатію із пригніченням екскреторної та фільтраційної функції нирок, тоді як КЕП, КЕС і КС-МСК мають здатність ефективно відновлювати основні показники функціонального стану нирок. Серед досліджуваних засобів КС-МСК показало найвищу результативність, що дозволяє розглядати його як найбільш перспективний біотерапевтичний агент для подальшого доклінічного й клінічного вивчення. Отримані дані створюють підґрунтя для формування нового напрямку нефропротекції, заснованого на використанні безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів у комплексній профілактиці НПЗП-індукованих нефропатій.

**Висновки.** БКБЗ виявляють виражену нефропротекторну дію, сприяючи нормалізації діурезу, зниженню азотемії та покращенню фільтраційної здатності нирок, при цьому КС-МСК слід вважати найбільш перспективним біотерапевтичним агентом для подальшого вивчення в системі профілактики НПЗП-індукованих нефропатій.

Модель кеторолак-індукованої нефропатії є відтворюваною та валідною. Після 14 днів введення кеторолаку у щурів спостерігалось істотне пригнічення функціональної активності нирок: добовий діурез зменшився на 37,8% ( $p=0,038$ ), рівень сечовини в крові зріс на 242,6% ( $p<0,001$ ), креатиніну – на 85,6% ( $p<0,001$ ), тоді як швидкість клубочкової фільтрації знизилася на 70,3% до  $268\pm14$  мкл/хв ( $p<0,001$ ), що свідчить про розвиток гострої нефропатії токсичного походження.

Застосування канефрону супроводжувалося достовірним поліпшенням показників функціонального стану нирок. Порівняно з контрольною патологією рівень сечовини знизився на 65,2% ( $p<0,001$ ), креатиніну – на 25,5% ( $p<0,001$ ), а швидкість клубоч-



кової фільтрації зросла на 120,4% до  $590 \pm 60$  мкл/хв ( $p < 0,001$ ). Добовий діурез збільшився на 46,4% ( $p = 0,08$ ), що свідчить про тенденцію до відновлення екскреторної функції нирок.

Введення кріоекстрактів плаценти та селезінки, а також кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин сприяло зменшенню нефротоксичності кеторолаку. Під впливом цих біологічних препаратів спостерігалось достовірне зниження рівня сечовини (на 57,0–63,0%,  $p < 0,001$ ), зменшення концентрації креатиніну (на 18,7–32,1%,  $p < 0,001$ ), підвищення швидкості клубочкової фільтрації (на 90,1–120,1%,  $p < 0,001$ ) та збільшення діурезу (на 35,7–71,7%). Найбільш виражений нефропротекторний ефект відзначено при застосуванні

кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин, що забезпечувало практично повне відновлення фільтраційної функції нирок до значень, близьких до норми.

#### Перспективи подальших досліджень.

Доцільно валідувати результати на розширених вибірках із порівнянням доз і режимів введення кожного біологічного засобу, а також різних термінів початку терапії щодо ушкодження. Варто оцінити тривалі наслідки після відміни препаратів, можливі комбіновані підходи та порівняння з іншими нестероїдними протизапальними засобами. Окремим напрямом є доклінічна безпека, фармакокінетика і трансляційна доцільність для ранніх клінічних досліджень.

#### Література:

1. Беспалова І. Г. Пептидний склад та біологічна дія екстрактів кріоконсервованих фрагментів селезінки свиней та шкіри поросят: дис. ... канд. біол. наук: 03.00.19 – Кріобіологія. Харків, 2016. 162 с. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0416U004539/>
2. Гладких Ф. В. Оцінка впливу кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та кріоекстрактів біологічних тканин на прояви цитолітичного синдрому при експериментальному аутоімунному гепатиті. *Одеський медичний журнал*. 2024. № 6(191). С. 45–50. DOI: <http://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-8>
3. Гладких Ф. В. Оцінка рівня простагландину E2, тромбоксану B2 та лейкотрієну B4 у нирках при змодельованому нефриті Хеймана під впливом безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина»*. 2024. Т. 2, № 70. С. 29–34. DOI: <http://doi.org/10.32782/2415-8127.2024.70>
4. Гладких Ф. В. Нестероїдні протизапальні засоби: терапевтичні та небажані ефекти, шляхи їх оптимізації: монографія. Вінниця: Твори, 2022. 216 с. DOI: <http://doi.org/10.46879/2022.1>
5. Гладких Ф. В., Лядова Т. І. Експериментальне вивчення нефропротекторних властивостей кріоекстрактів плаценти та селезінки, а також кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин при аутоімунній мембранозній нефропатії. *Україна. Здоров'я нації*. 2024. № 3(77). С. 106–114. DOI: <http://doi.org/10.32782/2077-6594/2024.3/17>
6. Гладких Ф. В., Лядова Т. І. Стан NO-ергічного гомеостазу при експериментальному аутоімунному гломерулонефриті на тлі застосування безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів. *Нирки*. 2024. Т. 13, № 3. С. 203–212. DOI: <http://doi.org/10.22141/2307-1257.13.3.2024.465>
7. Гріщенко В. І., Морозова Т. Ф., Воротілін О. М. та ін. Приготування та зберігання кріоконсервованої суспензії плаценти для клінічного використання: методичні рекомендації. Харків, 1997. 19 с.
8. Монатко К. В. Експериментальне дослідження нефропротекторної дії ліофільного порошку кавуна: дис. ... канд. фарм. наук: 14.03.05 – Фармакологія. Харків, 2014. 217 с. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0414U004729/>
9. Стефанов О. В. (ред.) Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації. Київ: Авіцена, 2001. 527 с. URL: <https://pubmed.com.ua/xmlui/handle/123456789/77>
10. Чиж М. О., Гальченко С. Є., Гладких Ф. В., Бизов В. В., Рогоза Л. А., Белочкіна І. В., Слета І. В. Безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби: технологія отримання та визначення складу: монографія. Вінниця: Твори, 2024. 264 с. DOI: <http://doi.org/10.46879/2024.1>
11. Чиж М. О., Гальченко С. Є., Гладких Ф. В., Лядова Т. І., Бизов В. В., Рогоза Л. А., Беспалова І. Г., Белочкіна І. В., Слета І. В., Матвеєнко М. С., Кошурба І. В., Глоба В. Ю. Метаболічні, регенеративні та імунологічні властивості водно-сольових екстрактів кріоконсервованих тканин: монографія. Вінниця: Твори, 2025. 296 с. DOI: <http://doi.org/10.46879/2025.5>
12. Шепітько В. І. Структурно-функціональні показники кріоконсервованої печінки і вплив її трансплантації на морфофункціональний стан ряду внутрішніх органів: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.35 – Кріомедицина. Харків, 2004. 326 с. URL: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0504U000610/>
13. Alavi F. K., Zawada E. T., Hoff K. K. Renal hemodynamic effects of chronic ketorolac tromethamine treatment in aged lean and obese Zucker rats. *Clinical Nephrology*. 1995. Vol. 43, No. 5. P. 318–323.
14. American Veterinary Medical Association. AVMA guidelines for the euthanasia of animals: 2020 edition. Schaumburg (IL): AVMA, 2020. 121 p. URL: <https://www.avma.org/sites/default/files/2020-02/Guidelines-on-Euthanasia-2020.pdf>
15. Besseling P. J., Pieters T. T., Nguyen I. T. N. та ін. A plasma creatinine- and urea-based equation to estimate glomerular filtration rate in rats. *American Journal of Physiology – Renal Physiology*. 2021. Vol. 320, No. 3. P. 518–524. DOI: <http://doi.org/10.1152/ajprenal.00656.2020>
16. Choi Y. J., Kim W. R., Kim D. H., Kim J. H., Yoo J. H. Human umbilical cord/placenta mesenchymal stem cell conditioned medium attenuates intestinal fibrosis in vivo and in vitro. *Stem Cell Research & Therapy*. 2024. Vol. 15, No. 1. 69. DOI: <http://doi.org/10.1186/s13287-024-03678-4>

17. Chromy V., Rozkosna K., Sedlaak P. Determination of serum creatinine by Jaffe method and how to calibrate to eliminate matrix interference problems. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2008, Vol. 46, No. 8. P. 1127–1133. DOI: <http://doi.org/10.1515/CCLM.2008.224>
18. Drozdal S., Lechowicz K., Szostak B., Rosik J., Kotfis K., Machoy-Mokrzyńska A., Białecka M., Ciechanowski K., Gawrońska-Szklarz B. Kidney damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs-Myth or truth? Review of selected literature. *Pharmacology Research Perspectives*. 2021. Vol. 9, No. 4. e00817. DOI: <http://doi.org/10.1002/prp2.817>
19. Geurts F., Chaker L., van der Burgh A. C., Cronin-Fenton D., Fenton R. A., Hoorn E. J. Urinary Prostaglandin E2 Excretion and the Risk of Cardiovascular and Kidney Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2024. Vol. 13, No. 4. e032835. DOI: <http://doi.org/10.1161/JAHA.123.032835>
20. Klomjit N., Ungprasert P. Acute kidney injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *European Journal of Internal Medicine*. 2022. Vol. 101. P. 21–28. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.05.003>
21. Kunitsu Y., Hira D., Nakagawa S., Tsuda M., Morita S. Y., Yamamoto Y., Terada T. NSAID-Induced acute kidney injury risk in patients on renin-angiotensin system inhibitors and diuretics: nationwide cohort study. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 2025. Vol. 11, No. 1. 77. DOI: <http://doi.org/10.1186/s40780-025-00485-8>
22. Mathen C. E. Stem cell conditioned media for clinical and cosmetic applications: patent WO2018150440A1. 2018. URL: <https://patents.google.com/patent/WO2018150440A1/>
23. Perazella M. A., Rosner M. H. Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2022. Vol. 17, No. 8. P. 1220–1233. DOI: <http://doi.org/10.2215/CJN.11290821>
24. Quaglia M., Merlotti G., Colombatto A., Bruno S., Stasi A., Franzin R., Castellano G., Grossini E., Fanelli V., Cantaluppi V. Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles as Potential Therapeutic Approach for Acute Kidney Injury. *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. 849891. DOI: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2022.849891>
25. Talke H., Schubert G. E. Enzymatic urea determination in the blood and serum in Warburg optical test. *Klinische Wochenschrift*. 1965. Vol. 41. P. 174–175.
26. Wixler V., Zaytsev I. Z., Boergeling Y., Ludwig S. The anti-inflammatory and tolerogenic potential of small spleen peptides. *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15. 1449657. DOI: <http://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1449657>
27. Yan F., Robert M., Li Y. Statistical methods and common problems in medical or biomedical science research. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. 2017. Vol. 9, No. 5. P. 157–163.
28. Zhang X., Wang N., Huang Y., Li Y., Li G., Lin Y., Atala A. J., Hou J., Zhao W. Extracellular vesicles from three-dimensional culture of human placental mesenchymal stem cells ameliorated renal ischemia/reperfusion injury. *International Journal of Artificial Organs*. 2022. Vol. 45, No. 2. P. 181–192. DOI: <http://doi.org/10.1177/0391398820986809>

Дата надходження статті: 29.10.2025

Дата прийняття статті: 25.11.2025

Опубліковано: 29.12.2025