

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ПОТЕРЯ УСТОЙЧИВОСТИ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ К ПОВРЕЖДЕНИЯМ: РОЛЬ СНИЖЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ПОЧКИ ПРИ СТАРЕНИИ

DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-127-133

УДК: 576.7, 57.054

Буян М.И.¹, Андрианова Н.В.², Плотников Е.Ю.²

¹ Факультет биоинженерии и биоинформатики, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

² НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Резюме

В процессе старения многие органы претерпевают негативные изменения, ухудшающие их функционирование и способность к регенерации. В частности, почки с возрастом становятся более уязвимыми к острому повреждению, и повышается вероятность его перехода в хроническую болезнь почек. Во многом это может быть обусловлено снижением количества резидентных прогениторных клеток почки. В данном обзоре рассмотрены возрастные изменения, происходящие в почках на гистологическом и молекулярном уровнях, в том числе связанные с клеточным циклом, функционированием митохондрий, окислительным стрессом и хроническим воспалением. В данном обзоре описаны имеющиеся исследования резидентных стволовых клеток почек, их ниши, морфология, возможные маркеры, а также динамика их количества в процессе старения организма. На основе молекулярных и клеточных механизмов рассматриваются причины возрастного снижения регенеративного потенциала почек.

Ключевые слова: почка; резидентные прогениторные клетки; ниша стволовых клеток; митохондрии; старение.

Для цитирования: Буян М.И., Андрианова Н.В., Плотников Е.Ю. Возрастные изменения и потеря устойчивости почечной ткани к повреждениям: роль снижения количества прогениторных клеток почки при старении. *Проблемы геронауки*. 2023; 3: 127–133. DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-127-133

AGE-RELATED CHANGES IN KIDNEY AND LOSS OF RESISTANCE TO DAMAGE: THE ROLE OF THE DECREASE IN THE NUMBER OF KIDNEY PROGENITOR CELLS DURING AGING

Buyan M.I.¹, Andrianova N.V.², Plotnikov E.Y.²

¹ Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

² A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Abstract

Many organs undergo negative changes during aging that affect their functions and ability to regenerate. In particular, the kidneys become more susceptible to acute injury and are more likely to develop chronic kidney disease with age. One of the reasons for this may be a decrease in the number of kidney resident progenitor cells. This review addresses age-related changes that occur in the kidneys at the histological and molecular levels, including those related to the cell cycle, mitochondrial function, oxidative stress, and chronic inflammation. This review describes the available studies on resident kidney stem cells, their niches, morphology, possible markers, and the dynamics of their numbers during the aging process. The reasons for the age-related decline in renal regenerative potential are considered based on molecular and cellular mechanisms.

Keywords: kidney; resident progenitor cells; progenitor cell niche; mitochondria; aging.

For citation: Buyan M.I., Andrianova N.V., Plotnikov E.Y. Age-Related Changes in Kidney and Loss of Resistance to Damage: The Role of the Decrease in the Number of Kidney Progenitor Cells during Aging. *Problems of Geroscience*. 2023; 3: 127–133. DOI: 10.37586/2949-4745-3-2023-127-133

ВВЕДЕНИЕ

Старение негативно влияет на многие функции организма, что в итоге приводит к необратимым последствиям для здоровья и снижению качества жизни пожилых людей. Почки, как и многие другие органы, в процессе старения подвергаются физиологическим изменениям, ухудшающим их ключевые функции. Одно из последствий подобных изменений — увеличение вероятности острого почечного повреждения (ОПП) и риска его перехода в хроническую болезнь почек (ХБП) [1].

Возможной причиной снижения с возрастом устойчивости почечной ткани к повреждению может быть уменьшение количества резидентных прогениторных клеток. Такая динамика количества резидентных прогениторных клеток при старении была ранее показана для ряда органов, включая скелетные мышцы, головной мозг и кишечник [2–4]. Последние годы идет активное изучение резидентных прогениторных клеток почек, их характеристик, специфических маркеров, а также динамики их количества с возрастом.

ВЛИЯНИЕ СТАРЕНИЯ НА ФУНКЦИЮ И РЕГЕНЕРАЦИЮ ПОЧКИ

1. Изменения, наблюдаемые в почке при старении

С возрастом в почках происходят физиологические изменения, затрагивающие и ухудшающие многие важные функции органа. На структурном уровне нормальное старение почки обусловлено потерей нефронов: как клубочков, так и канальцев, что снижает

общую массу почки [5]. К тому же старение почки характеризуется гломерулосклерозом и тубулоинтерстициальным фиброзом, которые являются компенсаторными механизмами в случае потери функциональных единиц органа. В совокупности такие изменения в почке называют нефросклерозом и выявляют с помощью морфометрических измерений на гистологических препаратах [6]. Подобные структурные изменения зачастую не влияют на функцию почки на физиологическом уровне. Так, например, при нефросклерозе не всегда наблюдается уменьшение скорости клубочковой фильтрации или увеличение креатинина в крови [7]. Однако такие изменения вносят вклад в развитие уязвимости стареющей почки к повреждению.

ОПП представляет собой резкое, но потенциально обратимое снижение функции почек, в основе которого в большинстве случаев лежит нарушение работы или гибель эпителия почечных канальцев. ОПП является одной из наиболее частых патологий пожилых пациентов [1]. К тому же у пожилых людей ОПП с большей вероятностью переходит в ХБП, которая требует если не пересадки здорового органа, то замещающей терапии в виде диализа. Предполагается, что это происходит в том числе потому, что почка из-за сниженного регенеративного потенциала не успевает устранить последствия острого повреждения, что приводит в итоге к развитию хронической функциональной недостаточности органа [1].

На уязвимость стареющей почки к ОПП влияет множество факторов, среди которых отмечают изменение экспрессии факторов роста, хроническую выработку маркеров почечного повреждения, воспаление,

нарушение ангиогенеза, потерю функциональных единиц почки и приобретение эпителиоцитами канальцев сенесцентного фенотипа, а также усиление профибротических процессов [1]. Во многом из-за описанных ниже патологических процессов в стареющей почке при повреждении происходит не восстановление, а рубцевание поврежденной ткани за счет фиброза. Поэтому стареющая почка более чувствительна к нефротоксическим воздействиям по сравнению с молодым органом [8].

2. Снижение пролиферации клеток

С возрастом клетки почки перестают активно делиться и выводятся из клеточного цикла в апоптоз. На это влияет как укорочение теломер, так и накопленные клеткой за жизнь различные повреждения [9]. Также большой вклад вносят сбои в системе регулирования клеточного цикла. В частности, экспрессия ингибитора циклин-зависимой киназы 4/6 (CDK4/6) P16INK4A, блокирующего клеточный цикл, повышается в эпителиальных и интерстициальных клетках стареющей почки. Было показано, что подавление экспрессии P16INK4A приводило к активации пролиферации и улучшению регенерации после ОПП у старых крыс [10]. Также показано, что арест клеточного цикла клеток эпителия почечных канальцев в G2/M фазе приводит к запуску экспрессии клетками профибротических цитокинов, что негативно влияет на репарационную способность органа после ОПП [11]. В совокупности это приводит к тому, что клетки эпителия почечных канальцев приобретают сенесцентный фенотип. В данном состоянии клетки находятся в перманентном аресте клеточного цикла, а также характеризуются аномальным секреторным фенотипом, который мешает работе окружающих их клеток [12].

Кроме того, с возрастом клетки эпителия почечных канальцев теряют способность к нормальной экспрессии различных факторов роста. Так, в почке у стареющих организмов снижается экспрессия факторов, способствующих ангиогенезу и пролиферации клеток, среди которых фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF) и инсулиноподобный фактор роста (IGF-1) [13]. Вместе с этим в стареющем организме значительно увеличивается экспрессия TGF- β 1 — профибротического фактора роста, что в итоге приводит к развитию фиброза на месте повреждения [14]. Дисбаланс в экспрессии факторов роста ведет к развитию тяжелого тубулоинтерстициального фиброза и антиангиогенного микроокружения, что в результате снижает функцию почки [15].

3. Развитие окислительного стресса

Более того, вероятность развития спонтанного окислительного стресса в почке значительно возрастает с возрастом [16]. Окислительный стресс является следствием потери баланса между образованием свободных радикалов и их своевременной утилизацией антиоксидантной системой клеток. Свободные радикалы, такие как АФК, формируются при нормальном

физиологическом состоянии, а не только в патологии, и активно нейтрализуются антиоксидантной системой защиты клетки [17]. К тому же в зависимости от концентрации АФК могут выступать в качестве вторичных посредников в некоторых сигнальных каскадах клетки [18].

Почка является органом, который потребляет большое количество кислорода. АФК играют не последнюю роль в регуляции работы почки, что влечет за собой большую уязвимость почечной ткани к разбалансировке редокс-системы и в итоге к окислительному стрессу [19]. Образование избыточного количества АФК может происходить как в корковой, так и в мозговой зоне почки и приводить к различным патологическим процессам — от нарушений кровяного давления из-за дисрегуляции реабсорбции натрия и удержания воды до развития воспаления и последующего фиброза почечной ткани [20]. Поэтому изменение количества АФК является одним из маркеров развития ОПП как у молодых, так и у пожилых пациентов [21].

Так, повреждения, накапливающиеся в митохондриях, приводят к выработке АФК в клетке, накопление которых вызывает дисфункцию митохондрий и индукцию цитохром с-опосредованного апоптоза. В частности, в стареющей почке на базальном уровне было выявлено повышенное содержание в цитозоле цитохрома с и каспазы 3/9, которые являются активаторами апоптоза. После вызванного ишемией ОПП уровень каспазы 3/9 был еще более высоким (по сравнению с базальным уровнем) в клетках канальцев старых мышей [22–24]. В целом ухудшения в биоэнергетических процессах клетки описываются для различных тканей и органов стареющих организмов. В частности, ранее было показано, что с возрастом происходит падение мембранного потенциала митохондрий и увеличение утечки протонов [25].

4. Хроническое воспаление

Дисрегуляция в работе иммунной системы в стареющей почке приводит к развитию хронического воспаления на месте повреждения, что затрудняет полную регенерацию органа [12, 26]. Считается, что это играет одну из ключевых ролей в переходе ОПП в ХБП, так как маркеры хронического воспаления были найдены у значительной доли пожилых пациентов с ХБП [27]. Также провоспалительные цитокины могут ингибировать деление эпителиоцитов, что усугубляет повреждение функциональных единиц почки [6]. К тому же провоспалительные цитокины могут индуцировать фиброз, мешая дальнейшей реституции органа и в итоге приводя почку к хроническому патологическому состоянию [6].

НИШИ РЕЗИДЕНТНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК В ПОЧКЕ

Термин «резидентные прогениторные клетки» применяется ко всем олигопотентным прогениторным

клеткам и означает, что данные клетки в результате активации могут сформировать терминально дифференцированные клетки ткани лишь определенного органа [28]. Резидентные стволовые клетки обычно находятся в особом микроокружении, которое принято называть нишами. Ниши обеспечивают сохранность стволовых клеток в спящем состоянии и регулируют их деятельность при необходимости активации, преимущественно при помощи паракринной регуляции [29]. Чаще всего именно клетки, образующие нишу, передают прогениторным клеткам сигнал об активации деления при наличии повреждения и необходимости начала регенеративных процессов [29]. Поэтому повреждение ниши, например в процессе старения, отрицательно влияет на сохранность пула прогениторных клеток, что в итоге негативно сказывается на регенеративной способности органов [29].

В почке имеются, предположительно, две ниши резидентных прогениторных клеток — почечный сосочек и S3-сегмент канальца [30]. В ряде исследований предполагается, что именно почечный сосочек является основной нишей резидентных прогениторных клеток почки [31, 32]. Ниши резидентных прогениторных клеток в других органах имеют некоторые общие черты, в частности гипоксическое микроокружение [33]. Этот факт является хорошим аргументом в пользу того, что именно почечный сосочек является нишей резидентных прогениторных клеток почки, так как зона почечного сосочка является гипоксичной [34]. Помимо этого, в почечном сосочке находится большое количество клеток с замедленным клеточным циклом [35], которые также положительно окрашиваются на некоторые маркеры прогениторных клеток, таких как гликозилированные CD133 в почке человека или нестин в почке грызунов [32, 36]. Кроме того, клетки, положительно окрашивающиеся на маркеры резидентных прогениторных клеток почки, обнаруживаются рассеянными и по S3 сегменту канальца [37–39].

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК ПОЧКИ

Описано, что клетки, предположительно являющиеся резидентными прогениторными клетками почки, имеют яркие морфологические особенности, в частности высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение и отсутствие щеточной каемки (щеточная каемка — признак терминально дифференцированных клеток эпителия почечных канальцев), а также отличаются малым количеством митохондрий [37]. Кроме того, ряд исследований направлено на выявление специфических маркеров резидентных прогениторных клеток почки, которые могут отличаться у человека и грызунов [37, 40–42].

Важным вопросом является функциональная активность прогениторных клеток почек. В целом митохондрии в прогениторных клетках играют важную роль в регуляции жизнедеятельности, включая не только обеспечение энергетических потребностей:

так, митохондрии участвуют в регуляции дифференцировки или, наоборот, сохранении клеток в состоянии покоя [43]. К тому же основным процессом энергетического метаболизма прогениторных клеток является гликолиз [44], поэтому морфология митохондрий в прогениторных клетках может отличаться от морфологии в терминально дифференцированных клетках, и ее изменение может свидетельствовать о начале дифференцировки [45].

Однако с возрастом могут происходить изменения, приводящие к нарушению работы митохондрий в прогениторных клетках [46]. Так, накопление мутаций в митохондриальной ДНК приводит к сбою в системе обновления пула, а также мешает правильной дифференцировке прогениторных клеток [47]. Также повреждения митохондрий в прогениторных клетках приводят к увеличению выработки активных форм кислорода, что в итоге может вести к гибели прогениторных клеток [46].

Тем не менее до сих пор не существует единого мнения касательно того, отличается ли мембранный потенциал митохондрий в прогениторных клетках от мембранного потенциала в дифференцированных клетках. Единичные работы показывают, что гемопоэтические стволовые клетки имеют повышенный трансмембранный митохондриальный потенциал по сравнению с дифференцированными клетками [48]. Такое различие в трансмембранном потенциале у некоторых прогениторных клеток используется для их сортировки от терминально дифференцированных клеток [49]. Также ранее было выявлено, что мембранный потенциал митохондрий фибробластов значительно ниже, чем в эмбриональных стволовых клетках и в индуцированных плюрипотентных стволовых клетках, полученных из фибробластов [50]. Это может говорить о том, что по мере дифференцировки в прогениторных клетках снижается мембранный потенциал.

Кроме того, для прогениторных клеток некоторых органов показана тенденция к увеличению уровня окислительного стресса в процессе старения [51], что также является косвенной характеристикой функционирования митохондрий. Не исключено, что для резидентных прогениторных клеток почки это тоже может быть характерно, тем более что почка имеет уникальное кислородное микроокружение.

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА КОЛИЧЕСТВА РЕЗИДЕНТНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК В ДРУГИХ ОРГАНАХ

В отличие от почек, динамика с возрастом резидентных прогениторных клеток была изучена для многих органов. В частности, резидентные стволовые клетки скелетных мышц, или сателлитные клетки, обновляют изношенные мышечные волокна и поддерживают их нормальную работу. Сателлитные клетки несут специфичные для них маркеры прогениторности (Pax7, Myf5), а также удерживают BrdU-метку [2].

При нормальном (не патологическом) состоянии скелетных мышц большинство сателлитных клеток находится в спящем состоянии [52]. Однако в ответ на повреждение большая часть из пула сателлитных клеток активируется и начинает пролиферировать, образуя новые мышечные волокна. По окончании процесса регенерации мышечной ткани сателлитные клетки переходят обратно в спящее состояние [53]. Показано, что с возрастом у сателлитных клеток сильно снижается способность к регенерации мышечных волокон [54]. Причиной этого являются приобретение клетками сенесцентного фенотипа, неправильная работа системы, отвечающей за регуляцию клеточного цикла, а также в целом истощение пула резидентных прогениторных клеток скелетных мышц [55]. В совокупности эти разрушающие факторы оказывают большой вклад в развитие распространенного старческого заболевания — саркопении, которая проявляется уменьшением общей скелетной мышечной массы [56, 57].

Нейрональные стволовые клетки (НСК), расположенные в мозге в специальных нишах с особым микроокружением, также теряют способность к самовозобновлению пула и, как следствие, формированию новых нейронов с возрастом. Это может быть ассоциировано с нехваткой активирующих НСК сигналов извне, что может объясняться изменением микроокружения в их нише [3], вследствие чего НСК теряют способность к пролиферации и регенерации тканей мозга. Более того, нарушения самообновления пула НСК приводят к резкому снижению регенеративного потенциала нервной ткани [58]. Такие изменения в итоге приводят к развитию различных старческих нейродегенеративных заболеваний [3, 59].

Стволовые клетки сердца (СКС) играют важную роль в обновлении тканей сердца и поддержании нормальной работы органа. Однако было показано, что СКС, выделенные из сердца стареющего организма, имеют более низкую пролиферативную активность. К тому же они плохо возобновляли собственный пул в сердце, а также хуже дифференцировались в кардиомиоциты [60]. В результате серьезные нарушения в регенерации и обновлении тканей сердца у пожилых людей приводят к сердечной недостаточности и некоторым другим возрастным болезням сердца [61].

Процессы старения также негативно влияют на состояние желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), повышая как риски развития различных заболеваний, так и в целом ухудшая общую функцию органа [4]. Разрушающие возрастные изменения в том числе связывают с ухудшением регенерации ЖКТ за счет резидентных стволовых клеток кишечника (СКК). На снижение регенеративной способности СКК влияют как изменение их собственной морфологии, так и разрушающие процессы в организации архитектуры их ниш [62]. Примечательно, что, в отличие от некоторых других соматических прогениторных клеток, у СКК именно качественные изменения обуславливают снижение их пролиферативной и регенерационной

способности, тогда как их количество незначительно изменяется с возрастом [63].

ДИНАМИКА КОЛИЧЕСТВА РЕЗИДЕНТНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ КЛЕТОК В ПОЧКЕ

Относительно почки на данный момент существует не так много данных, описывающих динамику резидентных прогениторных клеток при старении [64]. Ранее было показано, что у крыс с возрастом уменьшается количество клеток, удерживающих метку BrdU [65].

Более того, было показано, что с возрастом происходит снижение количества резидентных прогениторных клеток почки, несущих определенный маркер стволовых клеток — нестин [66]. Нестин — белок промежуточных филаментов, экспрессируется в клетках-предшественниках нейронов и олигодендроцитов, развивающихся скелетных и сердечных миоцитах, в мезонефросе и эндотелиальных клетках развивающихся сосудов, поэтому считается маркером прогениторных клеток [67]. В отношении почек ранее было показано, что прогениторные CD133-положительные клетки человека коэкспрессируют нестин [42], а также такие клетки локализуются в основном в предположительной нише резидентных прогениторных клеток почки — в почечном сосочке [32].

Так, при использовании трансгенных мышей, несущих под промотором нестина репортерный ген GFP, было показано, что количество нестин-положительных клеток в почках с возрастом падает [66]. Также было показано снижение количества ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) в почках от старых мышей. Действительно, скорость пролиферации первичной культуры эпителия почечных канальцев (ЭПК) от молодых мышей, притом что изначально количество нестин-положительных клеток в ней было больше, была значительно выше, чем от старой. Помимо этого, культуры ЭПК от молодых мышей оказались более устойчивыми к нефротоксическим воздействиям. Так, выживаемость клеток культур ЭПК от молодых мышей после инкубации с нефротоксическим веществом цисплатином была выше, как и скорость восстановления после кислородно-глюкозной депривации [66].

Как было сказано выше, трансмембранный митохондриальный потенциал также является одним из важнейших маркеров старения. В культуре ЭПК от молодых мышей трансмембранный митохондриальный потенциал был выше, чем в культуре от старых. Более того, падение трансмембранного потенциала митохондрий наблюдалось как в нестин-положительных, так и в нестин-отрицательных клетках в культуре ЭПК от старой мыши [66].

Снижение трансмембранного митохондриального потенциала может приводить к увеличению уровня окислительного стресса [68, 69]. Выявление активных форм кислорода с помощью специфической флуоресцентной краски показало, что в культурах ЭПК

от старых мышей конститутивный уровень окислительного стресса значительно выше, чем в культурах от молодых мышей [66].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возрастные изменения негативно сказываются на функционировании многих органов, и почки не являются исключением (рис. 1). Одним из наиболее негативных процессов старения, приводящих к снижению регенеративного потенциала, является истощение пула резидентных прогениторных клеток. Долгое время в отношении почек динамика резидентных

прогениторных клеток с возрастом не была охарактеризована, в отличие от многих других органов. Однако недавние результаты показывают, что резкое уменьшение количества резидентных прогениторных клеток почки действительно может объяснять возрастное снижение регенеративной способности почечной ткани и наблюдаемое падение устойчивости к повреждающим воздействиям.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Источники финансирования. Работа поддержана Российским научным фондом (грант 21-75-30009).

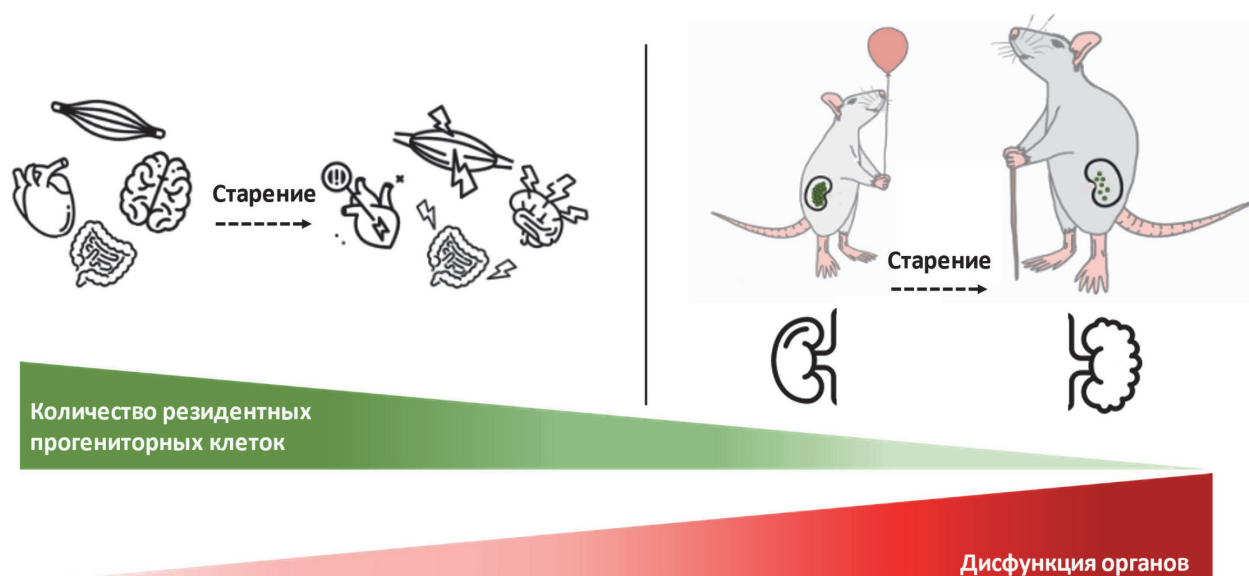


Рисунок 1 — Влияние снижения количества прогениторных клеток почек при старении на уязвимость органов к действию повреждающих факторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferenbach D.A., Bonventre J.V. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD // *Nat. Rev. Nephrol.* 2015. Vol. 11, № 5. P. 264–276.
2. Gros J. et al. A common somitic origin for embryonic muscle progenitors and satellite cells // *Nature*. 2005. Vol. 435, № 7044. P. 954–958.
3. Apple D.M., Solano-Fonseca R., Kokovay E. Neurogenesis in the aging brain // *Biochem. Pharmacol.* 2017. Vol. 141. P. 77–85.
4. Jasper H. Intestinal Stem Cell Aging: Origins and Interventions // *Annu. Rev. Physiol.* 2020. Vol. 82. P. 203–226.
5. Nyengaard J.R., Bendtsen T.F. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man // *Anat. Rec.* 1992. Vol. 232, № 2. P. 194–201.
6. Rule A.D. et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults // *Ann. Intern. Med.* 2010. Vol. 152, № 9. P. 561–567.
7. Rule A.D., Cornell L.D., Poggio E.D. Senile nephrosclerosis—does it explain the decline in glomerular filtration rate with aging? // *Nephron Physiol.* 2011. Vol. 119 Suppl 1. P. 6–11.
8. Wang X., Bonventre J.V., Parrish A.R. The aging kidney: increased susceptibility to nephrotoxicity // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Vol. 15, № 9. P. 15358–15376.
9. Yang H., Fogo A.B. Cell senescence in the aging kidney // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 21, № 9. P. 1436–1439.
10. Braun H. et al. Cellular senescence limits regenerative capacity and allograft survival // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012. Vol. 23, № 9. P. 1467–1473.
11. Yang L. et al. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury // *Nat. Med.* 2010. Vol. 16, № 5. P. 535–543, 1p following 143.
12. van Deursen J.M. The role of senescent cells in ageing // *Nature*. 2014. Vol. 509, № 7501. P. 439–446.
13. Kang D.H. et al. Impaired angiogenesis in the aging kidney: vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 in renal disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2001. Vol. 37, № 3. P. 601–611.
14. Ruiz-Torres M.P. et al. Age-related increase in expression of TGF-beta1 in the rat kidney: relationship to morphologic changes // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998. Vol. 9, № 5. P. 782–791.
15. Thakar C.V. et al. Identification of thrombospondin 1 (TSP-1) as a novel mediator of cell injury in kidney ischemia // *J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 115, № 12. P. 3451–3459.
16. Liguori I. et al. Oxidative stress, aging, and diseases // *Clin. Interv. Aging*. 2018. Vol. 13. P. 757–772.
17. Locatelli F. et al. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18, № 7. P. 1272–1280.
18. Birben E. et al. Oxidative stress and antioxidant defense // *World Allergy Organ. J.* 2012. Vol. 5, № 1. P. 9–19.
19. Himmelfarb J. Relevance of oxidative pathways in the pathophysiology of chronic kidney disease // *Cardiol. Clin.* 2005. Vol. 23, № 3. P. 319–330.
20. Nistala R., Whaley-Connell A., Sowers J.R. Redox control of renal function and hypertension // *Antioxid. Redox Signal.* 2008. Vol. 10, № 12. P. 2047–2089.
21. Tbahriti H.F. et al. Effect of different stages of chronic kidney disease and renal replacement therapies on oxidant-antioxidant balance in uremic patients // *Biochem. Res. Int.* 2013. Vol. 2013. P. 358985.
22. Jankauskas S.S. et al. The age-associated loss of ischemic preconditioning in the kidney is accompanied by mitochondrial dysfunction, increased protein acetylation and decreased autophagy // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 44430.

23. Choksi K.B. et al. Age-related increases in oxidatively damaged proteins of mouse kidney mitochondrial electron transport chain complexes // *Free Radic. Biol. Med.* 2007. Vol. 43, № 10. P. 1423–1438.
24. Qiao X. et al. Mitochondrial pathway is responsible for aging-related increase of tubular cell apoptosis in renal ischemia/reperfusion injury // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2005. Vol. 60, № 7. P. 830–839.
25. Serviddio G. et al. Bioenergetics in aging: mitochondrial proton leak in aging rat liver, kidney and heart // *Redox Rep.* 2007. Vol. 12, № 1. P. 91–95.
26. Ferrucci L., Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty // *Nat. Rev. Cardiol.* 2018. Vol. 15, № 9. P. 505–522.
27. Shlipak M.G. et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency // *Circulation.* 2003. Vol. 107, № 1. P. 87–92.
28. Kolios G., Moodley Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine // *Respiration.* 2013. Vol. 85, № 1. P. 3–10.
29. Ferraro F., Celso C.L., Scadden D. Adult stem cells and their niches // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010. Vol. 695. P. 155–168.
30. Andrianova N.V. et al. Kidney Cells Regeneration: Dedifferentiation of Tubular Epithelium, Resident Stem Cells and Possible Niches for Renal Progenitors // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, № 24.
31. Oliver J.A. et al. The renal papilla is a niche for adult kidney stem cells // *J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 114, № 6. P. 795–804.
32. Patschan D. et al. Normal distribution and medullary-to-cortical shift of Nestin-expressing cells in acute renal ischemia // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71, № 8. P. 744–754.
33. Mohyeldin A., Garzón-Muvdi T., Quiñones-Hinojosa A. Oxygen in stem cell biology: a critical component of the stem cell niche // *Cell Stem Cell.* 2010. Vol. 7, № 2. P. 150–161.
34. Pannabecker T.L., Layton A.T. Targeted delivery of solutes and oxygen in the renal medulla: role of microvessel architecture // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2014. Vol. 307, № 6. P. F649–F655.
35. Huling J., Yoo J.J. Comparing adult renal stem cell identification, characterization and applications // *J. Biomed. Sci.* 2017. Vol. 24, № 1. P. 32.
36. Grange C. et al. Protective effect and localization by optical imaging of human renal CD133+ progenitor cells in an acute kidney injury model // *Physiol Rep.* 2014. Vol. 2, № 5. P. e12009.
37. Smeets B. et al. Proximal tubular cells contain a phenotypically distinct, scattered cell population involved in tubular regeneration // *J. Pathol.* 2013. Vol. 229, № 5. P. 645–659.
38. Gupta S. et al. Isolation and characterization of kidney-derived stem cells // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17, № 11. P. 3028–3040.
39. Kitamura S., Sakurai H., Makino H. Single adult kidney stem/progenitor cells reconstitute three-dimensional nephron structures in vitro // *Stem Cells.* 2015. Vol. 33, № 3. P. 774–784.
40. Abedin M.J. et al. Identification and characterization of Sall1-expressing cells present in the adult mouse kidney // *Nephron Exp. Nephrol.* 2011. Vol. 119, № 4. P. e75–e82.
41. Lazzeri E. et al. Endocycle-related tubular cell hypertrophy and progenitor proliferation recover renal function after acute kidney injury // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9, № 1. P. 1344.
42. Ward H.H. et al. Adult human CD133/1(+) kidney cells isolated from papilla integrate into developing kidney tubules // *Biochim. Biophys. Acta.* 2011. Vol. 1812, № 10. P. 1344–1357.
43. Folmes C.D.L. et al. Metabolic plasticity in stem cell homeostasis and differentiation // *Cell Stem Cell.* 2012. Vol. 11, № 5. P. 596–606.
44. Takubo K. et al. Regulation of glycolysis by Pdk functions as a metabolic checkpoint for cell cycle quiescence in hematopoietic stem cells // *Cell Stem Cell.* 2013. Vol. 12, № 1. P. 49–61.
45. Piccoli C. et al. Characterization of mitochondrial and extra-mitochondrial oxygen consuming reactions in human hematopoietic stem cells. Novel evidence of the occurrence of NAD(P)H oxidase activity // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280, № 28. P. 26467–26476.
46. Sahin E., Depinho R.A. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing // *Nature.* 2010. Vol. 464, № 7288. P. 520–528.
47. Ahlqvist K.J. et al. Somatic progenitor cell vulnerability to mitochondrial DNA mutagenesis underlies progeroid phenotypes in Polg mutator mice // *Cell Metab.* 2012. Vol. 15, № 1. P. 100–109.
48. Morganti C. et al. Electron transport chain complex II sustains high mitochondrial membrane potential in hematopoietic stem and progenitor cells // *Stem Cell Res.* 2019. Vol. 40. P. 101573.
49. Sukumar M. et al. Mitochondrial Membrane Potential Identifies Cells with Enhanced Stemness for Cellular Therapy // *Cell Metab.* 2016. Vol. 23, № 1. P. 63–76.
50. Prigione A. et al. Mitochondrial-associated cell death mechanisms are reset to an embryonic-like state in aged donor-derived iPS cells harboring chromosomal aberrations // *PLoS One.* 2011. Vol. 6, № 11. P. e27352.
51. Ito K. et al. Regulation of oxidative stress by ATM is required for self-renewal of haematopoietic stem cells // *Nature.* 2004. Vol. 431, № 7011. P. 997–1002.
52. García-Prat L. et al. FoxO maintains a genuine muscle stem-cell quiescent state until geriatric age // *Nat. Cell Biol.* 2020. Vol. 22, № 11. P. 1307–1318.
53. Yin H., Price F., Rudnicki M.A. Satellite cells and the muscle stem cell niche // *Physiol. Rev.* 2013. Vol. 93, № 1. P. 23–67.
54. García-Prat L., Muñoz-Cánoves P. Aging, metabolism and stem cells: Spotlight on muscle stem cells // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017. Vol. 445. P. 109–117.
55. Sousa-Victor P. et al. Geriatric muscle stem cells switch reversible quiescence into senescence // *Nature.* 2014. Vol. 506, № 7488. P. 316–321.
56. Hwang A.B., Brack A.S. Muscle Stem Cells and Aging // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2018. Vol. 126. P. 299–322.
57. Yamakawa H. et al. Stem Cell Aging in Skeletal Muscle Regeneration and Disease // *International Journal of Molecular Sciences.* 2020. Vol. 21, № 5. P. 1830.
58. Katsimpardi L., Lledo P.-M. Regulation of neurogenesis in the adult and aging brain // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2018. Vol. 53. P. 131–138.
59. Isaev N.K., Stelmashook E.V., Genrikhs E.E. Neurogenesis and brain aging // *Rev. Neurosci.* 2019. Vol. 30, № 6. P. 573–580.
60. Lewis-McDougall F.C. et al. Aged-senescent cells contribute to impaired heart regeneration // *Aging Cell.* 2019. Vol. 18, № 3. P. e12931.
61. Cianflone E. et al. Targeting Cardiac Stem Cell Senescence to Treat Cardiac Aging and Disease // *Cells.* 2020. Vol. 9, № 6.
62. Kozar S. et al. Continuous clonal labeling reveals small numbers of functional stem cells in intestinal crypts and adenomas // *Cell Stem Cell.* 2013. Vol. 13, № 5. P. 626–633.
63. Nalapareddy K. et al. Canonical Wnt Signaling Ameliorates Aging of Intestinal Stem Cells // *Cell Rep.* 2017. Vol. 18, № 11. P. 2608–2621.
64. Schmitt R., Cantley L.G. The impact of aging on kidney repair // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008. Vol. 294, № 6. P. F1265–F1272.
65. Miya M. et al. Age-related decline in label-retaining tubular cells: implication for reduced regenerative capacity after injury in the aging kidney // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2012. Vol. 302, № 6. P. F694–F702.
66. Buyan M.I. et al. Age-Associated Loss in Renal Nestin-Positive Progenitor Cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, № 19.
67. Wiese C. et al. Nestin expression—a property of multi-lineage progenitor cells? // *Cell. Mol. Life Sci.* 2004. Vol. 61, № 19–20. P. 2510–2522.
68. López-Otín C. et al. The hallmarks of aging // *Cell.* 2013. Vol. 153, № 6. P. 1194–1217.
69. Jankauskas S.S. et al. Aged kidney: can we protect it? Autophagy, mitochondria and mechanisms of ischemic preconditioning // *Cell Cycle.* 2018. Vol. 17, № 11. P. 1291–1309.