

DOI: 10.15825/1995-1191-2024-4-46-60

ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧКИ

С.В. Попов, Р.Г. Гусейнов, К.В. Сивак, В.В. Перепелица, А. Бештеев, Т.А. Леявина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»

Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Работа посвящена обзору обсуждаемых и предлагаемых в современной литературе способов коррекции ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП) почек при операциях и трансплантации. Рассмотрены патофизиологические механизмы ИРП и широкий спектр предлагаемых методов уменьшения степени выраженности повреждения. Применение в комбинации таких методов, как сочетание ишемического, фармакологического пре- и посткондиционирования, продолжают разрабатываться. Отмечен высокий интерес авторов к иммунологическим и биологическим (стволовые клетки) методам коррекции как к перспективному направлению для уменьшения степени выраженности ИРП.

Ключевые слова: ишемически-реперфузионное поражение почек, ИРП почек, антиоксиданты, методы коррекции ИРП.

PERIOPERATIVE PROPHYLAXIS OF RENAL ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY

S.V. Popov, R.G. Guseinov, K.V. Sivak, V.V. Perepelitsa, A. Beshtoev, T.A. Lelyavina

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

This paper reviews the strategies for correcting ischemia-reperfusion injury (IRI) in kidneys during surgeries and transplantation, discussed and proposed in the current literature. The pathophysiological mechanisms of IRI and a wide range of proposed methods for reducing the severity of injury are considered. The use of such techniques as the combination of ischemic, pharmacological pre- and postconditioning is still being studied. It was observed that researchers were very interested in immunological and biological (stem cell) therapeutic strategies as a potential avenue to lessen the severity of IRI.

Keywords: renal ischemia-reperfusion injury, renal IRI, antioxidants, IRI therapeutic strategies.

В настоящее время ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) является актуальной проблемой, широко обсуждаемой в самых разных областях медицины в контексте трансплантации органов и при различных хирургических и сосудистых вмешательствах. Терапевтические подходы к коррекции ИРП различаются в зависимости от поврежденного органа.

В данной работе фокусом нашего внимания явилось ИРП почек, развивающееся при хирургических операциях на почке и при трансплантации, возможные методы и способы уменьшения повреждения почечной ткани на фоне развития ИРП при указанных вмешательствах.

Цель работы – обзор предлагаемых и разрабатываемых способов коррекции степени выраженности ИРП при операциях на почке и трансплантации почки, обсуждаемых в современной литературе.

Прежде чем перейти к методам коррекции, их обоснованности и этапов использования, необходимо рассмотреть механизм ИРП с учетом современных данных.

Механизм развития. Ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП) – это повреждение тканей, вызванное прекращением или истощением кровотока (кровопотерей, ишемией), за которой следует реперфузия, во время которой высвобождается большое количество различных медиаторов, ведущих к клеточной, и в конечном счете к органной дисфункции.

Для корреспонденции: Леявина Татьяна Александровна. Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Тел. (81) 908-90-18. E-mail: tatianalelyavina@mail.ru

Corresponding author: Tatiana Lelyavina. Address: 2, Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation. Phone: (81) 908-90-18. E-mail: tatianalelyavina@mail.ru

В период реперфузии процесс повреждения протекает более интенсивно, чем в период ишемии. Ишемия лишает ткани метаболических запасов и кислорода, что приводит к накоплению метаболических отходов. Отсутствие поступления кислорода сопровождается истощением запасов энергии, аденозинтрифосфата (АТФ) и гликогена в ишемизированной ткани. Натриево-калиевые (Na^+/K^+) насосы, которые поддерживают градиент электролитов через клеточную мембрану, зависят от энергии. Истощение запасов энергии в результате ишемии нарушает работу Na^+/K^+ -насосов, градиент ионов клеточной мембраны перестает поддерживаться. Ионы натрия перемещаются из внеклеточного пространства в клетки, тогда как ионы калия перемещаются из внутриклеточного пространства во внеклеточную среду. Метаболическая активность в тканях переключается с аэробных путей на анаэробные, вызывая накопление лактата и внутриклеточный ацидоз. Создается порочный круг с прогрессирующим снижением эффективности энергетического аппарата клеток [1, 2].

Пониженный внутриклеточный pH дополнительно ингибирует гликолиз. Повышенная внутриклеточная концентрация натрия вызывает вторичное повышение концентрации внутриклеточного кальция в цитозоле. Кальций также высвобождается из митохондрий через митохондриальные $\text{Na}^+/\text{H}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменные насосы. В дополнение к увеличению притока Ca^{2+} обратный захват Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум снижается в результате подавленной активности Ca^{2+} -насоса саркоплазматического ретикула. Повышенная внутриклеточная концентрация ионов кальция связывает и активирует регуляторный белок кальмодулин, который затем активирует Ca^{2+} -кальмодулин-зависимые протеинкиназы, фосфолипазу A_2 , протеазы и вызывает дегрануляцию везикул, тем самым высвобождая провоспалительные хемокины и цитокины, такие как интерлейкин-8, фактор фон Виллебранда, р-селектин и др. [3]. Внутриклеточный ацидоз нарушает градиент ионов водорода через мембрану митохондрий, и выработка АТФ прекращается. Увеличение активных форм кислорода (АФК) в митохондрии в условиях повышенного внутриклеточного Ca^{2+} и повышение уровня неорганического фосфата из-за ускоренного распада АТФ [4] влияют на состояние каналов проницаемости митохондриальной мембраны (МРТР). Но во время ишемической фазы низкий внутриклеточный pH ингибирует открытие МРТР [3].

Дефосфорилирование АМФ-активированной протеинкиназы усугубляет острое повреждение почек, вызванное ИПП, из-за митохондриальной дисфункции [5], также происходит сбой митохондриальной регуляции гомеостаза железа [6].

В настоящее время эти процессы называют теорией ишемического повреждения стерильных

тканей, когда ишемия приводит к высвобождению эндогенных молекул, называемых молекулярными структурами, связанными с повреждением (DAMP), таких как аденозинтрифосфат (АТФ), кальций, мочевая кислота и ДНК. Затем клетки врожденной иммунной системы распознают эти молекулярные сигналы, и их активация индуцирует каскад событий: высвобождение цитокинов для хемотаксиса, мечение поврежденных клеток (опсонизация) и прямое уничтожение клеток. Подобные нарушения активируют систему комплемента, провоцируют хемотаксис и гибель клеток (путем образования терминального комплекса; C5b-9) [7].

Реперфузия ишемизированной ткани запускает ряд локальных и системных патофизиологических процессов, кульминацией которых является гибель клеток в результате некроза, апоптоза и аутофагии. Некроз является неконтролируемым явлением и связан с состоянием воспаления [8], тогда как апоптоз — это регулируемая и запрограммированная гибель клеток без воспаления. Апоптоз как форма запрограммированной гибели клеток достигается внутриклеточными изменениями, связанными с реперфузией после ишемии, и включает в себя повышенную выработку АТФ (АТР) и связывание внутриклеточного Ca^{2+} в митохондриях с помощью $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -антител при возвращении к нормальному внутриклеточному pH. Свободные радикалы кислорода, образующиеся во время ишемии и при реперфузии, являются ключевыми для открытия МРТР. Во время ишемической фазы МРТР закрыты из-за низкого внутриклеточного уровня pH. Коррекция ацидоза при реперфузии позволяет открыть МРТР и приводит к гибели клеток путем митоптоза [9, 10]. Открытие пор МРТР приводит к повышению проницаемости внешней мембраны митохондрий и высвобождению проапоптотических белков (таких как цитохром C). Есть данные, свидетельствующие о том, что митофагия, опосредованная BNIP3, играет критическую роль в «контроле качества» митохондрий и выживаемости клеток во время ИПП [11]. Потеря цитохрома C из митохондриальной мембраны запускает порочный круг снижения аэробного клеточного дыхания и увеличения АФК и, следовательно, повышенной активности апоптоза.

Митохондрии содержат Mn-супероксиддисмутазу (Mn-SOD), глутатион и глутатионпероксидазу, тиоредоксин-2 и глутаредоксин, которые нейтрализуют АФК и помогают восстанавливать клетку, но эти системы значительно перегружены во время ишемии и реперфузии. Выработка АФК митохондриального происхождения также стимулирует секрецию эпителиальными клетками внеклеточных везикул, содержащих РНК, липиды и белки, что позволяет предположить, что эти везикулы участвуют в патогенезе процесса [12]. Пространственное транскриптомное

секвенирование выявило механизмы, приводящие к инфильтрации ткани иммунными клетками [13].

Параллельно ишемическое повреждение эндотелиальных клеток ингибирует выработку NO, эндотелий-зависимого фактора гиперполяризации и простациклина, возрастает риск микротромбирования. Свободные радикалы кислородного происхождения, образующиеся при реперфузии, могут дополнительно повреждать эндотелий сосудов. Например, супероксид непосредственно реагирует с NO, приводя к потере физиологической активности NO и образованию пероксинитрита, мощного цитотоксического свободного радикала [14].

Сообщается об идентифицированной OGG1 (8-оксогуаниновой ДНК-гликозилазы) как ключевом факторе, опосредующем индуцированной гипоксией и реоксигенацией апоптоз *in vitro* и повреждение почечной ткани в модели ИРП почек. Фермент известен своими функциями в эксцизионной репарации ядерной и митохондриальной ДНК, индуцируемой во время ИРП. Есть мнение, что OGG1, по-видимому, является новой клинической мишенью с терапевтическим потенциалом [15, 16].

Показано, что метилаза мРНК N6-метиладенозина METTL14 способствует развитию ИРП почек посредством подавления YAP1. Открытие пути METTL14-YAP1 открывает важную новую перспективу для понимания ИРП и также способствует выявлению новых терапевтических стратегий и мишеней [17].

В дополнение к вышесказанному о патогенезе ИРП есть данные об экспрессии TRPM7 при ишемически-реперфузионном повреждении почек, о чем ранее не сообщалось, а были только данные о роли TRPM7 в развитии ИРП других органов [18]. Исследованы некоторые сигнальные пути, приводящие к усилению или ослаблению регуляции нескольких генов, таких как микроРНК (miRNAs), которые могут влиять на выраженность ИРП. Следовательно, уровни микроРНК могут быть использованы в качестве биомаркера для ранней диагностики ИРП или предположительно в качестве терапевтических агентов в клинической ситуации в будущем [19].

Сообщается о роли AMP-активируемой протеинкиназы (АМРК) в развитии ИРП и рассматриваются возможные механизмы воздействия [20], указана роль ренин-ангиотензиновой системы в ИРП [21].

Меры, используемые в трансплантологии и при операциях на почках, не подразумевающих трансплантацию, отличаются. При трансплантации первое серьезное повреждение аллотрансплантата происходит уже у донора органа. В частности, развитие окислительного стресса, опосредованного АФК, в условиях смерти мозга (BD) является существенным, что показано как на экспериментальных моделях, так и на органах умерших доноров. Считается, что

условия BD способствуют развитию иммуностимулирующих дендритных клеток как потенциальных источников эмиссии DAMP у умершего донора органов. DAMPs активируют врожденную иммунную систему умерших доноров органов (особенно после тяжелой травмы), что приводит к развитию острого системного аутоиммунного синдрома. DAMPs, высвобождаемые из поврежденных клеток трансплантата, активируют клетки врожденного иммунитета, что приводит к секреции цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF) I типа, интерфероны, хемокины, интерлейкин (IL)-1 и IL-6.1. Нейтрофилы являются основными клетками, которые опосредуют закупорку микрососудов и локальную деструкцию тканей при ИРП [7].

В результате некроптоз, пироптоз и ферроптоз были описаны в многочисленных моделях постишемического реперфузионного повреждения, включая условия трансплантации. В частности, роль некроптоза и ферроптоза все чаще исследуется в контексте трансплантации органов [2, 22, 23]. Утверждается, что ферроптоз является первой стадией ИРП, а некроз клеток и воспаление являются последующими стадиями, уступающими ферроптозу [24]. После трансплантации донорских органов индуцированное реперфузией окислительное повреждение, связанное с выделением DAMPs, повторно запускает воспалительную реакцию («бустерный эффект»). Митоглитазон улучшает состояние при ИРП почек путем ингибирования ферроптоза, воздействуя на mitoNEET-регулируемый ферроптоз, что также рассматривается как мишень для терапевтического воздействия [25].

С целью уменьшения последствий ИРП при трансплантации изучены различные стратегии реанимации донора и перфузии трансплантата. У людей профилактика ишемически-реперфузионного повреждения является предметом исследований в отношении кондиционирования донора, добавок молекул в консервирующие растворы, методов реперфузии трансплантата и выбора компонентов, вводимых реципиенту [26]. Есть исследования, посвященные различным температурам консервации при трансплантации почки и фармакологическим добавкам с сероводородом к растворам для консервации почек, с целью определения оптимальной температуры консервации для улучшения функции почечного трансплантата и выживаемости реципиента [27].

Потенциальные подходы к предотвращению резкого увеличения накопления свободных радикалов, образующихся из кислорода, во время хранения органов и реперфузии включают добавление к раствору для консервации фармакологического ингибитора ксантиноксидазы, такого как аллопуринол, и добавление антиоксидантных нейтрализаторов свободных радикалов, таких как восстановленный глутатион,

маннит, супероксиддисмутаза, десферриоксамин и 21-аминостероиды [28]. Считается, что предварительная обработка почечных трансплантатов и других пригодных для трансплантации органов H_2S смягчает ИРП.

Как упоминалось выше, одним из факторов патогенеза является накопление внутриклеточного Ca^{2+} во время ИРП. Потенциальные подходы к предотвращению перегрузки Ca^{2+} во время реперфузии включают снижение концентрации Ca^{2+} в консервирующей жидкости, добавление в консервирующую жидкость Mg^{2+} , который конкурирует с Ca^{2+} за обменники и насосы Ca^{2+} , и добавление препаратов, которые ингибируют приток Ca^{2+} . К ним относятся блокаторы Ca^{2+} каналов и ингибиторы Na-H-обмена, хотя имеются сообщения о неэффективности использования веропамила в эксперименте с целью уменьшения ИРП почек [29].

GM-CSF-индуцированная передача сигналов MCP-1/CCR2 играет важную роль в перекрестном реагировании между поврежденными клетками канальцев и инфильтрирующими иммунными клетками и миофибробластами, способствует устойчивому воспалению и повреждению канальцев с прогрессирующим интерстициальным фиброзом на поздних стадиях ИРП [30].

Было показано, что ингибитор гипергликемии eIF5A GC7 (N1-гуанил-1,7-диаминогептан) защищает от ишемических повреждений. Лечение GC7 защищает почки от повреждений, вызванных BD, во время ведения донора и впоследствии, по-видимому, способствует антиоксидантной защите и гомеостазу митохондрий; эти защитные эффекты сопровождаются лучшим результатом трансплантации [31, 32].

Добавление агонистов сигма-1 рецептора (S1R) в консервирующий раствор улучшает функцию трансплантата и уменьшает структурные повреждения, тем самым улучшая отдаленные результаты. Агонисты S1R уменьшают повреждение трансплантата при хранении в холодильнике, поэтому количество пригодных для трансплантации донорских органов может быть увеличено [33]. Количественная оценка ишемических поражений канальцев в биоптатах почек доноров после сердечной смерти является полезным инструментом для прогнозирования функции почек после трансплантации и достоверным параметром для оценки качества трансплантата [34].

Таким образом, глубокое понимание механизма ИРП и улучшение или обращение вспять его последствий являются важными вопросами, которые необходимо решать клинически. В то же время справедливо будет отметить, что патогенез ИРП на данный момент изучен значительно лучше, чем методы его коррекции [35].

В настоящее время методы, способствующие уменьшению ИРП, подразделяют на фармакологи-

ческие и нефармакологические. К нефармакологическим методам относится ишемическое прекондиционирование и ишемическое посткондиционирование. Ишемическое прекондиционирование (ИПК) – это метод, с помощью которого орган-мишень подвергается кратковременному ишемическому периоду с последующей реперфузией перед последующим длительным ишемическим инсультом, чтобы уменьшить степень повреждения [1]. В клинических и экспериментальных исследованиях сообщалось, что ишемическое прекондиционирование является достаточно эффективным планом для уменьшения повреждения органов, в частности печени [36]. Хотя защитный механизм ИПК до конца не выяснен, он может замедлять скорость истощения АТФ во время ишемии и последующих эпизодов ишемии. Кроме того, ИПК усиливает аутофагию и уменьшает повреждение клеток и митохондриальную дисфункцию при повреждении. Также предложено так называемое предишемическое промывание почечной артерии с целью уменьшения остаточного количества циркулирующих лейкоцитов на повреждение почек и воспаление (эксперимент на крысах) [37]. *Ишемическое посткондиционирование* (ИПостК) состоит из нескольких кратких последовательных предварительных реперфузий, каждая из которых разделяется коротким временем окклюзии, за которым следует длительная реперфузия. Благотворное воздействие ИПостК было задокументировано в экспериментальных исследованиях [38] и подтверждено в клинических исследованиях на людях в области сердца [39]. Патолофизиологическая основа метода описана еще в 1989 г. отечественным автором М.В. Биленко, который указал, что перфузия почки кровью (после периода ишемии), вдвое обедненной кислородом и обогащенной антиоксидантами, может значительно снизить тяжесть реперфузионных повреждений в органе [40]. В отличие от предварительной подготовки донора, которая не всегда выполнима, посткондиционирование трансплантата у реципиента представляется более привлекательным, поскольку его можно применять из-за факторов риска, связанных с донором, и может оказаться полезным в сложных случаях, требующих длительных периодов ишемии [41]. ИПостК также может быть включено в сложные случаи без трансплантации, требующие длительных периодов ишемии.

К нефармакологическим методам также может быть отнесен метод специально разработанного электрического поля, которое эффективно задерживает истощение АТФ во время ишемии и сохраняет активность Na/K-насоса, тем самым уменьшая повреждение почек примерно на 45% (уровень креатинина в плазме $1,17 \pm 0,04$ и $1,97 \pm 0,06$ мг/дл в группах, обработанных электрическим полем и не обработанных соответственно). В работе авторами

указывается, что функции аллотрансплантата увеличилась более чем на 50% по сравнению с контролем [42]. Есть исследования, показавшие успех фармакологического preconditionирования и postconditionирования метформином для уменьшения ишемического реперфузионного повреждения в изолированной модели нормотермической машинной перфузии почек крысы и свиньи *ex vivo*. Указано, что метформин может оказывать ренопротективное действие перед трансплантацией почки, уменьшая ишемически-реперфузионное повреждение [43].

Фармакологические меры, используемые в настоящее время, отличаются большим разнообразием. Если несколько десятилетий назад внимание было приковано преимущественно к антигипоксантам, то сейчас (наряду с антигипоксантами) все более широко рассматриваются меры иммунологического, ферментативного и биологического воздействия. Тем не менее зачастую имеются лишь косвенные или экспериментальные свидетельства того, что тяжесть ИРП может быть уменьшена за счет фармакопротекции органа до изъятия, при консервации, а также в раннем послеоперационном периоде [35].

Ряд медикаментозных средств обладает способностью ограничивать или полностью блокировать образование АФК. К таковым относят мочевины, церулоплазмин и никотиновую кислоту, маннитол, триметазидина дигидрохлорид (Триметазидин) и полигидроксифенилентиосульфат натрия (Гипоксен), мелатонин.

Есть также группа препаратов, получившая название сквенджи – «ловушки» или «перехватчики» свободных радикалов. Механизм их антиоксидантного действия заключается в нейтрализации липидных радикалов, радикалов липоперекисей и гидроперекисей липидов, что обрывает цепочку образования ПОЛ. К ним относятся токоферолы, производные оксипиридинов – этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол), метилэтилпиридинол (Эмоксипин), ионол, флавоноиды, глутатион, ацетилцистеин и метионин, производные янтарной, фумаровой и других органических кислот, убихиноны, селениты, ретинолы и каротиноиды. Разработаны также рекомбинантные препараты, применяемые отечественными авторами, инактивирующие АФК или усиливающие эндогенный биосинтез ингибиторов ПОЛ [44].

Витамины используются как способ снижения ИРП десятилетиями. Но и в настоящее время сохраняется интерес к дальнейшему исследованию механизмов и возможного потенциала их использования. Обычно речь идет о двух основных видах: водорастворимых (гидрофильных), как аскорбиновая кислота (витамин С), или жирорастворимых (гидрофобных), как β -каротин и α -токоферол (витамин Е). Гидрофильные антиоксиданты вступают в реакцию с окислителями плазмы крови и цитозоля клеток, тогда как гидрофоб-

ные антиоксиданты защищают клеточные мембраны от перекисного окисления липидов [45]. Показано позитивное влияние куркумина, обладающего выраженными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [46].

Мелатонин является мощным антиоксидантом, вырабатываемым шишковидной железой. Мелатонин и его метаболиты высокоэффективны при различных расстройствах, связанных с воспалением и окислительным стрессом [47]. Мелатонин не только нейтрализует активные формы азота (АФА) и активные формы кислорода (АФК), но и стимулирует несколько антиоксидантных ферментов, таких как СОД, ГР и ГПО, тем самым стабилизируя клеточные мембраны [36]. Поскольку мелатонин вырабатывается эндогенно и обладает низким профилем токсичности, обычно он хорошо переносится [48, 49]. Есть исследование, свидетельствующее о потенциальном терапевтическом эффекте мелатонином [49] и комбинированной терапии мелатонином, мезенхимальными стволовыми клетками и их экзосомами для минимизации ишемически-реперфузионного повреждения почек у крыс [48].

Прогноз ИРП может быть улучшен путем ингибирования экспрессии эндогенных цитокинов таким препаратом, как севофлуран (галогенсодержащий анестетик третьего поколения, оказывает действие на продолжительность нервно-мышечной блокады, вызванной недеполяризующими миорелаксантами). В группе предварительной обработки севофлураном концентрация TNF-альфа, IL-8 и IL-6 была значительно снижена. Сообщалось, что севофлуран значительно снижает ИРП за счет различных физиологических процессов, таких как уменьшение количества свободных радикалов кислорода, ингибирование воспалительных реакций, уменьшение внутриклеточной перегрузки кальцием [50]. Есть данные, что севофлуран участвует в защите почек крыс от ИРП путем снижения экспрессии TRPM7 [15].

Анестетики помогают избежать повышения концентрации внеклеточного глутамата и ослабить активацию возбуждающих глутаматергических рецепторов, которые усиливают окислительный стресс, связанный с ишемическим повреждением. На крысах получен положительный эффект при использовании кетамина [51].

Использование медицинских газов для терапии окислительного стресса – это развивающаяся возможность. Медицинские газы могут вводиться непосредственно пациентам путем ингаляции с использованием назальной канюли, аппарата искусственной вентиляции легких и маски для лица. Ишемическое реперфузионное повреждение лечили несколькими терапевтическими газами, включая водород (H_2), сероводород (H_2S), NO и монооксид углерода (CO). Сообщалось о терапевтических эффектах H_2S на мо-

делях ИПР у грызунов, показано, что H_2S может вызывать обратимую гипотермию и состояние, подобное анабиозу. Воздействие сероводорода на цитохром с-оксидазу и функции митохондрий может объяснить некоторые из его антиоксидантных эффектов; его влияние на экспрессию генов может быть связано с воздействием на ядерный фактор- γ B (nuclear factor- γ B – NF- γ B) и внеклеточные сигнально-регулируемые киназные пути [52].

В экспериментах на крысах показано, что применение эводиамина значительно уменьшало повреждение почек, вызванное ишемией и реперфузией, благодаря его антиоксидантным, противовоспалительным и антиапоптотическим свойствам [53].

Щелочная фосфатаза (ЩФ) – это фермент, который потенциально может ослабить ИПР [54]. В двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом, одноцентровом пилотном исследовании была проведена оценка безопасности и осуществимости введения ЩФ при трансплантации почки от живого донора. Пациенты в группе лечения получали 1000 МЕ Брескапа (бычья щелочная фосфатаза – bRESCAP (bovine RESCue Alkaline Phosphatase, test substance name: bovine intestinal alkaline phosphatase/bIAP, EC 3.1.3.1). Авторы заключили, что применение препарата bRESCAP при трансплантации почки осуществимо, не вызывает опасений по поводу безопасности и может ослабить воспаление, опосредованное ИПР. До этого исследования препарат не тестировался в условиях трансплантации почки. Планируется дальнейшее исследование препарата [55].

Ингибирование киназы пируватдегидрогеназы-4 улучшает состояние почек при ишемии-реперфузии за счет уменьшения накопления сукцината во время ишемии и сохранения функции митохондрий во время реперфузии [56]. Подавление активности рецепторной киназы 4, связанной с G-белком, защищает от ишемически-реперфузионного повреждения почек [57].

Ингибитор NFAT 11R-VIVIT уменьшает фиброз почек мышей после ИПР. Исследовался ренопротекторный эффект 11R-VIVIT, пептидного ингибитора NFAT, на фиброз почек при переходе к ХБП после ИПР и лежащие в его основе механизмы. Авторы считают, что ингибирование NFAT2 может быть многообещающей новой терапевтической стратегией для предотвращения фиброза почек после ИПР [58].

В эксперименте на мышах идентифицирован фукозилированный лиганд, связанный с повреждением при ишемии, инициирующий активацию компонента и острое повреждение почек. Результаты, свидетельствующие о терапевтическом эффекте сверхфизиологических уровней l-фукозы в корковом веществе почек в сочетании с эффектом *in vitro* на связывающие клетки свойства CL-11, дают основания для дальнейших исследований [59].

Есть сообщение о положительном влиянии пропифола при ИПР (точный механизм действия неизвестен) [60].

Получен положительный эффект APP-103, это сополимер на основе полиоксилата, который содержит ванилиловый спирт (VA), включенный в основу гидрофобного полимера, сохраняя высокую чувствительность и специфичность к H_2O_2 . В работе показано, что APP-103 безопасен и что он эффективно улучшает функцию почек после ИПР и выживаемость после трансплантации почки [61].

Показано, что простаглицлин, или PGI₂, является продуктом PGI-синтазы (PGIS), производный PGI₂, и может защитить почку от острого повреждения, вызванного ишемией и реперфузией, а PGIS/PGI₂ является потенциальной мишенью вмешательства при ОПР [62].

Описан защитный эффект N-(п-амилциннамоил) антралиновой кислоты, ингибитора фермента фосфолипазы A₂ и потенциального блокатора рецепторов меластатина-2 против ишемически-реперфузионного повреждения почек [63]. Семаглутид оказывал ренопротекторное действие посредством модуляции воспалительной реакции и окислительного пути, воздействуя на сигнальный путь PI3K/АКТ [64]. Дисульфиды улучшают состояние при остром повреждении почек, вызванном ИПР, подавляя пути каспазы-11-GSDMD. Дисульфиды блокировали повышающую регуляцию неклассических, но не всех классических белков пути пироптоза (NLRP3 и ASC). Предполагается, что дисульфиды могут уменьшать пироптоз путем ингибирования пути каспазы-11-GSDMD [65]. Показаны защитные эффекты ингибирования никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы (NADPH), оксидазы (NOX)1 против ишемически-реперфузионного повреждения почек [66]. Холекальциферол как клинический препарат обладает потенциалом для защиты функции почек при ИПР за счет снижения продукции АФК, активации NF- κ B и пироптоза, опосредованного GSDMD [67].

Предложено использование золото-платиновых наночастиц (AuPt NPS) с золотым ядром, имеющим рыхлую и разветвленную внешнюю платиновую оболочку, обладающую превосходной способностью поглощать АФК, для лечения ИПР почек [68]. Митоглитазон улучшает состояние при ишемии/реперфузионном повреждении почек путем ингибирования ферроптоза [25, 69]. Модуляция передачи сигналов NF- β B посредством экзосомальной доставки может быть использована в качестве нового терапевтического метода при остром повреждении почек, вызванном ишемией-реперфузией [70].

Некоторые данные свидетельствуют о защитной роли женских половых гормонов, в то время как другие подчеркивают пагубное влияние мужских гормонов при ишемически-реперфузионном повреж-

дении почек [71]. Показан положительный эффект эстрадиола и уменьшение повреждений в процессе ИРП в эксперименте у крыс [72] и защитное действие эстрадиола [73].

Мультипотентные взрослые клетки-предшественники (МАРС®) обладают мощными иммуномодулирующими свойствами, которые могут свести к минимуму повреждение при ишемии и реперфузии [74]. Это первая зарегистрированная серия клеточной терапии, успешно проведенная непосредственно в почках донора человека в виде изолированной перфузионной платформы *ex vivo*. Почка, обработанная клетками МАРС, демонстрировали улучшение клинически значимых параметров и снижение уровня повреждений и провоспалительных биомаркеров. Этот эффект может быть опосредован изменениями циркулирующих цитокинов или секретируемыми растворимыми противовоспалительными медиаторами. Работа потенциально может представлять собой смену парадигмы, предоставляя интересную возможность непосредственно обрабатывать органы перед трансплантацией, чтобы свести к минимуму ИРП [75].

Представляет интерес работа, описывающая переносимые технологии, такие как трехмерные почечные органоиды, почка на чипе. Обзор содержит информацию для создания моделей для изучения острых почечных патологий, ассоциированных с ИРП [76, 77].

Есть исследование, выявившее два различных кластера ИРП на основе DE-NRGs и разработавшее надежные методы прогнозирования DGF и выживаемости трансплантата, которые могут служить рекомендациями для ранней профилактики и индивидуального лечения различных послеоперационных осложнений после трансплантации почки [78].

Силами отечественных авторов также идет активный поиск методов решения проблемы ИРП. В последние годы А.С. Нетребенко представлено несколько работ, исследующих влияние различных субстанций на степень выраженности ИРП почек, например, инфликсимаба [79–81], показавшего эффективность в эксперименте, в частности, разработаны модели ИРП почек, показано положительное влияние на уровень ИРП почек таких препаратов, как инфликсимаб, комбинации пептида, имитирующего альфа-спираль эритропоэтина бета [81–83]. В эксперименте показана эффективность использования карбамилированного дарбэпоэтина как способа профилактики ИРП почек [84] и аргиназы II [85]. В качестве постишемического фармакологического кондиционирования предлагается Ацизол (цинка бисвинилимидазола дигидрат), который является антигипоксантом, созданным на основе цинксодержащей соли винилимидазола, и способен стабилизировать работу ферментов. В эксперименте препарат показал хороший эффект при использовании с первого дня

после операции [86]. Р.Г. Гончаровым с соавт. разработана генно-инженерная конструкция, кодирующая фермент PSH. В эксперименте на мышках показано, что введение рекомбинантного химерного фермента антиоксиданта PSH за 15 мин до ишемии способно уменьшать степень ИРП почек (фармакологическое ИПК) [87, 88]. Р.Г. Гончаровым с соавт. предложена для внутривенного введения с целью коррекции осложнений после ишемически-реперфузионного поражения почек новая конструкция рекомбинантного белка TAT-Prx2 (модифицированный пероксиредоксин 2 человека), использование которого приводило в эксперименте к повышению устойчивости клеток к ишемически-реперфузионному поражению [89]. Позднее была показана и эффективность препарата при ИРП печени [90].

Научный и практический интерес представляют работы отечественных авторов, посвященные изучению механизмов и профилактике ИРП различных органов. Большое количество работ К.А. Попова посвящено глубокому разностороннему анализу механизмов развития и методов коррекции ИРП печени [91–100]. Есть работы и других авторов, посвященные методам коррекции ИРП печени [101–105]. Ряд работ отечественных авторов посвящен проблемам ИРП миокарда [106–113]. В рамках настоящего обзора не представляется возможным рассмотреть эти работы в деталях, но необходимо отметить их наличие, как подтверждающее широкий интерес к проблемам ИРП. Перспективно полезной в плане прогнозирования ИРП является модель биобанка, позволяющего проводить крупномасштабные исследования [114].

На основании проведенного анализа широкого спектра различных исследований, касающихся проблем коррекции ИРП, можно сказать, что в настоящее время идет активный разнонаправленный и патофизиологически обоснованный поиск эффективных средств для коррекции повреждений почечной ткани на фоне ИРП. Такие методы, как сочетание ишемического пре- и посткондиционирования, фармакологического с механическим пре- и постишемическим прекондиционированием, продолжают разрабатываться. Некоторые представленные фармакологические агенты (в том числе принципиально новые по структуре, механизмам действия и производству) представляют значительный интерес и намечают перспективы дальнейшей разработки проблемы. Работа будет продолжена до тех пор, пока не будет разработан стандартный протокол ишемического кондиционирования, специфичный для конкретной ситуации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Naito H, Nojima T, Fujisaki N, Tsukahara K, Yamamoto H, Yamada T et al. Therapeutic strategies for ischemia reperfusion injury in emergency medicine. Review Article. *Acute Med Surg*. 2020; 7 (1): e501.
- Granata S, Votrico V, Spadaccino F, Catalano V, Netti GS, Ranieri E et al. Oxidative stress and ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: focus on ferroptosis, mitophagy and new antioxidants. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Apr 12; 11 (4): 769.
- Nieuwenhuijs-Moeke GJ, Pischke SE, Berger SP, Sanders JSF, Pol RA, Struys MMRF et al. Ischemia and reperfusion injury in kidney transplantation: relevant mechanisms in injury and repair. *J Clin Med*. 2020; 9 (1): 253. doi: 10.3390/jcm9010253.
- Giraud S, Thuillier R, Cau J, Hauet T. In vitro/ex vivo Models for the Study of Ischemia Reperfusion Injury during Kidney Perfusion. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 31; 21 (21): 8156. doi: 10.3390/ijms21218156. PMID: 33142791; PMCID: PMC7662866.
- Ma H, Guo X, Cui S, Wu Y, Zhang Y, Shen X et al. De-phosphorylation of AMP-activated protein kinase exacerbates ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury via mitochondrial dysfunction. *Kidney Int*. 2022 Feb; 101 (2): 315–330. doi: 10.1016/j.kint.2021.10.028. Epub 2021 Nov 11. PMID: 34774556.
- Qi Y, Hu M, Wang Z, Shang W. Mitochondrial iron regulation as an emerging target in ischemia/reperfusion injury during kidney transplantation. *Biochem Pharmacol*. 2023 Sep; 215: 115725. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115725. Epub 2023 Jul 29. PMID: 37524207.
- Johnson RJ, Floege J, Tonelli M. Comprehensive Clinical Nephrology. Seventh Edition. Elsevier, 2024. 1309 p.
- Pefanis A, Bongoni AK, McRae JL, Salvaris EJ, Fisicaro N, Murphy JM et al. Dynamics of necroptosis in kidney ischemia-reperfusion injury. *Front Immunol*. 2023 Nov 2; 14: 1251452. doi: 10.3389/fimmu.2023.1251452. PMID: 38022500; PMCID: PMC10652410.
- Anzell AR, Maizy R, Przyklenk K, Sanderson TH. Mitochondrial quality control and disease: Insights into ischemia-reperfusion injury. *Mol Neurobiol*. 2018; 55: 2547–64.
- Livingston MJ, Wang J, Zhou J, Wu G, Ganley IG, Hill JA et al. Clearance of damaged mitochondria via mitophagy is important to the protective effect of ischemic preconditioning in kidneys. *Autophagy*. 2019; 15 (12): 2142–2162.
- Onishi M, Yamano K, Sato M, Matsuda N, Okamoto K. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy. *EMBO J*. 2021; 40 (3): e104705.
- Norgård MO, Senningsen P. Acute Kidney Injury by Ischemia/Reperfusion and Extracellular Vesicles. *Int J Mol Sci*. 2023 Oct 18; 24 (20): 15312. doi: 10.3390/ijms242015312. PMID: 37894994; PMCID: PMC10607034.
- Melo Ferreira R, Sabo AR, Winfree S, Collins KS, Janosevic D, Gulbranson CJ et al. Integration of spatial and single-cell transcriptomics localizes epithelial cell-immune cross-talk in kidney injury. *JCI Insight*. 2021 Jun 22; 6 (12): e147703. doi: 10.1172/jci.insight.147703. PMID: 34003797; PMCID: PMC8262485.
- Dufour L, Ferhat M, Robin A, Inal S, Favreau F, Goujon JM et al. Ischémie reperfusion en transplantation rénale [Ischemia-reperfusion injury after kidney transplantation]. *Nephrol Ther*. 2020 Nov; 16 (6): 388–399. French. doi: 10.1016/j.nephro.2020.05.001. Epub 2020 Jun 19. PMID: 32571740.
- Zhao F, Zhu J, Zhang M, Luo Y, Li Y, Shi L et al. OGG1 aggravates renal ischemia–reperfusion injury by repressing PINK1-mediated mitophagy. *Cell Prolif*. 2023; 56 (8): e13418. doi: 10.1111/cpr.1341818.
- Visnes T, Cázares-Körner A, Hao W, Wallner O, Masuy-G, Loseva O et al. Small-molecule inhibitor of OGG1 suppresses proinflammatory gene expression and inflammation. *Science*. 2018; 362 (6416): 834–839.
- Xu Y, Yuan XD, Wu JJ, Chen RY, Xia L, Zhang M et al. The N6-methyladenosine mRNA methylase METTL14 promotes renal ischemic reperfusion injury via suppressing YAP1. *J Cell Biochem*. 2020 Jan; 121 (1): 524–533. <https://doi.org/10.1002/jcb.29258>.
- Xu X, Deng R, Zou L, Pan X, Sheng Z, Xu D, Gan T. Sevoflurane participates in the protection of rat renal ischemia-reperfusion injury by down-regulating the expression of TRPM7. *Immun Inflamm Dis*. 2023 Jan; 11 (1): e753. doi: 10.1002/iid3.753.
- Ma M, Li H, Yin S, Lin T, Song T. Overexpression of miR-92a attenuates kidney ischemia-reperfusion injury and improves kidney preservation by inhibiting MEK4/JNK1-related autophagy. *Cell Mol Biol Lett*. 2023 Mar 8; 28 (1): 20. doi: 10.1186/s11658-023-00430-3. PMID: 36890442; PMCID: PMC9997008.
- Cai J, Chen X, Liu X, Li Z, Shi A, Tang X et al. AMPK: The key to ischemia-reperfusion injury. *J Cell Physiol*. 2022; 237 (11): 4079–4096. <https://doi.org/10.1002/jcp.30875>.
- Karimi F, Maleki M, Nematbakhsh M. View of the Renin-Angiotensin System in Acute Kidney Injury Induced by Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2022 Oct 22; 2022: 9800838.
- Shi L, Song Z, Li Y, Huang J, Zhao F, Luo Y et al. MiR-20a-5p alleviates kidney ischemia/reperfusion injury by targeting ACSL4-dependent ferroptosis. *Am J Transplant*. 2023 Jan; 23 (1): 11–25. doi: 10.1016/j.ajt.2022.09.003. Epub 2023 Jan 11. PMID: 36695612.
- Sun Z, Wu J, Bi Q, Wang W. Exosomal lncRNA TUG1 derived from human urine-derived stem cells attenuates renal ischemia/reperfusion injury by interacting with SRSF1 to regulate ACSL4-mediated ferroptosis. *Stem Cell Res Ther*. 2022 Jul 15; 13 (1): 297. doi: 10.1186/s13287-022-02986-x. PMID: 35841017; PMCID: PMC9284726.
- Hu Z, Zhang H, Yang SK, Wu X, He D, Cao K, Zhang W. Emerging role of ferroptosis in acute kidney injury. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 8010614.
- Qi Y, Hu M, Qiu Y, Zhang L, Yan Y, Feng Y et al. Mitoglitazone ameliorates renal ischemia/reperfusion injury by inhibiting ferroptosis via targeting mitoNEET. *Toxi-*

- col Appl Pharmacol.* 2023 Apr 15; 465: 116440. doi: 10.1016/j.taap.2023.116440. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36870574.
26. The Kidney Book. A Practical Guide on Renal Medicine. Editors: Terence Kee Yi Shern, Jason Choo Chon Jun, Woo Keng Thye. Tan Chieh Suai. World Scientific Publishing, Singapore, 2024. 869 p.
27. *Abou Taka M, Dugbartey GJ, Sener A.* The Optimization of Renal Graft Preservation Temperature to Mitigate Cold Ischemia-Reperfusion Injury in Kidney Transplantation. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 29; 24 (1): 567. doi: 10.3390/ijms24010567. PMID: 36614006; PMCID: PMC9820138.
28. *McFarlane L, Nelson P, Dugbartey GJ, Sener A.* Pre-Treatment of Transplant Donors with Hydrogen Sulfide to Protect against Warm and Cold Ischemia-Reperfusion Injury in Kidney and Other Transplantable Solid Organs. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 9; 24 (4): 3518. doi: 10.3390/ijms24043518. PMID: 36834928; PMCID: PMC9963309.
29. *Gupta N, Caldas M, Sharma N, Bidnur S, Ghosh S, Todd GT, Moore RB.* Does intra-operative verapamil administration in kidney transplantation improve graft function. *Clin Transplant.* 2019 Aug; 33 (8): e13635. <https://doi.org/10.1111/ctr.13635>.
30. *Xu L, Sharkey D, Cantley LG.* Tubular GM-CSF Promotes Late MCP-1/CCR2-Mediated Fibrosis and Inflammation after Ischemia/Reperfusion Injury. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Oct; 30 (10): 1825–1840. doi: 10.1681/ASN.2019010068. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31315923; PMCID: PMC6779361.
31. *Giraud S, Kerforne T, Zely J, Ameteau V, Couturier P, Tauc M, Hauet T.* The inhibition of eIF5A hypusination by GC7, a preconditioning protocol to prevent brain death-induced renal injuries in a preclinical porcine kidney transplantation model. *Am J Transplant.* 2020; 20 (12): 3326–3340. <https://doi.org/10.1111/ajt.15994>.
32. *Kerforne T, Giraud S, Danion J, Thuillier R, Couturier P, Hebrard W et al.* Rapid or slow time to brain death? impact on kidney graft injuries in an allotransplantation porcine model. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (15): 3671.
33. *Hosszu A, Lakat T, Balogh DB, Lenart L, Rimaszombati F, Saeed A et al.* Sigma-1 Receptor Agonists Are Renoprotective in Experimental Kidney Transplantation. *FASEB J.* 2020; 34 (S1). <https://doi.org/10.1096/fasebj.2020.34.s1.09051>.
34. *Zagni M, Croci GA, Cannavò A, Passamonti SM, De Feo T, Boggio FL et al.* Histological evaluation of ischemic alterations in donors after cardiac death: A useful tool to predict post-transplant renal function. *Clin Transplant.* 2022 May; 36 (5): e14622. <https://doi.org/10.1111/ctr.14622>.
35. *Ватазин АВ, Артемов ДВ, Зулкарнаев АБ.* Профилактика и лечение синдрома ишемии-реперфузии. *Нефрология.* 2019; 23 (2): 41–48. *Vatazin AV, Artemov DV, Zulkarnaev AB.* Prevention and treatment of ischemia-reperfusion syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg).* (In Russ). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-2-41-48>.
36. Peri-operative Anesthetic Management in Liver Transplantation. Editors: Vijay Vohra, Nikunj Gupta, Annu Sarin Jolly, Seema Bhalotra. Springer, 2023. 617 p. <https://doi.org/10.1007/978-981-19-6045-1>.
37. *Guo S, Zhang F, Chen Y, Chen Y, Shushakova N, Yao Y et al.* Pre-ischemic renal lavage protects against renal ischemia-reperfusion injury by attenuation of local and systemic inflammatory responses. *FASEB J.* 2020; 34 (12): 16307–16318. <https://doi.org/10.1096/fj.201902943R>.
38. *Tian Y, Shu J, Huang R, Chu X, Mei X.* Protective effect of renal ischemic postconditioning in renal ischemic-reperfusion injury. *Transl Androl Urol.* 2020; 9 (3): 1356–1365. doi: 10.21037/tau-20-859.
39. *Theodoraki K, Karmaniolou I, Tympa A, Tasoulis MK, Nastos C, Vassiliou I et al.* Beyond preconditioning: postconditioning as an alternative technique in the prevention of liver ischemia-reperfusion injury. *Oxidative Med Cell Longev.* 2016; 2016: 8235921. <https://doi.org/10.1155/2016/8235921>.
40. *Биленко МВ.* Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). М.: Медицина, 1989. 368 с. *Bilenko MV.* Ischemic and reperfusion injuries of organs (molecular mechanisms, ways of prevention and treatment). М.: Medicine, 1989. 368 s.
41. Transplantation Immunology. Methods and Protocols. Second Edition. Edited by Andrea A. Zachary and Mary S. Leffell. Humana Press is a brand of Springer, 2013. 411 p.
42. *Wang L, Chen W, Liang P, Wei J, Zhang J, Buggs J, Liu R.* A Novel Technique to Reduce Kidney Injury by Maintaining Na/K Pump Functions Using Electric Energy. *FASEB J.* 2022; 36 (S1). <https://doi.org/10.1096/fasebj.2022.36.S1.R3905>.
43. *Huijink TM, Venema LH, Posma RA, de Vries NJ, Westerkamp AC, Ottens PJ et al.* Metformin Preconditioning and Postconditioning to Reduce Ischemia Reperfusion Injury in an Isolated *Ex Vivo* Rat and Porcine Kidney Normothermic Machine Perfusion Model. *Clin Transl Sci.* 2021; 14 (1): 222–230. doi: 10.1111/cts.12846.
44. *Попов СВ, Гусейнов РГ, Скрыбин ОН, Сивак КВ.* Тепловая ишемия почки М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 272 с. *Popov SV, Guseynov RG, Skryabin ON, Sivak KV.* Teplovaya ishemiya pochki М.: GEOTAR-Media, 2021. 272 s.
45. *Spoelstra-de Man AME, Elbers PWG, Oudemans-van Straaten HM.* Making sense of early high-dose intravenous vitamin c in ischemia/reperfusion injury. *Crit Care.* 2018; 22 (1): 70.
46. *Mohamadian M, Parsamanesh N, Chiti H, Sathyapalan T, Sahebkar A.* Protective effects of curcumin on ischemia/reperfusion injury. *Phytother Res.* 2022 Dec; 36 (12): 4299–4324. <https://doi.org/10.1002/ptr.7620>.
47. *Wang J, Toan S, Li R, Zhou H.* Melatonin fine-tunes intracellular calcium signals and eliminates myocardial damage through the IP3R/MCU pathways in cardiorenal syndrome type 3. *Biochem Pharmacol.* 2020; 174: 113832.

48. Zahran R, Ghozy A, Elkholy SS, El-Taweel F, El-Magd MA. Combination therapy with melatonin, stem cells and extracellular vesicles is effective in limiting renal ischemia–reperfusion injury in a rat model. *Int J Urol.* 2020 Nov; 27 (11): 1039–1049. <https://doi.org/10.1111/iju.14345>.
49. Ивашин АА, Коробков ДМ, Ваганова МА, Первойкина ИС, Кузнецова МЮ, Клочкова АА и др. Оценка применения экзогенного мелатонина на функциональные и гистопатологические изменения при ишемически-реперфузионном повреждении почек. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2024; 3 (141): 52. Ivashin AA, Korobkov DM, Vaganova MA, Pervoykina IS, Kuznetsova MY, Klochkova AA et al. An evaluation of exogenous melatonin application on functional and histopathological changes in ischaemia reperfusion injury of kidneys. *Int Res J.* 2024; 3 (141): 52. doi: 10.23670/IRJ.2024.141.88. EDN QJNZYV.
50. Liang TY, Peng SY, Ma M, Li HY, Wang Z, Chen G. Protective effects of sevoflurane in cerebral ischemia reperfusion injury: a narrative review. *Med Gas Res.* 2021; 11 (4): 152–154. doi: 10.4103/2045-9912.318860.
51. Zhu L, Zhang Y. Discovery of novel ketamine-inspired derivatives as a protective agent against renal ischemic/reperfusion injury in Wistar rats. *Chem Biol Drug Des.* 2022 Jul; 100 (1): 13–24. <https://doi.org/10.1111/cbdd.14011>.
52. Hashmi SF, Rathore HA, Sattar MA, Johns EJ, Gan CY, Chia TY, Ahmad A. Hydrogen sulphide treatment prevents renal ischemia-reperfusion injury by inhibiting the expression of ICAM-1 and NF- κ B concentration in normotensive and hypertensive rats. *Biomolecules.* 2021; 11 (10): 1549. doi: 10.3390/biom11101549.
53. Eraslan E, Tanyeli A, Polat E, Yetim Z. Evodiamine alleviates kidney ischemia reperfusion injury in rats: A biochemical and histopathological study. *J Cell Biochem.* 2019 Oct; 120 (10): 17159–17166. <https://doi.org/10.1002/jcb.28976>.
54. Rosin DL, Hall JP, Zheng S, Huang L, Campos-Bilderback S, Sandoval R et al. Human recombinant alkaline phosphatase (Ilofotase alfa) protects against kidney ischemia-reperfusion injury in mice and rats through adenosine receptors. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 931293. doi: 10.3389/fmed.2022.931293.
55. Steenvoorden TS, van Duin RE, Rood JAJ, Peters-Sengers H, Nurmohamed AS, Bemelman FJ et al. Alkaline phosphatase to treat ischaemia–reperfusion injury in living-donor kidney transplantation: APhIRI I feasibility pilot study. *Br J Clin Pharmacol.* 2023; 89 (12): 3629–3636. doi: 10.1111/bcp.15871.
56. Kim M, Lee JY, Pagire HS, Pagire SH, Bae MA, Chanda D et al. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase 4 ameliorates kidney ischemia-reperfusion injury by reducing succinate accumulation during ischemia and preserving mitochondrial function during reperfusion. *Kidney Int.* 2023 Oct; 104 (4): 724–739. doi: 10.1016/j.kint.2023.06.022. Epub 2023 Jul 1. PMID: 37399974.
57. Yang D, Tang M, Zhang M, Ren H, Li X, Zhang Z et al. Downregulation of G protein-coupled receptor kinase 4 protects against kidney ischemia-reperfusion injury. *Kidney Int.* 2023 Apr; 103 (4): 719–734. doi: 10.1016/j.kint.2022.12.023. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36669643.
58. Xie ZY, Dong W, Zhang L, Wang MJ, Xiao ZM, Zhang YH et al. NFAT inhibitor 11R-VIVIT ameliorates mouse renal fibrosis after ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury. *Acta Pharmacol Sin.* 2022 Aug; 43 (8): 2081–2093. doi: 10.1038/s41401-021-00833-y. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34937917; PMCID: PMC9343462.
59. Howard MC, Nauser CL, Farrar CA, Wallis R, Sacks SH. l-Fucose prevention of renal ischaemia/reperfusion injury in mice. *FASEB J.* 2020; 34: 822–834. <https://doi.org/10.1096/fj.201901582R>.
60. Xuyang Li, Zhan Zhang, Aipeng Li, Yubo Hu. Propofol attenuates renal ischemia/reperfusion injury by regulating the MALAT1/miR-126-5p axis. *J Gene Med.* 2021 Aug; 23 (8): e3349. <https://doi.org/10.1002/jgm.3349>.
61. Minami K, Bae S, Uehara H, Zhao C, Lee D, Iske J et al. Targeting of intragraft reactive oxygen species by APP-103, a novel polymer product, mitigates ischemia/reperfusion injury and promotes the survival of renal transplants. *Am J Transplant.* 2020; 20 (6): 1527–1537. <https://doi.org/10.1111/ajt.15794>.
62. Cao Y, Guan Y, Xu YY, Hao CM. Endothelial prostacyclin protects the kidney from ischemia-reperfusion injury. *Pflugers Arch.* 2019 Apr; 471 (4): 543–555. doi: 10.1007/s00424-018-2229-6. Epub 2018 Nov 9. PMID: 30413885; PMCID: PMC6435627.
63. Çakır M, Tekin S, Taşlıdere A, Çakan P, Düzova H, Gül CC. Protective effect of N-(p-aminocinnamoyl) anthranilic acid, phospholipase A₂ enzyme inhibitor, and transient receptor potential melastatin-2 channel blocker against renal ischemia-reperfusion injury. *J Cell Biochem.* 2019 Mar; 120 (3): 3822–3832. <https://doi.org/10.1002/jcb.27664>.
64. Tiba AT, Qassam H, Hadi NR. Semaglutide in renal ischemia-reperfusion injury in mice. *J Med Life.* 2023 Feb; 16 (2): 317–324. doi: 10.25122/jml-2022-0291. PMID: 36937464; PMCID: PMC10015556.
65. Cai Q, Sun Z, Xu S, Jiao X, Guo S, Li Y et al. Disulfiram ameliorates ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury by suppressing the caspase-11-GSDMD pathway. *Ren Fail.* 2022 Dec; 44 (1): 1169–1181. doi: 10.1080/0886022X.2022.2098764. PMID: 35837696; PMCID: PMC9291718.
66. Jung HY, Oh SH, Ahn JS, Oh EJ, Kim YJ, Kim CD et al. NOX1 Inhibition Attenuates Kidney Ischemia-Reperfusion Injury via Inhibition of ROS-Mediated ERK Signaling. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 21; 21 (18): 6911. doi: 10.3390/ijms21186911. PMID: 32967113; PMCID: PMC7554761.
67. Wu W, Liu D, Zhao Y, Zhang T, Ma J, Wang D et al. Cholecalciferol pretreatment ameliorates ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury through inhibiting ROS production, NF- κ B pathway and pyroptosis. *Acta Histochem.* 2022 May; 124 (4): 151875. doi: 10.1016/j.acthis.2022.151875. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35334282.
68. Feng S, Qu Y, Chu B, Chen X, Yang Z, Li P et al. Novel gold-platinum nanoparticles serve as broad-spectrum

- antioxidants for attenuating ischemia reperfusion injury of the kidney. *Kidney Int.* 2022 Nov; 102 (5): 1057–1072. doi: 10.1016/j.kint.2022.07.004. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35870640.
69. Thapa K, Singh TG, Kaur A. Targeting ferroptosis in ischemia/reperfusion renal injury. *Naunyn Schmiedeberts Arch Pharmacol.* 2022 Nov; 395 (11): 1331–1341. doi: 10.1007/s00210-022-02277-5.
 70. Kim S, Lee SA, Yoon H, Kim MY, Yoo JK, Ahn SH et al. Exosome-based delivery of super-repressor IkBa ameliorates kidney ischemia-reperfusion injury. *Kidney Int.* 2021 Sep; 100 (3): 570–584. doi: 10.1016/j.kint.2021.04.039. Epub 2021 May 27. PMID: 34051264.
 71. Hosszu A, Fekete A, Szabo AJ. Sex differences in renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020 Aug 1; 319 (2): F149–F154. doi: 10.1152/ajprenal.00099.2020. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32567347.
 72. Zhou D, Leung J, Xu W, Ye S, Dong C, Huang W et al. Protective effect of estradiol copreservation against kidney ischemia-reperfusion injury. *Artif Organs.* 2022 Feb; 46 (2): 219–228. <https://doi.org/10.1111/aor.14038>.
 73. Ren L, Li F, Di Z, Xiong Y, Zhang S, Ma Q et al. Estradiol Ameliorates Acute Kidney Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibiting the TGF- β RI-SMAD Pathway. *Front Immunol.* 2022 Feb 24; 13: 822604. doi: 10.3389/fimmu.2022.822604. PMID: 35281024; PMCID: PMC8907449.
 74. Pool M, Eertman T, Sierra Parraga J, 't Hart N, Romeling-van Rhijn M, Eijken M et al. Infusing Mesenchymal Stromal Cells into Porcine Kidneys during Normothermic Machine Perfusion: Intact MSCs Can Be Traced and Localised to Glomeruli. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (14): 3607.
 75. Thompson ER, Bates L, Ibrahim IK, Sewpaul A, Stenberg B, McNeill A et al. Novel delivery of cellular therapy to reduce ischemia reperfusion injury in kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2021; 21 (4): 1402–1414. <https://doi.org/10.1111/ajt.16100>.
 76. Shiva N, Sharma N, Kulkarni YA, Mulay SR, Gaikwad AB. Renal ischemia/reperfusion injury: An insight on *in vitro* and *in vivo* models. *Life Sci.* 2020 Sep 1; 256: 117860. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117860. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32534037.
 77. Li S, Chen Y, Cao X, Yang C, Li W, Shen B. The application of nanotechnology in kidney transplantation. *Nanomedicine (Lond).* 2024 Feb; 19 (5): 413–429. doi: 10.2217/nnm-2023-0286. Epub 2024 Jan 26. PMID: 38275168.
 78. Wu J, Zhang F, Zheng X, Zhang J, Cao P, Sun Z, Wang W. Identification of renal ischemia reperfusion injury subtypes and predictive strategies for delayed graft function and graft survival based on neutrophil extracellular trap-related genes. *Front Immunol.* 2022 Dec 1; 13: 1047367. doi: 10.3389/fimmu.2022.1047367. PMID: 36532016; PMCID: PMC9752097.
 79. Нетребенко АС, Гуреев ВВ, Покровский МВ. Исследование нефропротективных свойств инфликсимаба при моделировании острого ишемически-реперфузионного повреждения почек в эксперименте. *Клиническая и экспериментальная фармакология: достижения в науке, практике, образовании: Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 86-летию Курского государственного медицинского университета, 80-летию со дня рождения профессора Н.Г. Филиппенко, 80-летию со дня рождения профессора В.В. Пичугина, Курск, 29 сентября 2021 года* / Под ред. Г.С. Маль, С.В. Поветкина. Курск: Курский государственный медицинский университет, 2021: 55–58. Netrebenko AS, Gureev VV, Pokrovskiy MV. Investigation of nephroprotective properties of infliximab in modeling of acute ischemia-reperfusion kidney injury in experiment. *Clinical and experimental pharmacology: advances in science, practice, education: Proceedings of the All-Russian scientific and practical conference with international participation, dedicated to the 86th anniversary of Kursk State Medical University, 80th anniversary of the birth of Professor N.G. Filippenko, 80th anniversary of the birth of Professor V.V. Pichugin, Kursk, September 29, 2021* / Edited by G.S. Mal, S.V. Povetkin. Kursk: Kursk State Medical University, 2021: 55–58. EDN STFZIA.
 80. Нетребенко АС, Гуреев ВВ, Корокин МВ, Покровский МВ, Солдатов ВО, Покровская ТГ и др. Патент № 2753247 С1 РФ, МПК А61К 39/395, А61Р 13/12. Способ коррекции нарушений микроциркуляции в почке инфликсимабом при ишемически-реперфузионном повреждении: № 2021106133: заявл. 10.03.2021; опубл. 12.08.2021; заявитель ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Netrebenko AS, Gureev VV, Korokin MV, Pokrovskiy MV, Soldatov VO, Pokrovskaya TG et al. Patent № 2753247 С1 RF, МПК А61К 39/395, А61Р 13/12. Method for correcting microcirculation disorders in kidney with infliximab in ischemia-reperfusion injury: № 2021106133: applied. 10.03.2021: publ. 12.08.2021; applicant FGAOU VO «Belgorod State National Research University». EDN BTPPIM.
 81. Нетребенко АС, Гуреев ВВ, Покровский МВ, Якушев ВИ, Сапрыкина ЕГ, Затолокина МА. Протективное влияние комбинации пептида, имитирующего альфа-спираль эритропоэтина бета, и инфликсимаба на эпителий канальцев нефрона при ишемически-реперфузионном повреждении почек. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2023; 20 (2): 168–171. Netrebenko AS, Gureev VV, Pokrovskiy MV, Yakushev VI, Saprykina EG, Zatolokina MA. Protective effect of a combination of the peptide mimicking the α -spatial structure of the β erythropoietin chain and infliximab on the epithelium of the nephron tubules in renal ischemia-reperfusion injury. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2023; 20 (2): 168–171. doi: 10.19163/1994-9480-2023-20-2-168-171. EDN NIRSLX.
 82. Нетребенко АС, Елагин ВВ, Костина ДА, Гуреев ВВ, Покровский МВ, Якушев ВИ и др. Нефропротективное влияние комбинации пептида, имитирующего альфа-спираль эритропоэтина-бета, и инфликсимаба при ишемически-реперфузионном повреждении

- почек. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022; 19 (3): 121–127. *Netrebenko AS, Elagin VV, Kostina DA, Gureev VV, Pokrovskiy MV, Yakushev VI et al.* Nephroprotective effect of a combination of the peptide mimicking the α -spatial structure of the β erythropoietin chain and infliximab in renal ischemia-reperfusion injury. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2022; 19 (3): 121–127. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-3-121-127. EDN KFX-WUC.
83. *Нетребенко АС, Гуреев ВВ, Корокин МВ, Покровский МВ, Солдатов ВО, Покровская ТГ и др.* Патент № 2751413 С1 РФ, МПК А61К 38/08, А61Р 13/12. Способ коррекции нарушений микроциркуляции в почке пептидом, имитирующим альфа-спираль β эритропоэтина, при ишемически-реперфузионном повреждении: № 2021106163: заявл. 10.03.2021: опубл. 13.07.2021; заявитель ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». *Netrebenko AS, Gureev VV, Korokin MV, Pokrovskiy MV, Soldatov VO, Pokrovskaya TG et al.* Patent № 2751413 С1 RF, МПК А61К 38/08, А61Р 13/12. Method for correcting microcirculation disorders in kidney with peptide that mimics alpha-helix β of erythropoietin in ischemia-reperfusion injury: № 2021106163: applied. 10.03.2021: publ. 13.07.2021; applicant FGAOU VO «Belgorod State National Research University». EDN XYVRJJ.
 84. *Костина ДА, Покровская ТГ, Покровский МВ, Гуреев ВВ, Якушев ВИ, Пересыпкина АА, Колесниченко ПД.* Патент № 2678768 С1 РФ, МПК А61К 38/16, А61К 38/18, С07К 14/505. Способ профилактики ишемически-реперфузионных повреждений почек карбамилированным дарбэпоэтином в эксперименте: № 2018133675: заявл. 25.09.2018: опубл. 01.02.2019; заявитель ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». *Kostina DA, Pokrovskaya TG, Pokrovskiy MV, Gureev VV, Yakushev VI, Peresyapkina AA, Kolesnichenko PD.* Patent № 2678768 С1 RF, МПК А61К 38/16, А61К 38/18, С07К 14/505. Method for preventing renal ischemia reperfusion injury by carbamylated darbepoetin in experiment: № 2018133675: applied. 25.09.2018: publ. 01.02.2019; applicant FGAOU VO «Belgorod State National Research University». EDN NVYUFM.
 85. *Елагин ВВ, Братчиков ОИ, Покровский МВ, Покровская ТГ, Костина ДА, Гуреев ВВ и др.* Патент № 2695333 С1 РФ, МПК А61К 38/43, А61Р 13/12. Способ профилактики ишемически-реперфузионных повреждений почек ингибитором аргиназы II в эксперименте: № 2018133652: заявл. 24.09.2018: опубл. 23.07.2019; заявитель ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». *Elagin VV, Bratchikov OI, Pokrovskiy MV, Pokrovskaya TG, Kostina DA, Gureev VV et al.* Patent № 2695333 С1 RF, МПК А61К 38/43, А61Р 13/12. Method for preventing ischemia-reperfusion renal injuries with an inhibitor of arginase II in experiment: № 2018133652: applied. 24.09.2018: publ. 23.07.2019; applicant FGAOU VO «Belgorod State National Research University». EDN UQHAEP.
 86. *Ислаев АА, Брин ВБ.* Профилактика ишемически-реперфузионного повреждения почек ацизолом. *Вестник новых медицинских технологий*. 2020; 27 (1): 100–104. *Islaev AA, Brin VB.* Prevention of ischemic-reperfusion injury of kidneys by acyzol. *Journal of New Medical Technologies*. 2020; 27 (1): 100–104. doi: 10.24411/1609-2163-2020-16604. EDN LLVQAY.
 87. *Гончаров РГ, Фильков ГИ, Трофименко АВ, Бояринцев ВВ, Новоселов ВИ, Шаранов МГ.* Защитный эффект химерного фермента-антиоксиданта PSH при ишемически-реперфузионном поражении почек. *Биофизика*. 2020; 65 (2): 349–359. *Goncharov RG, Filkov GI, Trofimenko AV, Boyarintsev VV, Novoselov VI, Sharapov MG.* The protective effect of a chimeric psh antioxidant enzyme in renal ischemia-reperfusion injury. *Biophysics*. 2020; 65 (2): 303–312. doi: 10.31857/S0006302920020180. EDN OTFVBM.
 88. *Гончаров РГ, Новоселов ВИ, Шаранов МГ.* Защитный эффект химерного фермента-антиоксиданта PSH при ишемически-реперфузионном поражении почек. *Сборник научных трудов VI съезда биофизиков России, Сочи, 16–21 сентября 2019 года. Т. 2.* Сочи: Плехановец, 2019: 184. *Goncharov RG, Novoselov VI, Sharapov MG.* Protective effect of chimeric enzyme-antioxidant PSH in ischemia-reperfusion kidney injury. *Collection of scientific papers of the VI Congress of Biophysicists of Russia, Sochi, September 16–21, 2019. T. 2.* Sochi: Plekhanovets, 2019: 184. EDN NTGBKJ.
 89. *Гончаров РГ, Новоселов ВИ, Шаранов МГ.* Патент № 2747121 С1 РФ, МПК А61Р 39/06, С12Н 15/11, С12Н 15/64. Способ применения средства на основе модифицированного пероксиредоксина 2 человека для коррекции последствий ишемически-реперфузионного поражения почек: № 2020121240: заявл. 26.06.2020: опубл. 28.04.2021; заявитель Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук». *Goncharov RG, Novoselov VI, Sharapov MG.* Patent № 2747121 С1 RF, МПК А61Р 39/06, С12Н 15/11, С12Н 15/64. Method of agent application based on human modified peroxyredoxin 2 for correcting consequences of ischemic-reperfusion kidney damage: № 2020121240: applied. 26.06.2020: publ. 28.04.2021; applicant Federal Research Center «Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences». EDN HXPFGH.
 90. *Гордеева АЕ, Курганова ЭА, Новоселов ВИ.* Гепатопротекторное действие пероксиредоксина 6 при ишемически-реперфузионном поражении почки. *Биофизика*. 2021; 66 (5): 985–993. *Gordeeva AE, Kurganova EA, Novoselov VI.* The hepatoprotective effect of peroxyredoxin 6 in ischemia-reperfusion kidney injury. *Biophysics*. 2021; 66 (5): 840–847. doi: 10.31857/S0006302921050173. EDN SAFNQA.
 91. *Попов КА.* Патобиохимические изменения при ишемически-реперфузионном повреждении печени. *Биохимия XXI века: Материалы научно-практи-*

- ческой конференции с международным участием, Краснодар, 26 ноября 2021 года. Краснодар: Качество, 2021: 207–210. Popov KA. Pathobiochemical changes in ischemic-reperfusion liver damage. *Biochemistry of the XXI Century: Proceedings of Scientific and Practical Conference with International Participation, Krasnodar, November 26, 2021*. Krasnodar: Kachestvo, 2021: 207–210. EDN MEZFHН.
92. Попов КА, Быков ИМ, Цымбалюк ИЮ, Азимов ЭА, Быков МИ, Денисова ЯЕ и др. Прооксидантное preconditioning ишемически-реперфузионного поражения печени в эксперименте. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022; 17 (1): 56–59. Popov KA, Bykov IM, Tsybaliuk IYu, Azimov EA, Bykov MI, Denisova YaE et al. Prooxidant preconditioning of ischemic-reperfusion liver damage in experiment. *Medical News of North Caucasus*. 2022; 17 (1): 56–59. doi: 10.14300/mnnc.2022.17015. EDN SNWJWQ.
93. Попов КА, Денисова ЯЕ, Быков ИМ, Цымбалюк ИЮ, Ермакова ГА, Завгородняя АГ, Шевченко АС. Роль пируватдегидрогеназного комплекса в развитии ишемически-реперфузионного синдрома. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2022; 29 (4): 75–93. Popov KA, Denisova YaE, Bykov IM, Tsybaliuk IYu, Ermakova GA, Zavgorodnyaya AG, Shevchenko AS. The Role of the Pyruvate Dehydrogenase Complex in the Development of Ischemic-Reperfusion Syndrome. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2022; 29 (4): 75–93. (In Russ.). doi: 10.25207/1608-6228-2022-29-4-75-93. EDN IANYFF.
94. Попов КА, Столярова АН, Ермакова ГА, Есауленко ЕЕ, Быков ИМ, Тутаришева СМ и др. Фармакологическое preconditioning ишемически-реперфузионного повреждения печени крыс средствами энерготропной направленности действия. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2022; 12 (3): 50–56. Popov KA, Stolyarova AN, Ermakova GA, Esaulenko EE, Bykov IM, Tutarisheva SM et al. Pharmacological preconditioning of ischemic-reperfusion damage to the liver of rats by pharmaceutical means of energotropic action. *Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2022; 12 (3): 50–56. doi: 10.29039/2224-6444-2022-12-3-50-56. EDN IKXDBO.
95. Попов КА, Быков ИМ, Устинова ЕС, Цымбалюк ИЮ, Тутаришева СМ. Современные подходы к метаболической профилактике послеоперационных ишемически-реперфузионных осложнений. *Здоровьесберегающие технологии: опыт современности и перспективы будущего: Материалы I межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, Краснодар, 16 декабря 2022 года*. Краснодар: КубГМУ, 2022: 308–311. Popov KA, Bykov IM, Ustinova ES, Tsybaliuk IYu, Tutarisheva SM. Modern approaches to metabolic prophylaxis of postoperative ischemia-reperfusion complications. *Health-saving technologies: experience of the present and prospects for the future: Proceedings of the I interregional scientific-practical conference of young scientists with international participation, Krasnodar, December 16, 2022*. Krasnodar: KubGMU, 2022: 308–311. EDN IGTZIVY.
96. Попов КА, Быков ИМ, Цымбалюк ИЮ, Быков МИ, Азимов ЭА, Столярова АН, Тимошенко ЯЕ. Патобиохимия ишемически-реперфузионных повреждений. Краснодар: Качество, 2023. 213 с. Popov KA, Bykov IM, Tsybaliuk IYu, Bykov MI, Azimov EA, Stolyarova AN, Timoshenko YaE. Pathobiochemistry of ischemia-reperfusion injuries. Krasnodar: Kachestvo, 2023. 213 s. EDN HTSNDQ.
97. Попов КА, Быков ИМ, Столярова АН, Денисова ЯЕ, Гончарова АА, Владимиров АС. Механизмы протективного действия дихлорацетата натрия при ишемически-реперфузионном синдроме. *III объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов. Материалы: III объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов; VII съезд физиологов СНГ; VII съезд биохимиков России; X Российский симпозиум, Сочи–Дагомыс, 3–8 октября 2021 года. Т. 3. М.: Перо, 2022: 71–72. Popov KA, Bykov IM, Stolyarova AN, Denisova YA, Goncharova AA, Vladimirov AS. Mechanisms of protective effect of sodium dichloroacetate in ischemia-reperfusion syndrome. *III United Scientific Forum of Physiologists, Biochemists and Molecular Biologists. Proceedings: III United Scientific Forum of Physiologists, Biochemists and Molecular Biologists; VII Congress of Physiologists of the CIS; VII Congress of Biochemists of Russia; X Russian Symposium, Sochi-Dagomys, October 3–8, 2021. T. 3. M.: Pero, 2022: 71–72. EDN TSNQBV.**
98. Попов КА, Быков ИМ, Устинова ЕС, Цымбалюк ИЮ, Столярова АН, Денисова ЯЕ, Азимов ЭА. Preconditioning ишемически-реперфузионного повреждения печени с использованием средств прооксидантной направленности. *III объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов. Материалы: VII съезд биохимиков России. X Российский симпозиум «Белки и пептиды». VII съезд физиологов СНГ, Сочи, Дагомыс, 3–8 октября 2021 года. Т. 2. М.: Перо, 2021: 241–242. Popov KA, Bykov IM, Ustinova ES, Tsybaliuk IYu, Stolyarova AN, Denisova YA, Azimov EA. Preconditioning of ischemia-reperfusion liver injury using pro-oxidant agents. *III United Scientific Forum of Physiologists, Biochemists and Molecular Biologists. Proceedings: VII Congress of Biochemists of Russia. X Russian Symposium «Proteins and Peptides». VII Congress of Physiologists of the CIS, Sochi, Dagomys, October 3–8, 2021. T. 2. M.: Pero, 2021: 241–242. EDN ANXODF.**
99. Попов КА, Быков ИМ, Цымбалюк ИЮ, Дьяков ОВ. Роль функционального состояния митохондрий в ишемически-реперфузионном повреждении печени. *II объединенный научный форум. VI съезд физиологов СНГ. VI съезд биохимиков России. IX Российский симпозиум «Белки и пептиды»: научные труды, Сочи–Дагомыс, 1–6 октября 2019 года. Союз физиологических обществ стран СНГ; Российское общество биохимиков и молекулярных биологов. Т. 2. М.: Перо, 2019: 214. Popov KA, Bykov IM, Tsybaliuk IYu, Dyakov OV. Role of functional state of mitochondria in ischemic-reperfusion liver injury. *II United Scientific Forum. VI Congress of Physiologists of the CIS. VI Congress of Biochemists of Russia. IX Russian Symposium «Proteins and Peptides»: scientific papers, Sochi-Dagomys, 1–6 October 2019. Union of Physiologists of the CIS; Russian Society of Biochemists and Molecular Biologists. T. 2. M.: Pero, 2019: 214.**

- liuk IY, Dyakov OV. The role of the functional state of mitochondria in ischemia-reperfusion injury of the liver. *II United Scientific Forum. VI Congress of CIS physiologists. VI Congress of Biochemists of Russia. IX Russian symposium «Proteins and peptides»: scientific proceedings, Sochi-Dagomys, October 1-6, 2019. Union of Physiological Societies of the CIS countries; Russian Society of Biochemists and Molecular Biologists. T. 2. M.: Pero, 2019: 214. EDN BLJXXZ.*
100. Попов КА, Быков ИМ, Ермакова ГА, Цымбалик ИЮ. Динамика активности ферментов антирадикальной защиты и общей антиоксидантной активности при развитии экспериментального ишемически-реперфузионного поражения печени. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2018; 22 (2): 171–182. Popov KA, Bykov IM, Ermakova GA, Tsybalyuk IY. Active dynamics of the enzymes of the antiradical protection and the general antioxidative activity by the development of the experimental ischemic reperfusion of liver. *RUDN Journal of Medicine.* 2018; 22 (2): 171–182. doi: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-171-182. EDN XTRIWD.
 101. Столярова АН, Есауленко ЕЕ, Быков ИМ, Дьяков ОВ. Влияние трет-бутил гидропероксида на развитие ишемически-реперфузионного поражения печени в эксперименте. *Биохимия XXI века: Материалы научно-практической конференции с международным участием, Краснодар, 26 ноября 2021 года.* Краснодар: Качество, 2021: 219–223. Stolyarova AN, Esaulenko EE, Bykov IM, Dyakov OV. Effect of tret-butyl hydroperoxide on the development of ischemic-reperfusion liver in experiment. *Biochemistry of XXI century: Proceedings of scientific and practical conference with international participation, Krasnodar, November 26, 2021.* Krasnodar: Kachestvo, 2021: 219–223. EDN RQSBGA.
 102. Азимов ЭА, Быков ИМ, Тутаришева СМ, Цымбалик ИЮ. Влияние тиолсодержащих антиоксидантов на выраженность ишемически-реперфузионного повреждения печени в эксперименте. *Биохимия XXI века: Материалы научно-практической конференции с международным участием, Краснодар, 26 ноября 2021 года.* Краснодар: Качество, 2021: 29–32. Azimov EA, Bykov IM, Tutarisheva SM, Tsybalyuk IYu. Effect of thiol-containing antioxidants on the severity of ischemic-reperfusion liver injury in the experiment. *Biochemistry of XXI century: Proceedings of scientific and practical conference with international participation, Krasnodar, November 26, 2021.* Krasnodar: Kachestvo, 2021: 29–32. EDN EANAZH.
 103. Дьяков ОВ, Завгородняя АГ. Препрекондиционирование ишемически-реперфузионного повреждения печени с использованием трет-бутил гидропероксида. *Сборник тезисов 83-й межрегиональной научно-практической конференции с международным участием студенческого научного общества им. профессора Н.П. Пятницкого, Краснодар, 27–28 апреля 2022 года.* Краснодар: Кубанский государственный медицинский университет, 2022: 1229–1232. Dyakov OV, Zavgorodnyaya AG. Preconditioning of ischemia-reperfusion liver injury using tert-butyl hydroperoxide. *Collection of abstracts of the 83rd interregional scientific-practical conference with international participation of student scientific society named after Professor N.P. Pyatnitsky, Krasnodar, April 27–28, 2022.* Krasnodar: Kuban State Medical University, 2022: 1229–1232. EDN MMRLAQ.
 104. Яремин БИ, Новрузбеков МС, Луцук КН, Олисов ОД, Гуляев ВА, Магомедов КМ, Ахмедов АР. Новые факторы прогнозирования тяжести ишемически-реперфузионного повреждения трансплантата печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2022; 24 (S): 75. Yaremin BI, Novruzbekov MS, Lutsyk KN, Olisov OD, Gulyaev VA, Magomedov KM, Akhmedov AR. New factors of predicting the severity of ischemia-reperfusion injury of liver transplant. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2022; 24 (S): 75. (In Russ.). EDN TVGCLO.
 105. Столярова АН, Есауленко ЕЕ. Влияние препрекондиционирования про-/антиоксидантами на развитие ишемически-реперфузионного повреждения печени в эксперименте. *Вестник МГПУ. Серия: Естественные науки.* 2023; 4 (52): 38–49. Stolyarova AN, Esaulenko EE. Influence of preconditioning with pro-/antioxidants on the development of ischemia-reperfusion liver damage in experimental conditions. *MCU Journal of Natural Sciences.* 2023; 4 (52): 38–49. doi: 10.25688/2076-9091.2023.52.4.03. EDN VTULQE.
 106. Паремский ЕВ, Харсак АВ. Уменьшение ишемически-реперфузионного повреждения миокарда крыс при восстановлении кровотока на фоне внутривенного введения квинакрина. *Forcipe.* 2019; 2 (S1): 807. Paremsky EV, Kharsak AV. Reduction of ischemia-reperfusion injury of rat myocardium at restoration of blood flow on the background of intravenous administration of quinacrine. *Forcipe.* 2019; 2 (S1): 807. EDN MTIMSD.
 107. Папаян ГВ, Петрищев НН, Галагудза ММ, Сонин ДЛ, Минасян СМ. Патент № 2622983 С РФ, МПК А61В 5/00, В82В 1/00. Способ интраоперационной визуализации ишемически-реперфузионного повреждения миокарда: № 2016130494: заявл. 25.07.2016: опубл. 21.06.2017; заявитель ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России. Papayan GV, Petrishchev NN, Galagudza MM, Sonin DL, Minasyan SM. Patent № 2622983 С RF, МПК А61В 5/00, В82В 1/00. Method of intraoperative visualization of myocardial ischemia-reperfusion injury: № 2016130494: applied. 25.07.2016: publ. 21.06.2017; applicant FGBOU VO «First St. Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of Russia, FGBU «North-West Federal Medical Research Center named after V.A. Almazov» of the Ministry of Health of Russia. EDN XWNEVP.

108. Тарасова АП, Покровский МВ, Даниленко ЛМ. Инкретиновые пептиды: новые мишени в коррекции ишемически-реперфузионных повреждений миокарда. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2020; 1: 29–36. Tarasova AP, Pokrovsky MV, Danilenko LM. Incretin peptides: new targets in correction of ischemic-reperfusion myocardial damages. *Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health»*. 2020; 1: 29–36. doi: 10.21626/vestnik/2020-1/04. EDN ZGBEKG.
109. Шибeko HA, Гелис ЛГ, Русак ТВ, Семенова НВ, Гринчук ИИ, Тарасик ЕС, Алиева ФР. Факторы риска ишемически-реперфузионной дисфункции миокарда. *Кардиология в Беларуси*. 2019; 11 (5): 658–667. Shibeko NA, Gelis LG, Rusak TV, Semenova NV, Grinchuk II, Tarasik ES, Aliyeva FR. Risk factors of ischemic-reperfusion dysfunction of the myocardium. *Cardiology in Belarus*. 2019; 11 (5): 658–667. EDN QGTDBB.
110. Сонин ДЛ, Почкаева ЕИ, Папаян ГВ, Минасян СМ, Мухаметдинова ДВ, Зайцева ЕА и др. Кардио- и вазопротекторный эффект квинакрин на модели ишемически-реперфузионного повреждения миокарда у крыс *in vivo*. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2024; 177 (2): 152–159. Sonin DL, Pochkaeva EI, Papayan GV, Minasian SM, Mukhametdinova DV, Zaytseva EA et al. Cardio- and vasoprotective effect of quinacrine in an *in vivo* rat model of myocardial ischemic reperfusion injury. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024; 177 (2): 152–159. doi: 10.47056/0365-9615-2024-177-2-152-159. EDN ANVJAD.
111. Сонин ДЛ, Почкаева ЕИ, Папаян ГВ, Петрищев НН, Зайцева ЕА, Новрузова КК и др. Патент № 2716596 С1 РФ, МПК А61К 31/44, А61Р 9/10. Способ уменьшения размера ишемически-реперфузионного повреждения миокарда с применением квинакрин: № 2019128217: заявл. 06.09.2019; опубл. 13.03.2020; заявитель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России. Sonin DL, Pochkaeva EI, Papayan GV, Petrishchev NN, Zajtseva EA, Novruzova KK et al. Patent № 2716596 С1 RF, MPK A61K 31/44, A61P 9/10. Method for reducing the size of ischemic-reperfusion myocardial injury with the use of quinacrine: № 2019128217: applied. 06.09.2019; publ. 13.03.2020; applicant FGBU «North-West Federal Medical Research Center named after V.A. Almazov» of the Ministry of Health of Russia. EDN LBSHGN.
112. Русак ТВ, Гелис ЛГ, Медведева ЕА, Шибeko HA, Курганович СА, Гайдель ИК, Геворкян ТТ. Структурно-функциональные изменения сердца при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда. *Евразийский кардиологический журнал*. 2022; 3 (40): 74–82. Rusak TV, Gelis LG, Miadzvedzeva AA, Shibeko NA, Kurganovich SA, Haidzel IK, Gevorkyan TT. Cardiac structural and functional changes in ischemia-reperfusion injury of myocardium. *Eurasian Heart Journal*. 2022; 3 (40): 74–82. doi: 10.38109/2225-1685-2022-3-74-82. EDN IJSLA.
113. Степанов АВ, Добрецов МГ, Новикова ЕВ, Филиппов ЮА, Панов АА, Кубасов ИВ. Ремоделирование внеклеточно регистрируемых потенциалов действия кардиомиоцитов субэпикарда сердца крысы после ишемически-реперфузионного повреждения. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2023; 59 (5): 378–388. Stepanov AV, Dobretsov MG, Novikova EV, Filippov YuA, Panov AA, Kubasov IV. Remodeling of extracellularly recorded action potentials of rat heart subepicardial cardiomyocytes after ischemia reperfusion injury. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2023; 59 (5): 378–388. doi: 10.31857/S004445292305008X. EDN KQFEOG.
114. Кузьмин ДО, Скворцов АЕ, Кутенков АА, Резник ОН. Биобанк для изучения вопросов ишемически-реперфузионного повреждения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2019; 21 (S): 199. Kuzmin DO, Skvortsov AE, Kutenkov AA, Reznik ON. Biobank for studying the issues of ischemia-reperfusion injury. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2019; 21 (S): 199. (In Russ.). EDN URCBDQ.

Статья поступила в редакцию 08.04.2024 г.
The article was submitted to the journal on 08.04.2024