

# АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ОСТРОМ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧКИ

С.В. Попов<sup>1, 2</sup>, Р.Г. Гусейнов<sup>1, 3</sup>, К.В. Сивак<sup>1</sup>, Т.А. Леявина<sup>1, 4</sup>, А.Х. Бештоев<sup>1</sup>,  
Е.А. Малышев<sup>1</sup>, Р.О. Грушевский<sup>1</sup>, Д.Ш. Аккузыев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Россия, Санкт-Петербург,  
Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», Россия, Санкт-Петербург,  
Российская Федерация

<sup>3</sup> ЧОУВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Россия, Санкт-Петербург,  
Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Ишемически-реперфузионные повреждения почечной ткани, развивающиеся при выполнении органосохраняющих операций на почке, и в особенности при трансплантации почки, оставаясь одной из ключевых проблем урологии и трансплантологии, могут приводить к прогрессированию острого повреждения почек и хронической дисфункции органа в дальнейшем. Консервативные методы, направленные на минимизацию окислительного стресса, весьма актуальны в условиях ограниченных возможностей хирургической коррекции. Не менее актуальна проблема ИРПП в трансплантологии. Трансплантация почки является методом выбора для пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, позволяющим значительно улучшить качество и продолжительность жизни по сравнению с заместительной почечной терапией. Ключевым этапом процедуры трансплантации является ишемия донорского органа (как тепловая, так и холодовая) и последующая реперфузия после восстановления кровотока в организме реципиента. Выраженность ИРПП напрямую влияет на функцию трансплантата, являясь одним из факторов риска отсроченной функции трансплантата (ОФТ) и реакции острого отторжения трансплантата [1, 2]. Таким образом, поиск эффективных способов профилактики и коррекции ИРПП имеет критическое значение для улучшения исходов трансплантации. **Цель работы:** систематизация современных представлений о возможностях консервативных методов коррекции ишемически-реперфузионных повреждений почечной ткани, вызываемых избытком активных форм кислорода (АФК) и возникающих при выполнении органосохраняющих операций на почке и трансплантации почки в условиях тепловой ишемии данного органа. **Методы.** Анализ литературных данных за последние 10 лет с использованием поисковой системы PubMed, электронной базы данных по доказательной медицине Cochrane Library, единой библиографической и реферативной базы данных рецензируемой научной литературы Scopus с фокусом на рандомизированные исследования, в которых тестируются лекарственные средства или вновь синтезированные соединения, подавляющие образование АФК, восстанавливающие или усиливающие антиоксидантные способности внутренней среды организма. **Заключение.** На данном этапе развития медицинской науки в качестве возможных медикаментозных средств антиоксидантной защиты почечной ткани – пока только в рамках доклинических исследований – тестируются вещества, способные блокировать молекулярные механизмы открытия поры перехода проницаемости мембран митохондрий, а также подавлять образования АФК путем ингибирования НАДФН- и ксантиноксидазы. Изучается терапевтический потенциал экзогенных ферментативных препаратов (супероксиддисмутаза, каталаза и др.), низкомолекулярных каталитических поглотителей АФК, неферментативных антиоксидантов, таких, например, как супрафизиологические дозы аскорбиновой кислоты или митохондриально адресованные митохинон и элампретид и др. Возможно, в будущем результаты этих исследований послужат основой для создания эффективной системы антиоксидантной профилактики и лечения ишемически-реперфузионных повреждений почечной ткани при органосохраняющих операциях на почке и трансплантации.

*Ключевые слова:* ишемически-реперфузионное повреждение почки, активные формы кислорода, окислительный стресс, антиоксидантная защита, трансплантация почки.

**Для корреспонденции:** Леявина Татьяна Александровна. Адрес: 198515, Санкт-Петербург, Стрельна, ул. Декабристов, д. 6. Тел. (981) 908-90-18. E-mail: tatianalelyavina@mail.ru

**Corresponding author:** Tatiana Lelyavina. Address: 6, Dekabristov str., Strelna, St. Petersburg, 198515, Russian Federation. Phone: (981) 908-90-18. E-mail: tatianalelyavina@mail.ru

# CURRENT ISSUES IN THE PREVENTION AND MANAGEMENT OF OXIDATIVE STRESS IN ACUTE RENAL ISCHEMIC-REPERFUSION INJURY

S.V. Popov<sup>1, 2</sup>, R.G. Huseynov<sup>1, 3</sup>, K.V. Sivak<sup>1</sup>, T.A. Lelyavina<sup>1, 4</sup>, A.H. Beshtoev<sup>1</sup>, E.A. Malyshev<sup>1</sup>, R.O. Grushevsky<sup>1</sup>, D.Sh. Akkuzyev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Luke's Clinical Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> St. Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Renal ischemia–reperfusion injury (IRI), which develops during organ-preserving kidney surgery and particularly during kidney transplantation (KT), remains a major challenge in urology and transplantology, as it can lead to progression of acute kidney injury and chronic graft dysfunction. Conservative strategies aimed at minimizing oxidative stress are especially important in situations where surgical options are limited. In transplantology, IRI is of particular relevance, as KT is the treatment of choice for patients with end-stage renal disease, significantly improving both quality of life and survival compared with renal replacement therapy. A critical stage of the transplantation procedure involves donor organ ischemia (warm and cold), followed by reperfusion after restoration of blood flow in the recipient. The severity of IRI directly influences graft function and is a key risk factor for delayed graft function and acute rejection [1, 2]. Therefore, the search for effective the search for to prevent and correct IRI is critical to improving kidney transplant outcomes. **Objective** to systematize current knowledge on the potential of conservative methods for correcting renal IRI caused by excessive reactive oxygen species (ROS) during organ-preserving kidney surgery and KT under conditions of warm ischemia. **Methods.** A systematic analysis of literature published over the past 10 years was conducted using the PubMed search engine, the Cochrane Library database of evidence-based medicine, and the Scopus unified bibliographic and abstract database of peer-reviewed scientific literature. Particular emphasis was placed on randomized studies evaluating drugs or newly synthesized compounds that suppress ROS formation and restore or enhance the body's antioxidant capacity. **Conclusion.** At the current stage of medical science, considerable attention is focused on substances capable of blocking the molecular mechanisms involved in mitochondrial membrane pore opening, as well as on agents that suppress ROS formation through inhibition of NADPH oxidase and xanthine oxidase. The therapeutic potential of exogenous enzyme preparations (such as superoxide dismutase and catalase), low-molecular-weight catalytic ROS scavengers, and non-enzymatic antioxidants – including supraphysiological doses of ascorbic acid and mitochondria-targeted agents such as mitoquinone and elamipretide – is actively being investigated. In the future, the results of these studies may form the basis for the development of effective antioxidant strategies for the prevention and treatment of renal IRI during organ-preserving kidney surgery and transplantation.

*Keywords: renal ischemia–reperfusion injury, reactive oxygen species, oxidative stress, antioxidant protection, kidney transplantation.*

## 1. ВВЕДЕНИЕ

В урологической хирургии развитие острого ишемически-реперфузионного (ИР) повреждения почечной ткани следует ожидать при органосохраняющих операциях на почке, применяющихся для лечения доброкачественных опухолей и некоторых форм кистозных поражений почки, почечного эхинококкоза, нефролитиаза в случаях неэффективности его консервативной терапии, нефротуберкулеза, травматической альтерации ренальной паренхимы, а также – и чаще всего – локализованного почечно-клеточного рака [3–7]. Не менее актуальна проблема ИРПП в трансплантологии. Трансплантация почки является методом выбора для пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, позволяющим значительно улучшить качество и продолжительность жизни по сравнению с

заместительной почечной терапией [8, 9]. Ключевым этапом процедуры трансплантации является ишемия донорского органа (как тепловая, так и холодовая) и последующая реперфузия после восстановления кровотока в организме реципиента. Выраженность ИРПП напрямую влияет на функцию трансплантата, являясь одним из факторов риска отсроченной функции трансплантата (ОФТ) и острой реакции отторжения [1, 2, 10]. Таким образом, поиск эффективных способов профилактики и коррекции ИРПП имеет критическое значение для улучшения исходов как резекции, так и трансплантации почки.

Непосредственной причиной ИР-повреждения является восстановление кровоснабжения почки после его приостановки, необходимой для предупреждения интраоперационного паренхиматозного кровотечения во время иссечения пораженного фрагмента органа или наложения анастомозов. Таким об-

разом, реперфузии предшествует тепловая ишемия, индуцированная посредством наложения сосудистого зажима на почечную артерию. Оба процесса, как ишемия, так и реперфузия, кроме своей позитивной значимости во время вмешательства (сначала – сведение практически к нулю риска паренхиматозного кровотечения во время резекции, затем, по ее завершении, восстановление кровотока в сосудистой сети органа) являются одновременно триггерами для запуска механизмов альтерации почечной ткани. В условиях ишемии фактором первичного повреждения является гипоксия/аноксия, в условиях реперфузии – нормоксия. Результатами первичного повреждения и основными факторами альтерации второго порядка становятся: 1) вследствие гипоксии – гипозергиз с нарушением работы АТФ-зависимых ионных насосов и избыточное образование активных форм кислорода (АФК) с активацией свободно-радикального механизма разрушения ряда молекулярных и клеточных структур (белков, липидов, углеводов, нуклеиновых кислот, митохондрий, клеточных мембран и др.); 2) вследствие нормоксии – еще более избыточная (лавинообразная) продукция АФК. К повреждениям и повреждающим факторам последующих порядков относятся повышение проницаемости мембран клеток и их органоидов (в т. ч. мембран лизосом с освобождением активных лизосомальных ферментов), изменение редокс-потенциала, нарушения структуры и функций митохондрий, расстройства ионного состава (прежде всего для катионов калия и кальция), ацидоз, набухание клеток с последующим сдавливанием близлежащих микрососудов и нарушением микроциркуляции и др. Все эти изменения стандартны для любых разновидностей клеток (в т. ч. для всех разновидностей нефроцитов) и в совокупности складываются в типовой неспецифический ответ клетки на действие любого повреждающего фактора независимо от его природы, т. е., как ишемии, так и реперфузии [11–13].

## 2. ПАТОГЕНЕЗ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧКИ

Ишемия и последующая реперфузия почки во время органосохраняющих операций на почке и трансплантации являются одной из важнейших причин формирования в раннем послеоперационном периоде острого почечного повреждения (ОПП) [14–16] с преимущественной альтерацией нефронов, и в частности клеток эпителия канальцевого аппарата [17], а в дальнейшем – развития хронической болезни почек и ХПН [18–22].

Важнейшими повреждающими агентами во время ишемии и реперфузии являются электрически нестабильные и чрезвычайно реактогенные актив-

ные формы кислорода, их основными источниками служат цепь переноса электронов (ЦПЭ) в митохондриях, а также реакции, катализируемые ферментами ксантиноксидазой (ХО), никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазой (НАДФН-оксидаза) и миелопероксидазой (МПО) и др. В соответствии с этим при чрезмерном образовании АФК, в т. ч. в условиях ишемии и преимущественно реперфузии, выделяют следующие основные направления медикаментозного воздействия: 1) снижение или подавление выработки АФК посредством воздействия на ЦПЭ и активность АФК-продуцирующих оксидаз; 2) нейтрализация или удаление АФК с помощью восстановления или усиления антиоксидантной способности внутренней среды [23].

## 3. ОСНОВНЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ИРПП

### 3.1. Подавление образования активных форм кислорода

#### 3.1.1. Ингибирование открытия поры митохондриальной проницаемости (mPTP)

В физиологических условиях ЦПЭ в качестве побочных продуктов генерирует до 90% всех имеющихся в клетке активных форм кислорода [24, 23]. Во время ишемии и особенно последующей реперфузии продукция АФК возрастает многократно, что в комплексе с ишемически-реперфузионными нарушениями биосинтеза АТФ и клеточного гомеостаза кальция может стать причиной образования в местах сближения внутренней и наружной митохондриальной мембраны поры, изменяющей проницаемость мембраны (mitochondrial Permeability Transition Pore, mPTP) [25–30]. Следствием формирования mPTP становятся новые, еще более масштабные нарушения ионного, в т. ч. кальциевого, баланса и энергосинтетической функции митохондрий, а также продолжающееся и все более растущее производство АФК, что в совокупности замыкает порочный круг патогенеза дисфункции митохондрий, может привести к аномально-чрезмерному и необратимому открытию mPTP и запуску механизмов митохондриально-зависимого апоптоза. В соответствии с определением S. Zhou et al. (2023) «открытие митохондриальной поры перехода проницаемости (mPTP) является основным фактором, определяющим митохондриальную дисфункцию, которая приводит к повреждению или гибели клеток» [31]. Согласно современным представлениям, фармакологическое ингибирование открытия mPTP является одним из наиболее перспективных направлений поиска методов предупреждения и коррекции ИР-повреждений [32–34].

mPTP состоит из нескольких белков, среди них – VDAC (порин), ANT (adenine nucleotide translocator),

периферийный бензодиазепиновый рецептор и шаперонный фермент циклофиллин-D (CypD, один из 18 циклофиллинов человека). Причем именно CypD (пептидил-пролил-цис-транс-изомераза F) регулирует открытие mPTP со стороны внутренней мембраны митохондрий [35]. S.M. Fayaz et al. образно назвали циклофиллин-D «ключом к двери смерти» [36]. В силу этого медикаментозное подавление активности CypD может быть использовано для блокады молекулярных механизмов открытия mPTP при формах патологии, сопряженных с задействованием поры перехода проницаемости митохондрий [37], в т. ч. при ишемически-реперфузионных повреждениях почки [38]. Одним из первых веществ, способных к ингибированию активности CypD, стал блокатор кальциневрина циклоспорин А – аффинный к циклофиллину нейтральный липофильный циклический эндекапептид, состоящий из 11 аминокислот с молекулярной массой 1202,6 Да и используемый в качестве иммуносупрессивного и иммуномодулирующего средства в области иммунологии, трансплантологии и онкологии с начала 80-х годов [39, 40]. В настоящее время продолжается доклиническое изучение возможности применения циклоспорина А (CsA) в качестве средства терапии ИР-повреждений почки. В экспериментах с моделированием ишемии-реперфузии почки (односторонняя нефрэктомия, далее 30-минутное пережатие почечной артерии, питающей контрлатеральную почку, с последующей 60–90-минутной реперфузией) у мелких лабораторных животных были получены данные о том, что посткондиционирование посредством введения CsA эффективно защищает почки от повреждающего воздействия ИР [41]; использование CsA повышает способность митохондрий почки удерживать кальций и уровень окислительного фосфорилирования после реперфузии, но зависит от дозы и времени введения препарата [42]; на фоне действия CsA у крыс сокращается численность апоптотически гибнущих клеток, уменьшается степень выраженности микроструктурных нарушений в образцах тканей почки, сохраняются жизнеспособность канальцевого эпителия и состоятельность почечной функции [43, 44]. С такими выводами согласны не все исследователи. Так, например, J. Lee et al. (2015) напоминают о нефротоксичности данного препарата и развитии на фоне его действия вакуолизации цитоплазмы в клетках эндотелия сосудистых клубочков, уменьшении размеров клубочков и существенном снижении почечного кровотока во время реперфузии [45]. A.K.S. Oliveira et al. (2019), оценивая эффективность CsA у крыс с 30-минутной ишемией почек и последующей реперфузией по уровням креатинина, мочевины и натрия в сыворотке крови, а также по наличию и выраженности микроморфологических нарушений в ткани почки, заключили, что «CsA не способен предотвра-

щать пагубные последствия ишемически-реперфузионного повреждения почек крыс» [46].

T. Briston et al. (2019) в качестве причины негативных результатов доклинической оценки терапевтического потенциала CsA кроме присущей CsA нефротоксичности и иммуносупрессивной активности назвали узкий диапазон эффективных концентраций и проблемность точного дозирования препарата. Данная особенность была обнаружена в исследованиях кардиопротекторной активности CsA при ИР-повреждении миокарда: разница между концентрациями CsA, обеспечивающими желаемые и негативные результаты, не превышала 0,2 мкМ. Кроме того, было установлено, что инактивация CypD не блокирует полностью открытие mPTP, а только задерживает этот процесс до наступления еще более глубоких нарушений клеточного гомеостаза кальция. Однако, несмотря на это, сама по себе цель – ингибирование открытия mPTP – остается актуальной, сохраняет свою терапевтическую значимость, требует поиска новых решений [47]. В настоящее время такой поиск осуществляется в двух направлениях. Одним из этих направлений является разработка новых ингибиторов CypD (производные CsA и санглиферина-А, а также семейство малых молекул – непептидных низкомолекулярных ингибиторов циклофиллинов), другим – создание веществ, инактивирующих mPTP независимо от CypD [47, 48]. Как отмечают T. Briston et al. (2019), результаты исследований могут оказать поразительное влияние на концепцию терапевтической помощи не только при ишемически-реперфузионных расстройствах, но также при многих заболеваниях, в патогенезе которых важную роль играет открытие митохондриальной поры перехода проницаемости [47].

### 3.1.2. Ингибирование НАДФН-оксидаз (NOX)

НАДФН-оксидазы представляют собой семейство ферментов, катализирующих образование кофермента NADP<sup>+</sup> из НАДФН (восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотидфосфата) в реакции НАДФН с молекулярным кислородом. Продуктами реакции кроме NADP<sup>+</sup> становятся атомарный водород и супероксидный анион-радикал O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, который, в свою очередь, индуцирует образование других АФК. НАДФН-оксидазы экспрессируются и локализованы во всех клетках, способных к фагоцитозу (моноциты и макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, лаброциты), их биологическая роль связана со способностью к генерации O<sub>2</sub><sup>•-</sup> и заключается в осуществлении фагоцитарной защиты как таковой. Кроме того, данные ферменты могут присутствовать в клетках, не способных к фагоцитозу – так называемые нефагоцитарные конститутивно активные НАДФН-оксидазы, всегда находящиеся в клетке, постоянно образующие O<sub>2</sub><sup>•-</sup> и за этот счет принимающие участие в регулиро-

вании клеточной пролиферации и дифференцировки, а также процессов экспрессии некоторых генов на стадии транскрипции. НАДФН-оксидазы существуют в виде нескольких изоформ, среди них различают 5 мультибелковых комплексов NOX (NOX-1–NOX-5) и 2 комплекса двойных оксидаз DUOX (dual oxidases, DUOX 1 и 2). В составе NOX различают 4 цитозольные и 2 мембранные субъединицы. Активация фагоцитарных НАДФН-оксидаз происходит посредством объединения мембранных и цитозольных компонентов после перемещения последних к плазматической мембране. Присутствие в составе активированного фермента мембранных субъединиц (gp91phox и p22phox) определяет его каталитические свойства, цитозольных (p47phox, p67phox, p40phox, Rac) – регуляторные функции [49–55]. В области ишемии фагоцитоз измененных и/или разрушенных вследствие кислородной депривации молекулярно-клеточных структур закономерно запускает процесс активации фагоцитарных НАДФН-оксидаз с образованием  $O_2^{\cdot-}$  и других АФК, в условиях последующей реперфузии генерация АФК возрастает лавинообразно с интенсификацией свободно-радикального повреждения нуклеиновых кислот, белков и липидов, образованием новых флогенов, задействованием новых фагоцитирующих клеток, наращиванием продукции АФК и замыканием порочного круга механизмов развития ишемически-реперфузионной альтерации [56, 57]. Следовательно, подавление образования АФК путем ингибирования НАДФН-оксидаз может быть актуальным для профилактики и лечения заболеваний, связанных с развитием окислительного стресса, в т. ч. различных ИР-повреждений [58–61]. Апоцинин (ацетованилин, 4-гидрокси-3-метоксиацетофенон, ароматическое соединение растительного происхождения, впервые описанное в 1883 году немецким фармакологом Освальдом Шмидебергом) и дифенилениодония хлорид (ароматическое галогенсодержащее соединение) являются первыми веществами, в отношении которых были подтверждены свойства ингибиторов НАДФН-оксидаз. Механизм действия апоцинина связан с его способностью к запрету активации NOX путем блокады перемещения цитозольных субъединиц p47phox и p67phox через мембрану, дифенилениодония хлорид лимитирует функцию переноса электронов в ферментах NOX. Однако, кроме этого, как отмечают в своем обзоре M. Yu. Wu et al., оба этих вещества «обладают антиоксидантными свойствами и ингибируют синтез оксида азота, ксантинооксидазу, цитохром P450-редуктазу и митохондриальные ферменты, поэтому сложно однозначно связать нейтрализацию ишемически-реперфузионного повреждения апоцинином и дифенилениодония хлоридом с ингибированием фермента NOX» [62]. По данным M. Chokri et al. (2020), примерно за последние 10 лет различными исследова-

телями были изучены в режиме скрининга несколько тысяч молекул с предполагаемым эффектом специфического ингибирования NOX, среди них выделены и классифицированы (по степени специфичности для отдельных изоформ – от отсутствующей до высокой) соединения, действительно обладающие таким эффектом [63]. В их числе, например, соединение APX-115 (3-фенил-1-(пиридин-2-ил)-4-пропил-1-5-гидроксипиразол HCl), вводимый перорально, и в частности, проявляющий нефропротекторную активность при диабетическом поражении почек у мышей [64]; NOS31, выделяемый *Streptomyces sp.* и избирательно блокирующий активность NOX-1 [65]; GLX7013114, селективно ингибирующий NOX-4 [66] и др. Из всех соединений, изучаемых в настоящее время на предмет их применения в практической медицине с целью ингибирования NOX, только одно – GKT137831, прямой ингибитор NOX-1 и NOX-4 – проходило клинические испытания [67], однако их результаты пока не были опубликованы.

### 3.1.3. Ингибирование ксантинооксидазы

Во время ишемии и реперфузии (ИР) активные формы кислорода образуются в ксантинооксидазной реакции катаболизма пуриновых нуклеотидов: в условиях гипоксии на фоне подавления биосинтеза АТФ и роста цитоплазматической концентрации катионов кальция под влиянием  $Ca^{2+}$ -зависимых протеаз происходит частичный протеолиз ксантиндегидрогеназы (отвечает за образование мочевой кислоты из ксантина в физиологических условиях). В результате данный фермент необратимо трансформируется в ксантинооксидазу (Xanthine oxidase, XO), которая переводит ксантин в мочевую кислоту с одновременным образованием супероксидного анион-радикала  $O_2^{\cdot-}$ . В настоящее время ксантинооксидазную реакцию считают основным источником  $O_2^{\cdot-}$  в условиях кислородной депривации и реоксигенации [68], а сам фермент XO – перспективной мишенью для медикаментозной профилактики и коррекции последствий ИР с применением препаратов, ингибирующих XO. К таким препаратам сейчас относят аллопуринол, оксипуринол (аллоксантин), фебуксостат и тофироко-состат [69], все они достаточно широко используются в клинической практике для лечения и профилактики гиперурикемии различного генеза и подагры, однако целесообразность, эффективность и безопасность их использования для предупреждения и лечения ИР-повреждений пока находится в стадии изучения.

Аллопуринол (структурный изомер гипоксантина – природного эндогенного пурина) и оксипуринол (первичный метаболит аллопуринола) в качестве фармакологических средств, ограничивающих образование АФК за счет ингибирования XO при ишемии-реперфузии почек, являлись объектом экспериментальных исследований А.И. Ереми-

ной и соавт. (2024), E.K. Choi et al. (2015), B. Prieto-Mure et al. (2017), H.B. Kang et al. (2023), E. Soliman et al. (2023) и других. В их работах (доклинические рандомизированные контролируемые исследования) для создания модели ИР-повреждения почек мелких лабораторных животных (крысы или мыши) подвергали 30-минутному тотальному обескровливанию одной из почек и нефрэктомии контрлатеральной почки. Эффективность препаратов анализировали по данным гистологических исследований, отдельно ориентированных на выявление особенностей структуры почечных канальцев и апоптически гибнущих клеток, результатам оценки состояния почечной функции, выраженности окислительного стресса и воспалительной реакции, иммунологического статуса. Полученные результаты свидетельствовали о явной полезности аллопуринола и оксипуринола при использовании для уменьшения ИР-повреждений почек [70–74].

Нефропротекторные качества фебуксостата в условиях ишемии и последующей реперфузии почки были изучены H. Tsuda et al. с публикацией результатов в 2012 г. Исследование проводилось на крысах породы Спраг-Доули, среди которых выделяли группу контроля, группу, где животные получали плацебо, и группу с применением фебуксостата. Согласно полученным данным, по сравнению с группами контроля и плацебо у животных, защищенных фебуксостатом, регистрировались заметно меньшие уровни активности ХО и выраженность окислительного стресса (в соответствии с измерениями концентрации нитротирозина, тиобарбитуровой кислоты и 8-изопростана в моче), лучшее, чем в сериях сравнения, состояние почечной функции (по данным определения креатинина и мочевины в сыворотке крови), меньшие повреждения канальцев, выраженность моноцитарно-макрофагальной реакции и численность клеток канальцевого эпителия в состоянии апоптоза в соответствии с результатами гистологического исследования. Как отмечают H. Tsuda et al., все это в совокупности говорит о достаточности защитного потенциала фебуксостата и обоснованности его дальнейшего изучения как потенциального средства медикаментозной защиты почки при ее ишемии и реперфузии [75].

### **3.2. Нейтрализация активных форм кислорода и усиление антиоксидантной защиты**

Среди лекарственных средств, нейтрализующих или удаляющих АФК из внутренней среды организма, выделяют ферментативные и неферментативные антиоксидантные ЛС [76].

#### **3.2.1. Применение ферментативных антиоксидантов (SOD, каталаза) и их миметиков**

К ферментативным антиоксидантным ЛС относят вводимые извне синтетические аналоги эндогенных ферментов, составляющих антиоксидантную систему защиты (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатион-S-трансферазы, тиоредоксины, пероксиредоксины и др.), функцией которой является регулирование процессов свободно-радикального окисления в физиологических условиях [77].

Супероксиддисмутаза (Superoxide dismutase, SOD) катализирует реакцию между супероксидным анион-радикалом и атомарным водородом, в ходе реакции образуются молекулярный кислород и перекись водорода:  $2\text{H}^+ + 2\text{O}_2^- \rightarrow \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$ . В дальнейшем каталаза (Catalase, CAT) переводит образовавшуюся перекись водорода в воду и молекулярный кислород:  $2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$ . Оба фермента, как SOD, так и CAT, высокоспецифичны. В зависимости от металлических кофакторов, присутствующих в активном центре данного фермента, в человеческом организме различают медь/цинксодержащую SOD (Cu/Zn-SOD) и марганецсодержащую SOD (Mn-SOD). Супероксиддисмутаза, точнее ее ферментативная антиоксидантная активность, была установлена в 1968 г. I. Friedovich и J.M. McCord (США). Не сразу, но довольно скоро после этого стартовали исследования, посвященные созданию на основе SOD лекарственных средств, терапевтический потенциал этих ЛС начал изучаться практически с 1987 г. Самыми первыми источниками ЛС на основе SOD являлись ткани и органы животного происхождения. В дальнейшем были разработаны методы получения нативных SOD-содержащих препаратов из определенных штаммов дрожжей, дрожжеподобных грибов и бактерий посредством микробиологического синтеза [78], генно-инженерных методик [79, 80], выделения из микробных тел и хроматографической очистки [81]. Также источниками SOD служат некоторые растения, такие, например, как некоторые сорта дынь [82], раувольфия змеиная [83], семена сосны обыкновенной [84] и др. К сожалению, нативные препараты SOD не отличаются достаточной стабильностью и устойчивостью к протеолизу: период их полураспада в крови не превышает 6 минут. Эта особенность нативных SOD была обнаружена практически сразу же после появления методик их получения из животных и растительных тканей. Именно с этим обстоятельством тогда (конец 80-х – 90-е годы XX столетия) связывали весьма противоречивые результаты экспериментального изучения терапевтического потенциала нативных (природных) SOD на животных моделях ИР-повреждения различных тканей и органов, в т. ч.

почек. В дальнейшем были разработаны более устойчивые и стабильные модифицированные формы препарата (посредством конъюгирования нативной SOD с полиэтиленгликолем – PEG) и различные низкомолекулярные ЛС, имитирующие антиоксидантное действие SOD (SOD-миметики – синтетические металлокомплексы, способные так же, как и SOD, избирательно катализировать *in vivo* нейтрализацию  $O_2^{\cdot-}$  в реакции с образованием перекиси водорода и молекулярного кислорода) [85].

Как отмечают Р.Г. Гончаров и соавт. (2023), в специальной медицинской периодике имеются данные, подтверждающие полезность экзогенной PEG-модифицированной Cu/Zn-SOD при экспериментальном ИР-повреждении мышц, сердца, мозга, печени [86]. Исследования эффективности нативных и конъюгированных препаратов SOD при ишемически-реперфузионном воздействии на почки были начаты в конце 80-х гг. XX столетия, о результатах изысканий сообщалось в публикациях, датированных 1985–1996 гг. (для поиска публикаций использовали базу данных PubMed). Все эти работы носили экспериментальный характер, в выводах большинства из них подчеркивалась защитная роль препаратов SOD, их способность значительно снижать риск и выраженность острого почечного повреждения, обусловленного ИР почечной ткани. Несмотря на столь обнадеживающие результаты исследований, выполненных за последние 15 лет XX в., за прошедшие годы XXI столетия рассматриваемое направление научного поиска практически не получило дальнейшего развития. По этому поводу F.M. Veronese et al. (2002) отметили следующее: «... было обнаружено, что при ишемии почек и печени обе формы фермента (SOD нативная и конъюгированная с PEG) уменьшают реперфузионное повреждение. Учитывая большое количество положительных исследований ПЭГ-SOD, удивительно, что не было разработано и одобрено ни одного метода применения в терапии на людях ...» [87]. Между тем именно SOD является главным инструментом сдерживания альтерирующего влияния  $O_2^{\cdot-}$  в живых организмах [88]. Позволим себе еще одну цитату: «Несмотря на ограничения, фермент СОД зарекомендовал себя как мощное средство против заболеваний, и были разработаны различные формы конъюгатов (SOD), которые, как сообщается, делают его более эффективным. Для использования природных препаратов на основе SOD в профилактике и лечении заболеваний необходимы обширные исследования в этом направлении...» [89].

В 80–90-е гг. XX в., в первое десятилетие XXI в., были созданы несколько классов каталитических поглотителей АФК – препаратов-миметиков супероксиддисмутазы и каталазы (CAT), представляющих собой комплексы марганца с селеном, порфиринами, производными коррола, неароматическими макро-

циклами, способных одновременно поглощать супероксидный анион-радикал и перекись водорода, примерно сопоставимых между собой по выраженности SOD-активности, но в зависимости от структурной модификации прототипа различающихся по уровню каталазной активности (заметным повышением последней характеризовалась, например, модификация EUC-8 – хлорид N,N-бис(салицилиден) этилендиамина марганца) [90–96]. Терапевтический потенциал некоторых из них при ИР-повреждении почечной ткани был подтвержден P. Gianello et al. (1996), P.K. Chatterjee et al. (2004) и др. [97, 98]. Целью исследований последних лет является совершенствование уже известных и создание новых комплексов марганца с различными новыми лигандами, проявляющих свойства каталитических поглотителей АФК и высокоэффективных функциональных имитаторов CAT и SOD. В многочисленных публикациях описываются особенности их биосинтеза, молекулярной структуры, физико-химических характеристик, приводятся результаты определения антиоксидантной активности, обосновывается пригодность этих соединений для доклинического изучения в качестве будущих фармакологических средств профилактики и лечения ИР-повреждений различных органов, в т. ч. почек [99–109].

### 3.2.2. Применение неферментативных антиоксидантов (аскорбиновая кислота, $\alpha$ -токоферол, N-ацетилцистеин)

В рамках проблемы профилактики и лечения последствий ишемии/реперфузии, в т. ч. почек, в настоящее время изучается терапевтический потенциал неферментативных антиоксидантных ЛС, таких, например, как аскорбиновая кислота,  $\alpha$ -токоферол, N-ацетилцистеин, а также митохондриально адресованные митохинон и элампретид.

Как отмечают A.M.E. Spoelstra-de Man et al. (2018), за последние годы внимание специалистов, работающих над вопросами медикаментозной коррекции ИР-повреждений, все чаще обращается к идее возможного использования с этой целью аскорбиновой кислоты. Значимость аскорбиновой кислоты как вещества с антиоксидантными свойствами заключается в ее способности к поглощению  $ONOO^{\cdot-}$ ,  $HOCl$  и супероксидных анион-радикалов, подавлению активности ксантин- и НАДФН-оксидазы, восстановлению  $\alpha$ -токоферола, тетрагидробиоптерина из дигидробиоптерина, эндотелиальной синтазы оксида азота с повышением вследствие этого биодоступности оксида азота, синтезируемого в эндотелии сосудов и др. [110]. Согласно результатам исследований A.A. Fowler et al. (2014), M.H. Zabet et al. (2016), P.E. Marik et al. (2016) и др., парентеральное введение высоких (супрафизиологических) доз витамина С весьма способствует более быстрому

восстановлению подопытных животных и пациентов (рандомизированные доклинические и клинические исследования соответственно) при тяжелом сепсисе и септическом шоке [111–113], после остановки сердца [114], при инфаркте миокарда [115], реперфузионных нарушениях ритма [116, 117], ИР-повреждениях головного мозга [118]. Также в ряде публикаций сообщается о заметном терапевтическом эффекте высоких доз аскорбиновой кислоты (парентеральное введение) при экспериментальном ИР-повреждении почечной ткани [119–121]. Тем не менее, несмотря на имеющиеся подтверждения терапевтического потенциала аскорбиновой кислоты при ИР-повреждениях, в т. ч. почечной ткани, спорными остаются многие важные вопросы (например, вопросы дозирования и ритма введения препарата, сочетания его с другими ЛС и т. д.), на которые пока нет исчерпывающих ответов [122].

Антиоксидантная активность  $\alpha$ -токоферола доказана во множестве работ: во внутренней среде организма это вещество является регулятором интенсивности свободно-радикальной перекисидации липидов за счет захвата липидных радикалов и радикалов липоперекисей (витамин Е – «перехватчик» или «ловушка» свободных радикалов). Кроме того,  $\alpha$ -токоферол участвует в восстановлении коэнзима Q; контролирует активность фосфолипазы  $A_2$  (а значит, косвенно влияет на метаболизм арахидоновой кислоты и синтез простагландинов и лейкотриенов); в условиях повышенного образования свободных радикалов способствует сохранению биологической активности витамина А, обрывая цепи перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот, входящих в состав этого витамина; как синергист селена (селен – кофактор глутатионпероксидазы), принимает косвенное участие в нейтрализации гидроперекисей липидов. Из-за присущей токоферолам липофильности и гидрофобности эндогенный  $\alpha$ -токоферол постоянно локализован в липидном слое биологических мембран, что является одним из факторов их стабилизации. Однако одновременно за счет тех же липофильности и гидрофобности, во-первых,  $\alpha$ -токоферол как лекарственный препарат не может быть включен в состав перфузионных сред, вводимых внутривенно; во-вторых, при использовании других способов парентерального введения антиоксидантный эффект данного препарата проявляется в полном объеме не ранее чем через 17–24 часа после инъекции [123].

N-ацетилцистеин (NAC) – содержащее сульфгидрильную группу производное цистеина, внедренное в клиническую практику в качестве муколитического ЛС более 60 лет назад. Уже после этого была выявлена антиоксидантная активность NAC и установлены ее механизмы. Одним из них является прямая инактивация АФК с задействованием сульфгидрильной

группы NAC, другим – участие в синтезе глутатиона, который образуется в глутамильном цикле из глутамата, цистеина (появляется после деацетилирования NAC) и глицина. В свою очередь, глутатион является ключевым фигурантом системы защиты клетки от свободно-радикального повреждения [124]. Эффективность применения NAC при ИР-повреждении почечной ткани изучается пока только в экспериментах с моделированием 30–45-минутной ишемии и 1–24-часовой реперфузии, анализом почечной функции, функционального состояния митохондрий, митохондриального гомеостаза и гистологической картины. Результаты экспериментальных исследований подтверждают полезность применения NAC в рассматриваемой ситуации и свидетельствуют о целесообразности проведения исследований в клинических условиях [125–128].

### 3.2.3. Митохондриально-направленная терапия (митохинон, элампретид)

В экспериментах с моделированием ИР-повреждения почечной ткани у мелких лабораторных животных Z. Liu et al. (2021), Mao et al. (2022) и др. наблюдали весьма высокий уровень нефропротекции на фоне действия вводимого внутривенно митохондриально адресованного антиоксиданта митохинона (MitoQ, образуется при соединении убихинона (CoQ10) и катиона трифенилфосфония, доставляющего CoQ10 в митохондрии). Как отмечают авторы, в условиях ИР данный препарат эффективно защищал почки от негативного свободно-радикального влияния, сохранял достаточность почечной функции, уменьшал повреждение митохондрий и образование АФК, сокращал численность апоптотически гибнущих клеток эпителия проксимальных канальцев, способствовал нормализации мембранного потенциала митохондрий и биосинтеза АТФ [129–132].

Элампретид, известный также как пептид SS-31, был синтезирован в 2000 г. H. Szeto и P.W. Schiller (отсюда аббревиатура SS в обозначении вещества). Элампретид представляет собой тетрапептид D-Arg-диметилTyr-Lys-Phe-NH<sub>2</sub>, способный накапливаться в митохондриях с эффектом нейтрализации митохондриальных АФК [133]. Согласно результатам исследований H.H. Szeto et al. (2017), H.L. Huang (2024), применение SS-31 в течение 6 недель после моделирования ИР почки у подопытных крыс способствовало прежде всего сохранению целостности митохондрий (митопротекторный эффект SS-31), вслед за этим – снижению уровня экспрессии всех маркеров воспаления, сохранению или восстановлению структуры эпителиоцитов канальцевого аппарата, клеток эндотелия капилляров клубочков и подоцитов, уменьшению частоты апоптоза и/или некроза клеток эпителия канальцев, остановке формирования гломерулосклероза и интерстициального

фиброза. Защиту митохондрий с применением SS-31 при ИР-травме Н.Н. Szeto et al. (2017) назвали новым терапевтическим подходом, способным остановить развитие ХБП после ишемии/реперфузии почки [134–136].

#### 4. СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К МИНИМИЗАЦИИ ИРПП

Помимо фармакологической коррекции окислительного стресса фундаментальное значение в профилактике ИРПП, особенно в трансплантологии, имеет метод гипотермии. Топическое охлаждение изолированной почки физиологическим раствором или консервирующими растворами, обогащенными фармакохолодовыми агентами, является «золотым стандартом» для продления времени толерантности органа к ишемии и снижения выраженности реперфузионного повреждения [137, 138]. Этот подход направлен на снижение метаболической активности тканей, и как следствие, на уменьшение образования АФК и лактатацидоза во время ишемии. Отечественные исследования в области криобиологии и консервации органов также вносят значительный вклад в разработку эффективных растворов для перфузии и хранения трансплантатов [139, 140].

Среди фармакологических препаратов, применяющихся в клинической практике, определенный интерес представляет N-ацетилцистеин (НАС). Благодаря своим антиоксидантным свойствам и способности повышать уровень глутатиона НАС изучался в ряде исследований как потенциальное средство для снижения контраст-индуцированной нефропатии и смягчения последствий ИРПП [141, 142]. Однако его рутинное применение для профилактики ИРПП при трансплантации почки требует дальнейших масштабных исследований.

Таким образом, наиболее перспективным представляется комбинированный подход, сочетающий аппаратные методы защиты органа (гипотермию) с адьювантной фармакотерапией, направленной на ключевые звенья патогенеза окислительного стресса.

#### 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выполнении органосохраняющих операций на почке, и особенно при трансплантации почки, в условиях теплового обескровливания данного органа риск развития ишемически-реперфузионного (ИР) повреждения почечной ткани существует всегда у каждого пациента в 100% случаев. Следовательно, у всех пациентов оперирование такого рода в идеале должно происходить с использованием тех или иных средств предупреждения и коррекции ИР-нарушений структуры и функций почечной ткани.

Первая в истории органосохраняющих операций резекция почки была осуществлена в 1887 г. хирургом Vincenz Czerny (German Bohemia). С тех пор и до настоящего времени включительно (конец первой четверти XXI в.) во всех странах мира медицина так и не располагает клинически апробированными, действующими и эффективными технологиями защиты тканей и органов, в т. ч. почки, от пагубного влияния ишемии/реперфузии. Однако активный поиск таких технологий никогда не прекращался и продолжается сейчас.

Учитывая первостепенную важность АФК-ассоциированного свободно-радикального механизма ИР-повреждений, многие и многие исследования посвящены разработкам методов фармакологической антиоксидантной органопротекции, воздействующих на процессы образования, нейтрализации и удаления активных форм кислорода. На данном этапе развития медицинской науки в качестве возможных медикаментозных средств антиоксидантной защиты почечной ткани – пока только в рамках доклинических исследований – тестируются вещества, способные блокировать молекулярные механизмы открытия поры перехода проницаемости мембран митохондрий, а также подавлять образования АФК путем ингибирования НАДФН- и ксантиноксидазы. Изучается терапевтический потенциал экзогенных ферментативных препаратов (супероксиддисмутазы, каталаза и др.), низкомолекулярных каталитических поглотителей АФК, неферментативных антиоксидантов, таких, например, как супрафизиологические дозы аскорбиновой кислоты или митохондриально адресованные митохинон и элампретид и др. Возможно, в будущем результаты этих исследований послужат основой для создания эффективной системы антиоксидантной профилактики и лечения ишемически-реперфузионных повреждений почечной ткани при органосохраняющих операциях на почке и трансплантации.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Шевченко СЮ, Моисеев СВ, Шилов ЕМ и др. Отсроченная функция трансплантата: патогенез, прогноз, профилактика. *Нефрология*. 2018; 22 (2): 23–34. Shevchenko SYu, Moiseev SV, Shilov EM et al. Delayed graft function: pathogenesis, prognosis, prevention. *Nephrology*. 2018; 22 (2): 23–34.
2. Готье СВ, Хомяков ВМ, Шестакова МВ. Актуальные проблемы трансплантации почки в Российской Федерации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020; XXII (1): 6–17. Gautier SV, Khomyakov VM, Shestakova MV. Current issues of kid-

- ney transplantation in the Russian Federation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2020; XXII (1): 6–17.
3. Ягафарова РК. Современные аспекты хирургического лечения туберкулеза мочевыделительной системы. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015; 10 (3): 75–78. Yagafarova RK. Modern aspects of surgical treatment of tuberculosis of the urinary system. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2015; 10 (3): 75–78.
  4. Филимонов ВБ, Васин ПВ, Снегур СВ, Панченко ВН. Эхинококкоз почки. *Исследования и практика в медицине*. 2019; 6 (4): 151–157. Filimonov VB, Vasin PV, Snegur SV, Panchenko VN. Echinococcosis of kidneys. *Research and Practical Medicine Journal*. 2019; 6(4): 151–157. doi: 10.17709/2409-2231-2019-6-4-15.
  5. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V et al. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019; 30 (5): 706–720.
  6. Ljunberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, Bensalah K, Dabestani S, Fernández-Pello S et al. European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: The 2019 update. *Eur Urol*. 2019; 75: 799–810.
  7. Campbell SC, Clark PE, Chang SS, Karam JA, Souter L, Uzzo RG. Renal mass and localized renal cancer: evaluation, management and follow-up: AUA guideline: Part I. *J Urol*. 2021; 206 (2): 199–208.
  8. Сухих ГТ, Шилов ЕМ, Бобков ИВ и др. Национальные клинические рекомендации по трансплантации почки. *Нефрология*. 2017; 21 (4): 9–42. Sukhikh GT, Shilov EM, Bobkov IV et al. National clinical guidelines for kidney transplantation. *Nephrology*. 2017; 21 (4): 9–42.
  9. Hart A, Lentine KL, Smith JM, Miller JM, Skeans MA, Prentice M et al. OPTN/SRTR 2019 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant*. 2021; 21 Suppl 2: 21–137.
  10. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant*. 2011; 11 (11): 2279–2296.
  11. Лукьянова ЛД. Сигнальные механизмы гипоксии. М.: РАН, 2019; 215. Lukanova LD. Hypoxia signaling mechanisms. Moscow: RAS, 2019; 215.
  12. He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma K. Antioxidants support cellular redox homeostasis by eliminating reactive oxygen species. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 44 (2): 532–553. doi: 10.1159/000485089.
  13. Lushchak VI, Story KB. An updated concept of oxidative stress: definitions, classifications, and regulatory pathways involved. *EXCLI J*. 2021; 20: 956–967. doi: 10.17179/excli2021-3596.
  14. Melo Ferreira R, Szabo AR, Winfrey S, Collins KS, Janosevic D, Gulbranson KJ et al. Integration of spatial and single-cell transcriptomics reveals the interaction of epithelial cells and the immune system in kidney damage. *JCI Insight*. 2021 Jun 22; 6 (12): e147703. doi: 10.1172/jci.insight.147703.
  15. Li Z, Ludwig N, Thomas K, Mersmann S, Lehmann M, Westweber D et al. The pathogenesis of acute kidney injury caused by ischemia-reperfusion depends on the involvement of neutrophils in the kidneys, while the pathogenesis acute kidney injury caused by sepsis does not require this. *Front Immunol*. 2022 Apr 21; 13: 843782. doi: 10.3389/fimmu.2022.843782.
  16. Wang V, Sai VL, Yang B. [Role of macrophage polarization and their interaction with renal tubule epithelial cells in acute kidney injury caused by ischemia-reperfusion]. *Sheng Li Xue Bao*. 2022 Feb 25; 74 (1): 28–38. Chinese. PMID: 35199123.
  17. Han SJ, Lee HT. Mechanisms and therapeutic targets in acute ischemic kidney injury. *Kidney Res Clin Pract*. 2019 Dec 31; 38 (4): 427–440. doi: 10.23876/j.krcp.19.062.
  18. Venkatachalam MA, Weinberg JM, Kriz W, Bidani AK. Failed tubule recovery, AKI-CKD transition, and kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol*. 2015; 26 (8): 1765–1776. doi: 10.1681/ASN.2015010006.
  19. Zhang Z, Haimovich B, Kwon YS, Lu T, Fyfe-Kirschner B, Olweny EO. Unilateral Partial Nephrectomy with Warm Ischemia Results in Acute Hypoxia Inducible Factor 1-Alpha (HIF-1 $\alpha$ ) and Toll-Like Receptor 4 (TLR4) Overexpression in a Porcine Model. *PLoS One*. 2016; 11 (5): 154.
  20. Dagenais J, Bertolo R, Garisto J, Chavali J, Kaouk J. «At-risk» kidney: How surgical factors influence renal functional preservation after partial nephrectomy. *Int J Urol*. 2019 May; 26 (5): 565–570. doi: 10.1111/iju.13930.
  21. Gonzalez SR, Cortês AL, Silva RCD, Lowe J, Prieto MC, Silva Lara LD. Acute kidney injury overview: From basic findings to new prevention and therapy strategies. *Pharmacol Ther*. 2019; 200: 1–12. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.04.001.
  22. Kormann R, Kavvadas P, Placier S, Vandermeersch S, Dorison A, Dussaule JC et al. Periostin promotes cell proliferation and macrophage polarization to drive repair after AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31 (1): 85–100. doi: 10.1681/ASN.2019020113.
  23. Shih-Ping Hsu. Oxidative Stress Targeting Therapy—from Bench to Clinical Application. *Am J Biomed Sci Res*. 2020; 7 (5): 412–416. doi: 10.34297/AJBSR.2020.07.001188.
  24. Dan Dunn J, Alvarez LA, Zhang K, Soldati T. Reactive oxygen species and mitochondria: relationship with cellular homeostasis. *Redox Biol*. 2015 Dec; 6: 472–485. doi: 10.1016/j.redox.2015.09.005.
  25. Halestrap AP, Richardson AP. Transition of mitochondria to a state of increased permeability: modern concepts of its nature and role in ischemic/reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol*. 2015 Jan; 78: 129–141. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.08.018.
  26. Morciano G, Bonora M, Campo G, Aquila G, Rizzo P, Georgi K et al. The mechanical role of mPTP in ischemic-reperfusion injury. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 982: 169–189. doi: 10.1007/978-3-319-55330-6\_9.
  27. Panel M, Ruiz I, Brillet R, Lafdil F, Teixeira-Clerc F, Nguyen KT et al. Low-molecular-weight cyclophilin inhibitors block the opening of the mitochondrial permeability transition pore and protect mice from ischemic/

- reperfusion liver damage. *Gastroenterology*. 2019 Nov; 157 (5): 1368–1382. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.026.
28. Yang H, Li R, Zhang L, Zhang S, Dong V, Chen Y et al. p53-cyclophilin D mediates renal tubule cell apoptosis in acute renal failure. kidney damage caused by ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019 Nov 1; 317 (5): F1311–F1317. doi: 10.1152/ajprenal.00072.2019.
  29. Hurst S, Gonno F, Dia M, Crola Da Silva K, Gomez L, Scheu SS. Cyclophilin D phosphorylation at serine 191 regulates the opening of mitochondrial permeability transition pores and cell death after ischemia-reperfusion. *Cell Death Dis*. 2020 Aug 19; 11 (8): 661. doi: 10.1038/s41419-020-02864-5.
  30. Robichaud DJ, Harata M, Murphy E, Karch J. Necrosis that depends on the mitochondrial permeability transition pore. *J Mol Cell Cardiol*. 2023 Jan; 174: 47–55. doi: 10.1016/j.yjmcc.2022.11.003.
  31. Zhou S, Yu C, Zhang L, Jiang Z. Cyclophilin D-mediated transition of mitochondrial permeability regulates mitochondrial function. *Curr Pharm Des*. 2023; 29 (8): 620–629. doi: 10.2174/1381612829666230313111314.
  32. Bhosale G, Duchene MR. Investigation of mitochondrial transitional pore channel permeability in disease phenotypes and drug screening. *Curr Protoc Pharmacol*. 2019 Jun; 85 (1): e59. doi: 10.1002/cpph.59.
  33. Šileikytė J, Devereaux J, de Jong J, Schiavone M, Jones K, Nilsen A et al. Second-generation mitochondrial pore permeability transition inhibitors with improved plasma stability. *ChemMedChem*. 2019 Oct 17; 14 (20): 1771–1782. doi: 10.1002/cmcd.201900376.
  34. Boyenle ID, Oyedele AK, Ogunlana AT, Adeyemo AF, Oyelere FS, Akinola OB et al. Targeting the mitochondrial permeability transition pore for drug development: Challenges and opportunities. *Mitochondria*. 2022 Mar; 63: 57–71. doi: 10.1016/j.mito.2022.01.006.
  35. Amanakis G, Murphy E. Cyclophilin D: integrator of mitochondrial functions. *Front Physiol*. 2020 Jun 17; 11: 595. doi: 10.3389/fphys.2020.00595.
  36. Fayaz SM, Raj YV, Krishnamurti RG. CypD: the key to the door of death. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015; 14 (5): 654–663. doi: 10.2174/1871527314666150429113239.
  37. Nesi S. Mitochondrial permeability transition pores in cell death: a promising bioarchitecture for drug binding. *Med Res Rev*. 2020 Mar; 40 (2): 811–817. doi: 10.1002/med.21635.
  38. Hu V, Chen Z, Ye Z, Xia D, Xia Z, Ma J et al. Suppression of cyclophilin D gene expression by RNA interference protects rats from ischemic/reperfusion injury to the kidneys. *Study of renal blood flow*. 2010; 33 (3): 193–199. doi: 10.1159/000316704.
  39. Гаранян ЛГ, Авагян ДВ. Циклоспорин А в дерматологии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014; 5: 8–16. Garanyan LG, Avagyan DV. Cyclosporine A in dermatology. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsiklosporin-a-v-dermatologii>. 2014; 5: 8–16. (Дата обращения/Date of access: 07.06.2025).
  40. Flores K, Fouquet G, Mura IS, Maciel TT, Ermin O. Lessons to be learned from low-dose cyclosporine-A: a novel approach for unexpected clinical applications. *Front Immunol*. 2019; 10: 588. doi: 10.3389/fimmu.2019.00588.
  41. Lemoine S, Pillot B, Ronjean N, Auger L, Raiberen M, Varenne A et al. Postconditioning with cyclosporin A reduces early renal dysfunction by suppressing the transition of mitochondria to a state of increased permeability. *Transplantation*. 2015 Apr; 99 (4): 717–723. doi: 10.1097/TP.0000000000000530.
  42. Lemoine S, Pillot B, Oj L, Rabeiren M, Varenne A, Norman G et al. Cyclosporin A dose and time of administration for effective pretreatment before kidney reperfusion in mice. *PLoS One*. 2017 Aug 10; 12 (8): e0182358. doi: 10.1371/journal.pone.0182358.
  43. Lemos SV Neto, Vianna IG, Castiglia YM, Golim MA, Souza AV, Carvalho LR et al. Cyclosporin A attenuates apoptosis and necrosis after ischemic-reperfusion kidney injury in rats with temporary hyperglycemia. *Acta Cir Bras*. 2017 Mar; 32 (3): 203–210. doi: 10.1590/S0102-86502017003000004.
  44. Ozgen ZE, Erdinge M, Kaya MS, Aktar F, Ozekindzhi SO, Erdinge L, Uyar E. Involvement of necroptosis and apoptosis in the protective effect of cyclosporin A in rat ischemic-reperfusion kidney injury. *J Mol Histol*. 2024 Dec 4; 56 (1): 30. doi: 10.1007/s10735-024-10281-7.
  45. Lee J, Hosgood SA, Patel MS, Nicholson ML. Hydrogen sulfide as a new treatment for cyclosporine nephrotoxicity. *J Surg Res*. 2015 Aug; 197 (2): 419–426. doi: 10.1016/j.jss.2015.02.061.
  46. Oliveira AKS, Modulo NSP, Dominguez MAK, Schwingel PA. Effect of cyclosporine on ischemic-reperfusion injury of rat kidneys. Experimental model. *Acta Cir Bras*. 2019 Oct 14; 34 (8): e201900806. doi: 10.1590/s0102-865020190080000006.
  47. Briston T, Selwood DL, Sabadkai G, Duchene MR. Transition of mitochondria to a state of increased permeability: molecular damage with multiple drug targets. *Trends Pharmacol Sci*. 2019 Jan; 40 (1): 50–70. doi: 10.1016/j.tips.2018.11.004.
  48. Stauffer VT, Goodman AZ, Halley PA. Cyclophilin inhibition as a treatment strategy for human diseases. *Front Pharmacol*. 2024 Jul 8; 15: 1417945. doi: 10.3389/fphar.2024.1417945.
  49. Chuong Nguyen MV, Lardy B, Pakle MH, Rousse F, BERTHIER S, Bayeux A et al. NADPH oxidases, Nox – a new family of isoenzymes. *Med Sci (Paris)*. 2015 Jan; 31 (1): 43–52. In French. doi: 10.1051/medsci/20153101012.
  50. Filip-Ciubotaru F, Manchiuk K, Stoleriu G, Foya L. NADPH oxidase: structure and activation mechanisms (review). Note I. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2016 Jan–Mar; 120 (1): 29–33. PMID: 27125069.
  51. Rastogi R, Geng S, Li F, Ding Y. NOX activation through subunit interaction and underlying mechanisms in diseases. *Front Cell Neurosci*. 2017 Jan 10; 10: 301. doi: 10.3389/fncel.2016.00301.
  52. Belambri SA, Rolas L, Raad H, Hurtado-Nedelek M, Dang PM, El-Benna J. Activation of NADPH oxidase in neutrophils: the role of phosphorylation of its sub-

- nits. *Eur J Clin Invest*. 2018 Nov; 48 Suppl 2: e12951. doi: 10.1111/eci.12951.
53. Costa TJ, Barros PR, Arce K, Santos JD, da Silva-Neto J, Egea G et al. The homeostatic role of hydrogen peroxide, superoxide anion and nitric oxide in the vascular system. Free radicals. *Biol Med*. 2021; 162: 615–635. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.11.021.
54. Vermot A, Petit-Hartlein I, Smith SME, Fieshi F. NADPH oxidases (NOX): a review from discovery, molecular mechanisms to physiology and pathology. *Antioxidants (Basel)*. 2021, Jun; 10 (6): 890. doi: 10.3390/antiox10060890.
55. Begum R, Tota S, Abdulkadir A, Kaur G, Baham P, Batra S. Proteins of the NADPH oxidase family: dynamics of signaling for the treatment of diseases. *Cell Mol Immunol*. 2022 Jun; 19 (6): 660–686. doi: 10.1038/s41423-022-00858-1.
56. Гулиева СВ, Халилов ВГ. Патобиохимические изменения в тканях при ишемии. *Проблемы современной науки и образования*. 2016; 26 (68): 16–25. Gulieva SV, Khalilov VG. Pathobiochemical changes in tissues during ischemia. *Problems of modern science and education*. 2016; 26 (68): 16–25. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patobiohimicheskie-izmeneniya-v-tkanyah-pri-ishemii>. (Дата обращения/Date of access: 04.06.2025).
57. Vaghela BN, Vaidya FU, Agrawal Y, Santra MK, Mishra V, Pathak S. Molecular aspects of NADPH oxidases and their pathological consequences. *Cell Biochem Funct*. 2021 Mar; 39 (2): 218–234. doi: 10.1002/cbf.3589.
58. Brandes RP, Weissmann N, Schroeder K. NADPH oxidases of the Nox family: molecular mechanisms of activation. *Free Radic Biol Med*. 2014 Nov; 76: 208–226. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.046.
59. Elbatrik MH, Muke H, Schmidt HHHH. NOX inhibitors: from laboratory studies to clinical trials. *Handbook of experimental pharmacology*. 2021; 264: 145–168. doi: 10.1007/164\_2020\_387.
60. Cipriano A, Viviano M, Feoli A, Milite K, Sarno G, Castellano S, Sbardella G. NADPH oxidases: from molecular mechanisms to current inhibitors. *J Med Chem*. 2023 Sep 14; 66 (17): 11632–11655. doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c00770.
61. Upadhyay RK, Kumar K, Vishwakarma VK, Singh N, Narang R, Parah N et al. Promising NOX-based therapeutic strategies for treating various cardiovascular diseases: a comprehensive review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2025; 23 (1): 12–30. doi: 10.2174/0115701611308870240910115023.
62. Wu MYu, Yang GT, Liao VT, Tsai AP, Cheng YL, Cheng PV et al. Current understanding of the mechanisms of ischemic and reperfusion injury. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 46 (4): 1650–1667. doi: 10.1159/000489241.
63. Chokri M, Lelup L. Family of NADPH oxidases and their inhibitors. *Antioxid Redox Signal*. 2020 Aug 10; 33 (5): 332–353. doi: 10.1089/ars.2019.7915.
64. Kwon G, Uddin MJ, Lee G, Jiang S, Cho A, Lee JH et al. A new pan-Nox inhibitor, APX-115, protects the kidneys of mice with streptozotocin-induced diabetes: a possible role for peroxisomal and mitochondrial biogenesis. *Oncotarget*. 2017 Jun 16; 8 (43): 74217–74232. doi: 10.18632/oncotarget.18540.
65. Yamamoto T, Nakano H, Shiomi K, Vanibuchi KH, Takahashi T, Urano Y, Kamata T. Identification and characterization of a novel NADPH oxidase 1 (Nox1) inhibitor that promotes the proliferation of colon and breast cancer cells. *Biol Pharm Bull*. 2018 Mar 1; 41 (3): 419–426. doi: 10.1248/bpb.b17-00804.
66. Dionysopoulou S, Vikstrom P, Bucolo K, Romano GL, Mikale V, Svensson R et al. NOX4 inhibitor GLX7013114, applied topically, is effective in the treatment of early pathological manifestations of diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2023 May 1; 72 (5): 638–652. doi: 10.2337/db22-0515.
67. De Livera AM, Roitens A, Cooper M, Thomas M, Yandeleit-Dam K, Shaw JE, Salim A. Evaluating the efficacy and safety of GKT137831 in adults with type 1 diabetes and persistently elevated urinary albumin: a statistical analysis plan. *Researches*. 2020 Jun 3; 21 (1): 459. doi: 10.1186/s13063-020-04404-0.
68. Shibuya S, Watanabe K, Ozawa Y, Shimizu T. Xanthine oxidase-mediated superoxide production is not associated with age-related pathologies in deficient mice with a Sod1 deficit. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 29; 22 (7): 3542. doi: 10.3390/ijms22073542.
69. Bredmayer M, Lopez LM, Eisenreich MA, Hickmann S, Bongiorno GK, d'Avila R et al. Xanthine oxidase inhibitors for the prevention of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018 Feb 7; 18 (1): 24. doi: 10.1186/s12872-018-0757-9.
70. Еремينا АИ, Инчина ВИ, Коробков ДМ, Клочкова АА, Неськина ДИ, Васина АП и др. Оценка применения аллопурина при ишемически-реперфузионном повреждении почек у крыс в эксперименте. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2024; 6 (144). Yeremina AI, Inchina VI, Korobkov DM, Klochkova AA, Neskina DI, Vasina AP et al. An evaluation of allopurinol use in ischaemia reperfusion kidney injury in rats in an experiment. *International research journal*. 2024; 6 (144). URL: <https://research-journal.org/archive/6-144-2024-june/10.60797/IRJ.2024.144.60>. (Дата обращения/Date of access: 28.05.2025). doi: 10.60797/IRJ.2024.144.60.
71. Choi EK, Jung H, Kwak KH, Yeo J, Yi SJ, Park CY et al. Effect of allopurinol and apocinin on ischemic-reperfusion kidney injury in rats. *Transplant Proc*. 2015 Jul-Aug; 47 (6): 1633–1638. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.06.007.
72. Prieto-Mure B, Lloris-Carsi HM, Belda-Antoli M, Toledo-Pereira LH, Segalvo-Lapegna D. Allopurinol protects the kidneys from ischemia by suppressing the reaction of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6. *J Invest Surg*. 2017 Jun; 30 (3): 143–151. doi: 10.1080/08941939.2016.1230658.
73. Kang HB, Lim KK, Kim J, Han SJ. Oxypurinol protects the kidneys from ischemia/reperfusion injury by inducing hemoxygenase-1. *Front Med*. 2023; 10: 1030577. doi: 10.3389/fmed.2023.1030577.

74. Soliman E, Elshazli SM, Shevayh SM, El Shaarawy F. Protective effect of allopurinol on the kidneys and liver after ischemia/reperfusion injury of the kidneys: interaction between xanthine oxidase and the gamma-signaling pathway of the peroxisome proliferator-activated receptor. *Food Chem Toxicol.* 2023 Aug; 178: 113868. doi: 10.1016/j.fct.2023.113868.
75. Tsuda H, Kawada N, Kaimori JY, Kitamura H, Moriyama T, Rakugi H et al. Febuxostat suppressed ischemic-reperfusion kidney damage by reducing oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Oct 19; 427 (2): 266–272. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.09.032.
76. Шахмарданова СА, Гулевская ОН, Селецкая ВВ, Зеленская АВ, Хананашвили ЯА, Нefeldов ДА, Галенко-Ярошевский ПА. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине. *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* 2016; (3): 4–15. Shakhmardanova SA, Gulevskaya ON, Seletskaya VV, Zelenskaya AV, Khananashvili YaA, Nefedov DA, Galenko-Yaroshevsky PA. Antioxidants: classification, pharmacological properties the use in the practice of medicine antioxidants: classification, pharmacological properties the use in the practice of medicine. *Journal of fundamental medicine and biology.* 2016; (3): 4–15.
77. Blagov AV, Summerhill VI, Sukhorukov VN, Zhigmitova EB, Postnov AY, Orekhov AN. Potential use of antioxidants for the treatment of chronic inflammatory diseases. *Front Pharmacol.* 2024 May 16; 15: 1378335. doi: 10.3389/fphar.2024.1378335.
78. Колодяжная ВА, Яковлева ЕП. Новый источник получения фермента супероксиддисмутазы. *Фармация.* 2015; (8): 26–29. Kolodyazhnaya VA, Yakovleva EP. New source for obtaining the enzyme superoxide dismutase. *Pharmacy.* 2015; (8): 26–29.
79. Шустов АВ, Ескендинова СЗ, Манат Е, Унышева ГБ, Сарина НИ. Получение рекомбинантного антигена бруцелл – Cu/Zn-зависимой супероксиддисмутазы (SOD). *Биотехнология. Теория и практика.* 2013; (3): 65–70. Shustov AV, Eskendirova SZ, Manat E, Unysheva GB, Sarina NI. Production of recombinant Brucella antigen – Cu/Zn-dependent superoxide dismutase (SOD). *Biotechnology. Theory and Practice.* 2013; (3): 65–70. doi: 10.11134/btp.3.2013.11.
80. Dong S, Wang V, Li S, Han H, Lev P, Yang K. Thermoacidophilic Alicyclobacillus superoxide dismutase: a good candidate for the role of additive in food and medicine. *Front Microbiol.* 2021 Mar 18; 12: 577001. doi: 10.3389/fmicb.2021.577001.
81. Комолов АС. Разработка способа биосинтеза рекомбинантных белков и пептидов в форме активных телец включения в клетках *Escherichia coli*: Дис. ... канд. биол. наук. М., 2025; 103. Komolov AS. Development of a method for the biosynthesis of recombinant proteins and peptides in the form of active inclusion bodies in *Escherichia coli* cells: Dis. ... Cand. Biol. Sci. Moscow, 2025; 103.
82. Carillon J, Rugale C, Rouanet JM, Cristol JP, Lacan D, Jover B. Endogenous antioxidant defense induction by melon superoxide dismutase reduces cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Int J Food Sci Nutr.* 2014; 65 (5): 602–609.
83. Кириллова НВ, Спасенкова ОМ, Пивоварова НС, Иванов АГ. Выделение и очистка супероксиддисмутазы из культивируемых растительных клеток. *Бутлеровские сообщения.* 2018; 55 (7): 126–134. Kirillova NV, Spasenkova OM, Pivovarova NS, Ivanov AG. Isolation and purification of superoxide dismutase from cultivated plant cells. *Butlerov Communications.* 2018; 55 (7): 126–134
84. Иванов ЮВ, Савочкин ЮВ. Изоферментный состав супероксиддисмутаз семян сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris* L.) при хроническом действии ионов цинка. *Вестн. Том. гос. ун-та. Биология.* 2013; 2 (22): 150–159. Ivanov YuV, Savochkin YuV. Isozymes composition of scots pine seedling's (*Pinus sylvestris* L.) superoxide dismutase under chronic effect of zinc. *Tomsk State University Journal of Biology.* 2013; 2 (22): 150–159. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izofermentnyy-sostav-superoksiddismutaz-seyantsev-sosny-obyknovennoy-pinus-sylvestris-l-pri-hronicheskom-deystvii-ionov-tsinka>. (Дата обращения/Date of access: 16.06.2025).
85. Горбачевич ГИ, Фалетров ЯВ, Логинова НВ, Ковальчук ТВ, Осипович НП, Ксендзова ГА, Азарко ИИ. Комплексы цинка с производными орто- и мета-дигидроксибензола как миметики супероксиддисмутазы. *Вестник БГУ. Серия 2, Химия. Биология. География.* 2015; (3): 3–7. Gorbachevich GI, Faletrov YaV, Loginova NV, Kovalchuk TV, Osipovich NP, Ksendzova GA, Azarko II. Zinc complexes with derivatives of ortho- and meta-dihydroxybenzene as superoxide dismutase mimetics. *Bulletin of BSU. Series 2, Chemistry. Biology. Geography.* 2015; (3): 3–7.
86. Гончаров РГ, Шаранов МГ. Ишемически-реперфузионные поражения: молекулярные механизмы патогенеза и способы их коррекции. *Молекулярная биология.* 2023; 57 (6): 1150–1174. Goncharov RG, Sharapov MG. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms of pathogenesis and methods of their correction. *Molecular biology.* 2023; 57 (6): 1150–1174. doi: 10.31857/S0026898423060071.
87. Veronese FM, Caliceti P, Schiavon O, Sergi M. Polyethylene Glycol superoxide dismutase conjugate in search of application. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002 Jun 17; 54 (4): 587–606. doi: 10.1016/s0169-409x(02)00029-7.
88. McCord JM, Edeas MA. SOD, oxidative stress and human pathology: a brief history and a look into the future. *Biomed Pharmacother.* 2005 May; 59 (4): 139–142. doi: 10.1016/j.biopha.2005.03.005.
89. Saxena P, Selvaray K, Khare SK, Chaudhary N. Superoxide dismutase as a multifunctional therapeutic antioxidant enzyme: a role in human diseases. *Biotechnol Lett.* 2022 Jan; 44 (1): 1–22. doi: 10.1007/s10529-021-03200-3.
90. Doctrow SR, Huffman K, Marcus SB, Tokko G, Malfroy E, Adinolfi KA et al. Salena complexes with manganese as catalytic hydrogen peroxide scavengers and cytoprotective agents: studies of the dependence of

- structure on activity. *J Med Chem.* 2002 Sep 26; 45 (20): 4549–4558. doi: 10.1021/jm020207y.
91. *Eckstein M, Silbermann I, Mahammad A, Salzman I, Okun Z, Maimon E et al.* The activity of superoxide dismutase in metal complexes with corrosion. *Dalton Trans.* 2009; 14: 7879–7882. doi: 10.1039/b911278b.
92. *Batinich-Haberle I, Rebuchas JS, Spasovovich I.* Mimetics of superoxide dismutase: chemistry, pharmacology and therapeutic potential. *Antioxid Redox Signal.* 2010 Sep 15; 13 (6): 877–918. doi: 10.1089/ars.2009.2876.
93. *Kupersmidt L, Okun Z, Amit T, Mandel S, Salzman I, Mahammad A et al.* Metalloporphyrins as cytoprotective agents against oxidative and nitrate stress in cellular models of neurodegeneration. *J Neurochem.* 2010 Apr; 113 (2): 363–373. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06619.x.
94. *Tovmasyan A, Maya KG, Weitner T, Karbalal S, Sampao RS, Lieb D et al.* Comprehensive assessment of catalase-like activity of various classes of oxidative-restorative drugs. *Free Radic Biol Med.* 2015 Sep; 86: 308–321. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.09.018.
95. *Weekley KM, Kenkel I, Lippert R, Wei S, Lieb D, Cranwell T et al.* Cellular fate of superoxide dismutase (SOD) imitators based on pentaazamacrocyclic manganese (II): fluorescently labeled MnSOD imitators, studies using X-ray absorption spectroscopy and X-ray fluorescence microscopy. *Inorg Chem.* 2017; 56: 6076–6093. doi: 10.1021/acs.inorgchem.6b03073.
96. *Signorella S, Palopoli K, Ledesma G.* Rationally designed analogues of antioxidant manganoenzymes: the role of structural features in the search for catalysts with catalase and superoxide dismutase activity. *Coord Chem Rev.* 2018; 365: 75–102. doi: 10.1016/j.ccr.2018.03.005.
97. *Gianello P, Saliez A, Bufkens K, Pettinger R, Misselein D, Hori S, Malfoy B.* EUK-134, a synthetic analogue of superoxide dismutase and catalase, protects rat kidneys from damage caused by ischemia-reperfusion. *Transplantation.* 1996 Dec 15; 62 (11): 1664–1666. doi: 10.1097/00007890-199612150-00022.
98. *Chatterjee PK, Patel NS, Quale EO, Brown PA, Stewart KN, Mota-Filipe H et al.* EUK-134 reduces kidney dysfunction and damage caused by oxidative and nitrosive stress. *Am J Nephrol.* 2004 Mar-Apr; 24 (2): 165–177. doi: 10.1159/000076547.
99. *Ledesma GN, Euri H, Ensola-beer-Mallard E, Juro K, Signorella SR.* A new mononuclear complex of manganese(III) with an asymmetric hexadentate ligand N3O3 exhibiting superoxide dismutase and catalase activity: synthesis, characterization, properties and kinetic studies. *J Inorg Biochem.* 2015 May; 146: 69–76. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2015.02.012.
100. *Costa RO, Ferreira SS, Pereira KA, Harmer JR, Noble SJ, Schenk G et al.* A new Mn(II) compound Mn(III) with mixed valence, possessing catalase and superoxide dismutase activity. *Front Chem.* 2018 Nov 5; 6: 491. doi: 10.3389/fchem.2018.00491.
101. *Ma V, Mao J, Yang S, Pan S, Chen V, Wang M et al.* A monatomic Fe-N4 catalytic center that mimics bifunctional antioxidant enzymes to protect against oxidative stress. *Chem Commun (Cambridge).* 2018 Dec 20; 55 (2): 159–162. doi: 10.1039/c8cc08116f.
102. *Palopoli K, Ferreira J, Conte-Daban A, Richezzi M, Foy A, Doktorovich F et al.* Influence of the second sphere on redox potentials, spectroscopic properties, and superoxide dismutase activity of manganese complexes with Schiff ligands. *ACS Omega.* 2019 Jan 2; 4 (1): 48–57. doi: 10.1021/acsomega.8b03018.
103. *Ruko L, Gonzalez-Noya AM, Pedrido R, Maneiro M.* In search of the elixir of life: the antioxidant effect of manganosalene complexes *in vivo*. *Antioxidants (Basel).* 2020 Aug 10; 9 (8): 727. doi: 10.3390/antiox9080727.
104. *Wu C, Zhang S, Wang S, Cai S, Chen G, Ma L.* Nitroxide-modified protein nanoflowers with dual enzyme-like activity. *Int J Nanomedicine.* 2020 Jan 15; 15: 263–273. doi: 10.2147/IJN.S220718.
105. *Lu Z, Lightcap IV, Tennyson AG.* Organometallic catalase simulator with exceptional activity, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> stability, and catalase/peroxidase selectivity. *Dalton Trans.* 2021 Nov 9; 50 (43): 15493–15501. doi: 10.1039/d1dt02002a.
106. *Senft L, Moore JL, Franke A, Fischer KR, Scheitler A, Hall A et al.* Quinole-containing ligands provide high superoxide dismutase activity by modulating the coordination number, charge, oxidation state and stability of manganese complexes in the process of redox cycles. *Chem Sci.* 2021 Jul 13; 12 (31): 10483–10500. doi: 10.1039/d1sc02465e.
107. *Richezzi M, Palopoli K, Pellegrini N, Juro K, Signorella SR.* Synthesis, characterization and superoxide dismutase activity of the Mn(III) biomimetic complex covalently bound to mesoporous silica. *J Inorg Biochem.* 2022 Dec; 237: 112026. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2022.112026.
108. *Lanza V, Vecchio G.* New complexes of glycosalene with manganese(III) and hybrid RCA120 systems as mimetics of superoxide dismutase/catalase. *Biomimetics (Basel).* 2023 Sep 21; 8 (5): 447. doi: 10.3390/biomimetics8050447.
109. *Segat BB, Menezes LB, Servo R, Cargnelutti R, Tolentino H, Latini A et al.* Elimination of reactive particles by EPR and nanomolar reduction of manganese complexes during lipid peroxidation *ex vivo*. *J Inorg Biochem.* 2023 Feb; 239: 112060. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2022.112060.
110. *Spoelstra-de Man AME, Elbers PVG, Audemans-van Straaten HM.* The importance of early intravenous administration of high doses of vitamin C in ischemic/reperfusion injury. *Crit Care.* 2018; 22: 70. doi: 10.1186/s13054-018-1996-y.
111. *Fowler AA 3rd, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, Dewild K et al.* Phase I study safety of intravenous ascorbic acid administration in patients with severe sepsis. *J Transl Med.* 2014 Jan 31; 12: 32. doi: 10.1186/1479-5876-12-32.
112. *Zabet MH, Mohammadi M, Ramezani M, Khalili H.* The effect of high doses of ascorbic acid on the need for vasopressors in septic shock. *J Res Pharm Pract.* 2016 Apr-Jun; 5 (2): 94–100. doi: 10.4103/2279-042X.179569.

113. Marik PE, Hangura V, Rivera R, Hooper MH, Katravas J. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a before-and-after retrospective study. *Chest*. 2017 Jun; 151 (6): 1229–1238. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.036.
114. Tsai MS, Huang CH, Tsai SY, Chen HV, Li HS, Cheng HJ et al. Ascorbic acid reduces myocardial damage after cardiac arrest and electric shock. *Intensive Care Med*. 2011 Dec; 37 (12): 2033–2040. doi: 10.1007/s00134-011-2362-6.
115. Wang ZJ, Hu WK, Liu YY, Shi DM, Cheng WJ, Guo YH et al. The effect of intravenous vitamin C on periprocedural myocardial injury in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol*. 2014 Jan; 30 (1): 96–101. doi: 10.1016/j.cjca.2013.08.018.
116. Tsai MS, Huang CH, Tsai SY, Chen HV, Cheng HJ, Xu SY et al. The combination of intravenous ascorbic acid and hypothermia after resuscitation improves myocardial function and survival in a model of cardiac arrest in ventricular fibrillation in rats. *Acad Emerg Med*. 2014 Mar; 21 (3): 257–265. doi: 10.1111/acem.12335.
117. Hu S, Yuan L, Wang H, Li S, Cai J, Hu Y, Ma S. Efficacy and safety of vitamin C in atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis with sequential analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2017 Jan; 37: 58–64. doi: 10.1016/j.ijvs.2016.12.009.
118. Song J, Park J, Kim JH, Choi JY, Kim JY, Lee KM, Lee JE. Dehydroascorbic acid reduces cerebral ischemic edema and neurotoxicity in cerebral ischemia: an *in vivo* study. *Exp Neurol*. 2015 Mar; 24 (1): 41–54. doi: 10.5607/en.2015.24.1.41.
119. Lee JI, Kim MJ, Park SS, Kim MK. The effect of ascorbic acid on blood urea nitrogen, creatinine, and resistive index in ischemic-reperfusion kidney injury in dogs. *J Vet Sci*. 2006 Mar; 7 (1): 79–81. doi: 10.4142/jvs.2006.7.1.79.
120. Korkmaz A, Kolankaya D. Protective effect of ascorbic acid in ischemic-reperfusion kidney injury in male rats. *Ren Fail*. 2009; 31 (1): 36–43. doi: 10.1080/08860220802546271.
121. Zografos KG, Chrysokos D, Pittaras T, Karmelias V, Charakakis A, Galanos A et al. The effect of ascorbic acid and U-74389G on ischemic reperfusion injury of the kidneys in a rat model. *In Vivo*. 2020 Sep.-Oct; 34 (5): 2475–2484. doi: 10.21873/invivo.12063.
122. Gori F, Fumagalli J, Lonati K, Caccialanza R, Zanello A, Grasselli G. Ascorbic acid in solid organ transplantation: a literature review. *Clin Nutr*. 2022 Jun; 41 (6): 1244–1255. doi: 10.1016/j.clnu.2022.04.004.
123. Гребенчиков ОА, Лихванцев ВВ, Плотников ЕЮ, Силачев ДН, Певзнер ИБ, Зорова ЛД, Зоров ДБ. Молекулярные механизмы развития и адресная терапия синдрома ишемии-реперфузии. *Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии*. 2014; (3): 59–67. Grebenchikov OA, Likhvantsev VV, Plotnikov EYu, Silachev DN, Pevzner IB, Zorova LD, Zorov DB. Molecular mechanisms of ischemic-reperfusion syndrome and its therapy. *Current issues in anesthesiology and resuscitation*. 2014; (3): 59–67.
124. Борисенко ОА, Бушма МИ, Басалай ОН, Радковец АЮ. Биологическая роль глутатиона. *Медицинские новости*. 2019; (7): 3–8. Borisenok OA, Bushma MI, Basalai ON, Radkovec AY. Glutathione biological role. *Medical news*. 2019; (7): 3–8.
125. Peerapanyasut W, Kobroob A, Palee S, Chattipakorn N, Wongmekiat O. Bisphenol A exacerbates ischemic reperfusion injury to the kidneys, disrupting mitochondrial homeostasis, and N-acetylcysteine mitigates the effects. *IUBMB Life*. 2020 Apr; 72 (4): 758–770. doi: 10.1002/iub.2175.
126. Said Zeid AS, Said SS. Comparative study of the use of dexamethasone, N-acetylcysteine and theophylline to reduce ischemic reperfusion injury to the kidneys in experimental rat models: a biochemical and immunohistochemical approach. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2020 Sep.-Oct; 31 (5): 982–997. doi: 10.4103/1319-2442.301203.
127. Watanabe M, Borges FT, Pessoa EA, Fonseca KD, Fernandez SM, Drew RS et al. The renoprotective effect of N-acetylcysteine depends on the severity of ischemic reperfusion injury. *Braz J Med Biol Res*. 2021 Sep 3; 54 (11): e9941. doi: 10.1590/1414-431X2021e9941.
128. Huang HL, Cheng N, Zhou SH, Liang J. The polymer prodrug acetylcysteine, targeting megalin, reduces acute kidney damage caused by ischemia-reperfusion. *Heliyon*. 2024 May 9; 10 (10): e30947. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e30947.
129. Dare AJ, Bolton EA, Pettigrew GJ, Bradley JA, Saeb-Parsi K, Murphy MP. Protection against ischemic reperfusion injury of the kidneys *in vivo* using mitochondrial antioxidant MitoQ. *Redox Biol*. 2015 Aug; 5: 163–168. doi: 10.1016/j.redox.2015.04.008.
130. Liu S, Murphy MP, Xing V, Wu H, Zhang R, San H. MitoQ antioxidant, which acts on mitochondria, reduces kidney damage caused by ischemic reperfusion injury in rodents: longitudinal observations using T2-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med*. 2018 Mar; 79 (3): 1559–1567. doi: 10.1002/mrm.26772.
131. Liu Z, Li Y, Li S, Yu L, Chang Y, Ku M. Delivery of coenzyme Q10 using a nanocarrier targeting mitochondria attenuates ischemic reperfusion injury to the kidneys in mice. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021 Dec; 131: 112536. doi: 10.1016/j.msec.2021.112536.
132. Mao H, Zhang Yu, Xiong Yu, Zhu S, Wang L, Liu S. The mitochondria-oriented antioxidant mitoquinone supports mitochondrial homeostasis through the Sirt3-dependent pathway, reducing oxidative damage caused by renal ischemia/reperfusion. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Sep 20; 2022: 2213503. doi: 10.1155/2022/2213503.
133. SS-31 (also known as Elamipretide®, Bendavia®, and MTP-131). 2021; Available from: [https://www.alzdiscovery.org/uploads/cognitive\\_vitality\\_media/SS-31-Cognitive-Vitality-For-Researchers.pdf](https://www.alzdiscovery.org/uploads/cognitive_vitality_media/SS-31-Cognitive-Vitality-For-Researchers.pdf).
134. Szeto HH, Liu S, Sung Y, Seshan SV, Cohen-Gould L, Manichev V et al. Protection of mitochondria after acute ischemia prevents prolonged hyperregulation of IL-1b and IL-18 and stops the development of CKD. *J Am Soc*

- Nephrol.* 2017 May; 28 (5): 1437–1449. doi: 10.1681/ASN.2016070761.
135. Liu D, Jin F, Shu G, Xu S, Qi J, Kang S et al. Increasing the effectiveness of the mitochondria-oriented SS-31 peptide in acute kidney injury using pH-sensitive and kidney-targeted nanopolyplexes in AKI. *Biomaterials.* 2019 Aug; 211: 57–67. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.04.034.
136. Huang HL, Cheng N, Zhou SH. Polymer prodrug targeting megalin and reacting to ROS with elamipretide as a conjugate for the treatment of acute kidney injury. *Biomed Pharmacother.* 2024 Jul; 4: 176: 116804. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116804.
137. Борисов АЕ, Каабак ММ, Мойсюк ЯГ. Современные методы консервации донорских органов в трансплантологии. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2019; XXI (3): 124–135. Borisov AE, Kaabak MM, Moisyuk YaG. Modern methods of preserving donor organs in transplantology. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2019; XXI (3): 124–135.
138. Niemann CU, Feiner J, Swain S, Bunting S, Friedman M, Crivellari M et al. Therapeutic hypothermia in deceased organ donors and kidney-graft function. *N Engl J Med.* 2015; 373 (5): 405–414.
139. Петровский АВ, Затевахин ИИ, Цициашвили ГШ. Новые решения в консервации органов для трансплантации. *Анналы хирургии.* 2020; 25 (2): 100–108. Petrovsky AV, Zatevakhin II, Tsitsiashvili GS. New solutions in organ preservation for transplantation. *Annals of Surgery.* 2020; 25 (2): 100–108.
140. Мойсюк ЯГ, Шевченко СЮ, Борисов АЕ. Отечественные растворы для перфузии и хранения органов: от эксперимента к клинической практике. *Вестник РАМН.* 2022; 77 (1): 45–53. Moisyuk YaG, Shevchenko SYu, Borisov AE. Domestic solutions for organ perfusion and storage: from experiment to clinical practice. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022; 77 (1): 45–53.
141. Fishbane S, Durham JH, Marzo K, Rudnick M. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15 (2): 251–260.
142. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med.* 2006; 354 (26): 2773–2782.

Статья поступила в редакцию 8.07.2025 г.  
The article was submitted to the journal on 8.07.2025