

УДК 577.3

ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПЕРОКСИРЕДОКСИНА 6 ПРИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОМ ПОРАЖЕНИИ ПОЧКИ

© 2021 г. А.Е. Гордеева*, Э.А. Курганова**, В.И. Новоселов*

*Институт биофизики клетки РАН – обособленное подразделение ФИЦ «Пушинский научный центр биологических исследований РАН», 142290, Пушкино Московской области, ул. Институтская, 3

**Пушинский государственный естественно-научный институт, 142290, Пушкино Московской области, просп. Науки, 3

E-mail: gordeeva1310@yandex.ru

Поступила в редакцию 26.07.2021 г.

После доработки 27.07.2021 г.

Принята к публикации 02.08.2021 г.

Окислительный стресс, вызванный ишемически-реперфузионным поражением почек, может играть ключевую роль в дисфункции печени. Для снижения поражения печени и почек при ренальной ишемически-реперфузионном поражении в работе использовали экзогенный фермент-антиоксидант пероксиредоксин 6, который способен восстанавливать широкий спектр гидропероксидов и является участником во внутриклеточной и межклеточной передаче сигналов. Крыс подвергали ишемическому поражению почек в течение 45 мин с одновременной левосторонней нефрэктомией и обследовали через 24 и 48 ч реперфузии. Пероксиредоксин 6 вводили внутривенно за 15 мин до ишемии. Повреждение почечной и печеночной тканей определяли гистологическими методами, для оценки функциональности органов измеряли концентрации креатинина, мочевины, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в крови. Реперфузия привела к увеличению концентраций креатинина, мочевины, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в плазме; нарушению архитектуры почечных нефронов и развитию выраженной сосудистой реакции в печени с очагами дегенеративных изменений. Использование экзогенного пероксиредоксина 6 привело к снижению поражения ренальной и печеночной тканей и нормализации уровня почечных и печеночных метаболитов. Таким образом, пероксиредоксин 6 проявляет как нефро-протекторный эффект при ренальной ишемии-реперфузии, так и уменьшает морфофункциональное повреждение отдаленных органов, в частности печени.

Ключевые слова: пероксиредоксины, ишемия-реперфузия, почки, печень.

DOI: 10.31857/S0006302921050173

С проблемой ишемически-реперфузионного (И-Р) поражения почки связаны многие клинические случаи, при этом поражение почек может приводить к дисфункции и повреждению отдаленных органов: кишечника, печени, сердца, легких и др. [1]. В частности, при остром поражении почек нарушение функций печени является часто встречаемой проблемой [1–6]. Такая ситуация происходит вследствие наличия между почками и печенью многоуровневых связей, которые опосредованы нейрогенным путем, эндокринными и метаболическими факторами, уремическими и печеночными токсинами [7]. Поражение печени развивается в послеоперационном периоде при ишемическом поражении почек, после тяжелого

кардиогенного шока, crush-синдроме, тяжелой ожоговой болезни и др. [1, 7].

В настоящее время считается, что ключевую роль в развитии дегенеративных изменений в почках при И-Р-поражении играет мощный окислительный стресс, возникающий в нефроцитах при восстановлении кровотока, а бесконтрольное производство активных форм кислорода (АФК) на фоне сниженной антиоксидантной защиты – основной фактор, запускающий повреждение клеток и тканей при И-Р [10]. На фоне мощного окислительного стресса при И-Р-поражении почек происходит увеличение провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL-6), активация апоптоза. Окислительный стресс и воспаление при И-Р-поражении почек в свою очередь оказывают влияние на дисфункцию отдаленных органов, в частности печени [1–5]. В печени при И-Р-поражении почки отмечается снижение активно-

Сокращения: И-Р – ишемически-реперфузионный, АФК – активные формы кислорода, Ргх6 – пероксиредоксин 6, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

сти антиоксидантных ферментов уже через 2 ч после восстановления кровотока в почке, рост активности ксантиоксидазы и миелопероксидазы [3, 4], повышение уровня провоспалительных цитокинов, активация каспазы-3, увеличение проницаемости сосудов, инфильтрация нейтрофилов и Т-лимфоцитов, которые являются источниками АФК [2, 3, 5, 6, 8]. Развитию патологических процессов в печени способствует также накопление индоксилсульфата, который активизирует НАДФ-оксидазу [11]. Наблюдаются дегенеративные изменения гепатоцитов, а в дальнейшем проявление апоптоза и некроза печеночных клеток [2]. При И-Р-поражении почек отмечается также повышение уровня активности печеночных трансаминаз в крови, что указывает на поражение клеток печени и нарушение ее функций [3].

Так как окислительный стресс играет ключевую роль в патогенезе ренального И-Р-поражения, для снижения поражения печеночной ткани ряд исследователей используют в качестве гепатопротекторов экзогенные антиоксидантные вещества [3, 6]. В настоящей работе в качестве протектора печеночной ткани от повышенного уровня АФК при ренальном И-Р-поражении был выбран мощный антиоксидант – фермент пероксиредоксин 6 (Ргх6). Ргх6 представляет собой уникальный полифункциональный фермент, выполняющий ключевую защитную антиоксидантную функцию в клетке. Ргх6 наряду с пероксидазной активностью обладает пероксинитредуктазной и фосфолипазной активностями и участвует во внутриклеточной сигнализации клетки [12]. Ранее было показано, что экзогенный Ргх6 был эффективен для повышения антиоксидантного статуса в ткани при свободно-радикальных патологиях разных органов, в том числе при И-Р-поражении почек [13–18]. В то же время данные, описывающие полиорганный протекторный эффект пероксиредоксинов при свободно-радикальных патологиях, в научной литературе не встречаются. В настоящей работе было проведено исследование нефро- и гепатопротекторного эффекта экзогенного пероксиредоксина 6 при ренальной ишемии-реперфузии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы крысы-самцы линии Wistar (масса тела 230 г), которых содержали в условиях вивария Института биофизики клетки РАН.

Рекомбинантный человеческий Ргх6 был получен в лаборатории механизмов рецепции Института биофизики клетки РАН по ранее описанной методике [19].

Модель ишемически-реперфузионного поражения почки. В работе была использована воспроиз-

водимая модель И-Р-поражения правой почки крысы с предварительной левосторонней нефроэктомией. Крысу наркотизировали внутривенным введением следующей смеси растворов: 0.5 мл 3.5% Золетила® 100 (Virbac Sante Animale, Франция) и 0.1 мл Рометара (Bioveta, Чехия). Нефроэктомия включала изоляцию левой почки от общей сосудистой сети на уровне 0.7–1.0 см от ворот почки с ее последующим удалением. После удаления почки брюшная полость была защищена хирургической стерильной нитью Policon Poliamide (Tonzos 95, Болгария). И-Р-поражение правой почки было осуществлено наложением зажима на сосудистую ножку почки, на уровне 0.7–1.0 см от ворот почки, для полного блокирования притока/оттока крови. Через 45 мин зажим был удален с почечной ножки. По окончании ишемии брюшная полость была защищена хирургической стерильной нитью Policon Poliamide. Реперфузионный период после снятия зажима составил 24 и 48 ч. После окончания операции на весь реперфузионный период крысы были помещены в отдельные клетки, с доступом к корму и воде. Печень не подвергалась никаким манипуляциям. Для выявления эффектов Ргх6 крысам через хвостовую вену за 15 мин до ишемии вводили 2 мл физиологического раствора, содержащего Ргх6 из расчета 10 мг/кг массы животного. В качестве контроля были использованы животные с левосторонней нефроэктомией и без ишемии-реперфузии правой почки. Животные были разделены на три экспериментальные группы: 1) контрольная группа (крысы с одной здоровой почкой), 2) ишемия (45 мин) – реперфузия 48 ч без лечения, 3) ишемия (45 мин) – реперфузия 48 ч с внутривенным введением белка-антиоксиданта Ргх6 (1 мг/мл). Число животных в каждой группе равнялось семи.

Гистологический анализ тканей. Для проведения морфологических исследований образцы почек и печени помещали в 10%-й забуференный формалин. После проведения обезвоживания ткань заключали в парафин. Парафиновые срезы получали на микротоме производства Thermo Electron Corp. (США) и окрашивали гематоксилин-эозином (VITROSTAIN, «Biovitrum», Россия). Толщина среза – 3 мкм. Микроскопический анализ срезов проводили на микроскопе DM 6000 (Leica, Германия) с цифровой камерой Leica DFC 490.

Биохимический анализ крови был проведен для определения показателей почечных и печеночных метаболитов у экспериментальных животных. Анализ включал в себя измерение концентрации мочевины, креатинина, а также активности печеночных ферментов – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в цельной крови с использованием

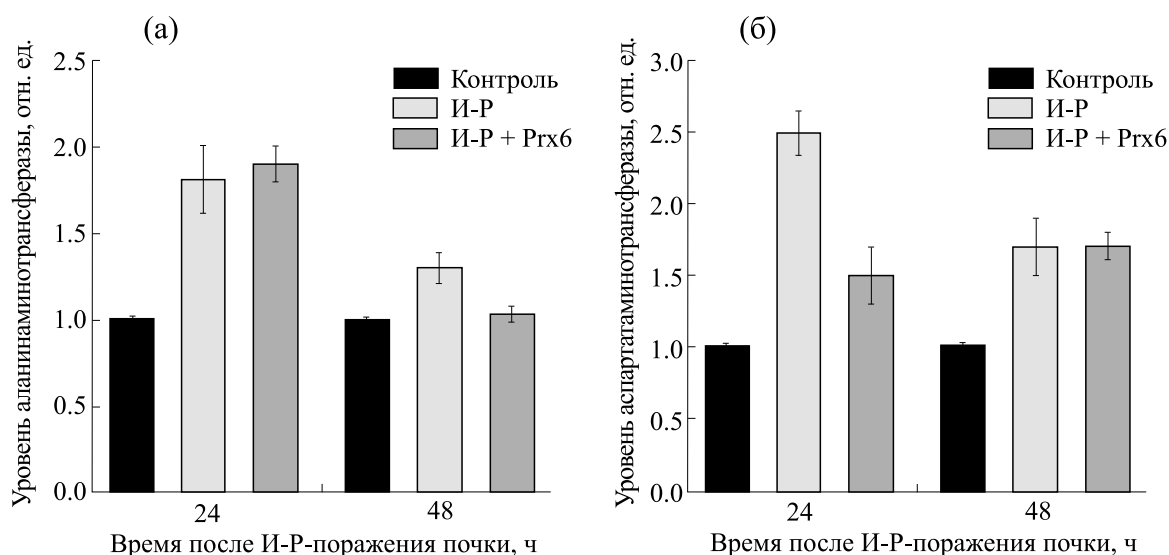


Рис. 1. Активность аланинаминотрансферазы (а) и аспартатаминотрансферазы (б) в крови животных через 24 и 48 ч после И-Р-поражения правой почки с одновременной нефрэктомией левой почки. $N = 7$; контроль принят за единицу.

экспресс-анализатора Reflotron Plus (Roche Diagnostics, Швейцария).

Статистические методы. Статистический анализ выполняли с использованием программы SigmaPlot 11.0 (Systat Software Inc., США). Результаты выражали как среднее значение \pm стандартная ошибка. Значения с $P < 0.05$ принимали статистически достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние пероксиредоксина 6 на функциональность почек и печени при ренальном И-Р-поражении. Для оценки функциональности почек и печени в цельной крови экспериментальных животных была определена концентрация печеночных и почечных метаболитов через 24 и 48 ч после 45-минутной ишемии правой почки.

Динамика показателей печеночных метаболитов аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы представлена на рис. 1. И-Р-поражение почки приводит к росту активности печеночных метаболитов в крови через 24 ч реперфузии в 2.0 и 2.5 раза соответственно. При использовании Prx6 при реперфузии не наблюдается снижения активности АЛТ, напротив, активность АСТ снижается в 1.6 раза в этот период. Через 48 ч реперфузии наблюдается снижение активности АСТ и АЛТ по сравнению с первыми сутками, однако показатели этих метаболитов остаются выше контрольных в 1.5 раза. При использовании Prx6 активность АЛТ соответствует контролю, активность АСТ не изменяется по сравнению с первыми сутками. Абсолютные зна-

чения активности печеночных ферментов в крови животных представлены в табл. 1.

Динамика показателей почечных метаболитов мочевины и креатинина представлена на рис. 2. И-Р-поражение почки приводит к росту концентрации мочевины и креатинина в крови через 24 ч реперфузии в 3.8 и 2.0 раза соответственно. При использовании Prx6 при реперфузии наблюдается снижения концентрации мочевины в 2.0 раза. Предварительное введение Prx6 выводит концентрацию мочевины на уровень контрольных значений через 48 ч реперфузии, при И-Р-поражении концентрация мочевины остается высокой. В группе с Prx6 не происходит увеличения концентрации креатинина относительно контрольных значений как через 24 ч, так и через 48 ч. Абсолютные значения концентрации почечных метаболитов в крови животных представлены в табл. 1.

Влияние Prx6 на морфологию почечной и печеночной ткани при ренальном И-Р-поражении. Для подтверждения развития поражения почечной ткани при ренальной ишемии-реперфузии был проведен гистологический анализ. На рис. 3 представлена морфология почечной ткани. Левосторонняя нефрэктомия без последующей ишемии не приводит к визуальному изменению архитектуры почечной паренхимы. Нефроны и их отделы — почечное тельце и почечные канальцы — без повреждений (рис. 3). Эпителий проксимальных канальцев с четко выраженной щеточной каемкой. В мозговом слое просветы извитых и тонких канальцев без изменений и свободны от гомогенных масс (рис. 3б). Ишемия-реперфузия правой почки с предварительной левосторонней

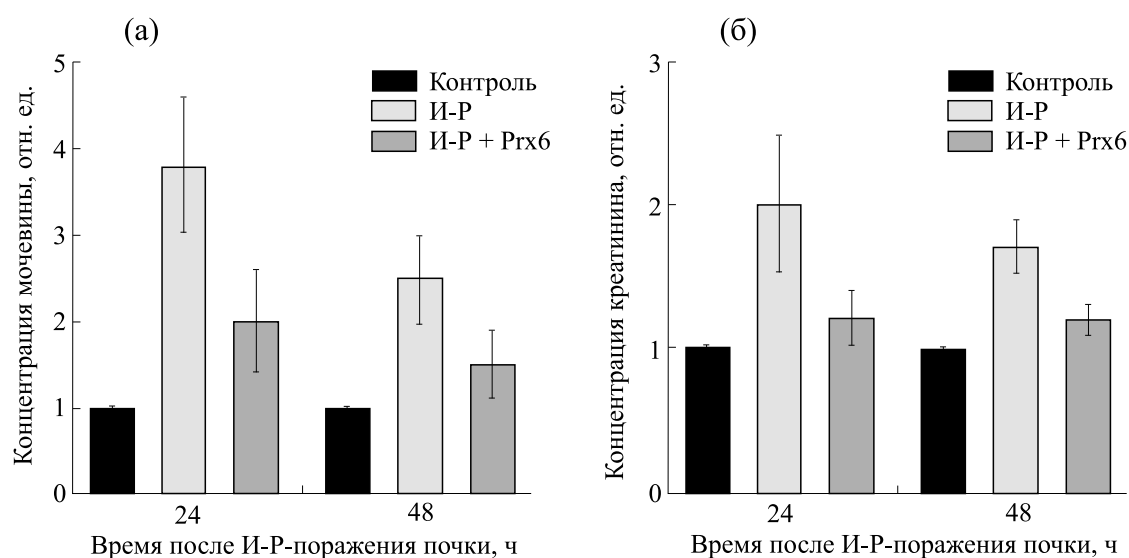
Таблица 1. Активность печеночных ферментов и концентрация почечных метаболитов в крови животных (абсолютные значения)

	Контроль	И-Р	И-Р + Prx6
Активность аланинаминотрансферазы в крови, Ед/л			
24 ч	44 ± 8	81 ± 11	84 ± 7
48 ч	45 ± 10	63 ± 3	47 ± 7
Активность аспартатаминотрансферазы в крови, Ед/л			
24 ч	116 ± 25	284 ± 33	172 ± 7
48 ч	114 ± 20	202 ± 33	200 ± 27
Концентрация мочевины в крови, мг/дл			
24 ч	54.8 ± 1.2	210 ± 44	117 ± 36
48 ч	53.6 ± 1.2	135 ± 29	87 ± 25
Концентрация креатинина в крови, мг/дл			
24 ч	0.50 ± 0.05	1.0 ± 0.2	0.6 ± 0.1
48 ч	0.50 ± 0.05	0.85 ± 0.10	0.58 ± 0.10

нефроэктомией приводит к поражению почечной ткани. Поражение клубочков затрагивает капсулу Шумлянскогo–Боумена, отмечено расширение мочевого пространства. В эпителии канальцев, особенно в проксимальных, обнаружены очаги гидропической дистрофии разной степени выраженности вплоть до баллонной. Клетки эпителия, находящиеся в состоянии некроза, отличаются отсутствием щеточной каемки. Отмечена десквамация клеток канальцевого эпителия. В просветах канальца – бледно-розовые слабо-зер-

нистые массы (рис. 3в). Поражение канальцев мозгового вещества диффузное, отмечается десквамация эпителиоцитов. Тонкие канальцы истончены, расширены и заполнены гомогенным содержимым (рис. 3г).

Введение белка-антиоксиданта Prx6 перед ишемией почки приводит к сохранению морфологии ренальной ткани при И-Р-поражении. Через 48 ч реперфузии отмечается снижение поражения паренхимы почки и сохранение целостности структурных компонентов нефрона по

**Рис. 2.** Показатели мочевины (а) и креатинина (б) в крови животных через 24 и 48 ч после И-Р-поражения правой почки с одновременной нефроэктомией левой почки. N = 7; контроль принят за единицу.

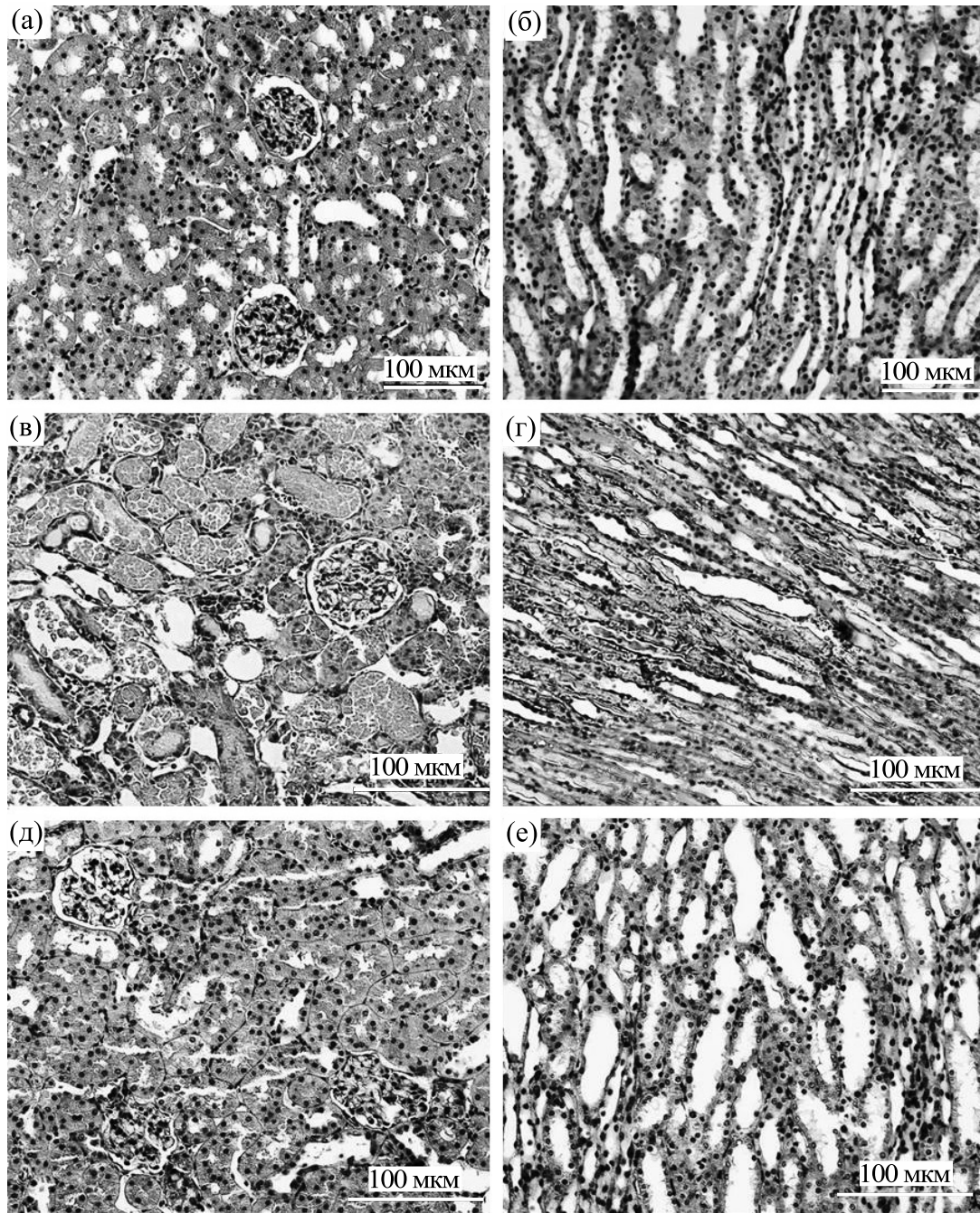


Рис. 3. Паренхима почек: (а) и (б) – контрольная группа; (в) и (г) – ишемия 45 мин, реперфузия 48 ч; (д) и (е) – ишемия (45 мин)/реперфузия (48 ч), раствор белка-антиоксиданта Prx6 (1 мг/мл) вводили внутривенно за 15 мин до ишемии. (а), (в), (д) – Кортикальный слой паренхимы; (б), (г), (е) – мозговой слой паренхимы. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$.

сравнению с группой без лечения. В эпителии почечных канальцев, преимущественно в проксимальных канальцах, обнаружены очаги гидропической дистрофии. Баллонная дистрофия не отмечена. Большинство извитых проксимальных канальцев имеют сохраненную структуру и содержат неизменный каемчатый эпителий, од-

нако иногда встречаются очаговые поражения эпителия с утратой ядра и уменьшением щеточный каемки. Можно отметить некроз отдельных эпителиоцитов почечных канальцев (рис. 3д). Структурные нарушения тонкого канальца не отмечены, просветы не расширены. Однако местами отмечается десквамация отдельных эпителио-

Таблица 2. Суммарные результаты гистологического анализа почечной ткани после И-Р-поражения

Морфологические признаки поражения [20]	Контроль	И-Р	И-Р + Pгхб
Структурные нарушения клубочка	–	–	–
Сегментарные поражения клубочков	–	+	–
Гидротопическая дистрофия эпителия извитых канальцев	–	+	±
Баллонная дистрофия эпителия извитых канальцев	–	+	–
Поражение эпителиоцитов извитых канальцев	–	+	±
Структурные нарушения тонкого канальца	–	–	–
Поражение эпителиоцитов тонких канальцев	–	+	±
Скопление в просветах извитых и тонких канальцев гомогенного содержимого	–	+	±
Нарушение реологических свойств крови	–	±	±
Отек интерстиция	–	±	±

Примечание. Гистологические изменения оценивали по степени выраженности признаков поражения: «–» – отсутствие признаков поражения; «±» – слабо выраженные поражения; «+» – ярко выраженные признаки поражения.

цитов почечных канальцев, а также скопление гомогенного содержимого (рис. 3е). В табл. 2 представлены суммарные результаты гистологического анализа почечной ткани после И-Р-поражения.

И-Р-поражение почки приводит к повреждению тканей печени (рис. 4). В норме паренхима печени образована гепатоцитами, которые формируют печеночные дольки. В центре дольки находится вена, к которой сходятся синусоидные капилляры. Между дольками располагается портальная зона, включающая печеночную триаду: междольковую вену, междольковую артерию и желчный проток (рис. 4а).

Через 48 ч реперфузии почки в печени отмечается выраженная сосудистая реакция: полнокровие центральных вен дольки и вен портальных трактов, очагово-диффузное полнокровие и расширение синусоидных капилляров с эритростазами. Наблюдается отек соединительной ткани, сопровождающей триады, с выраженной диффузной инфильтрацией лейкоцитов и нейтрофилов. Отмечена гидротопическая дистрофия и некроз гепатоцитов перипортальной зоны. Желчные протоки – без изменений (рис. 4б). Введение белка-антиоксиданта Pгхб перед ишемией почки приводит к сохранению морфологии печеночной ткани при ренальном И-Р-поражении. Отмечается отсутствие выраженной сосудистой реакции. Можно встретить единичные сосуды в состоянии вазодилатации. Также отмечено снижение очагов кровенаполнения синусоидных капилляров. Соединительная ткань, сопровождающая триады, – со слабой очаговой лейкоцитарной инфильтрацией. Гидротопическая дистрофия перипорталь-

ных гепатоцитов носит очаговый характер. Мелкоочаговые некрозы в пределах дольки. Желчные протоки – без изменений (рис. 4в).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящем исследовании впервые был продемонстрирован полиорганный протекторный эффект экзогенного пероксиредоксина 6 при свободно-радикальных патологиях. Ренальное И-Р-поражение почки нарушает морфофункциональное состояние печени [2–6, 8]. Среди механизмов поражения печени при ишемии-реперфузии почек особое место занимает окислительный стресс, который является триггером для многих внутриклеточных процессов [3–6, 8]. Индукция И-Р-поражения почек приводит к увеличению циркулирующих провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL-6), которые напрямую вызывают дисфункцию печени, и опосредуют повышение проницаемости кровеносных сосудов в печеночной ткани и приток нейтрофилов и Т-лимфоцитов [2]. Одновременно в печени при ренальном И-Р-поражении отмечается рост активности источников АФК – ксантиноксидазы, миелопероксидазы, НАДФ-оксидазы, циклоксигеназы, NO, особенно на начальном этапе реперфузии, и снижение активности антиоксидантных ферментов [3–6, 8, 21]. Исследователи отмечают, что дисфункция печени, которая отражена в увеличении активности плазменных трансаминаз, развивается в первые часы реперфузии [2, 5, 6].

Исходя из этого, принципиальным моментом для протекции печени при ренальном И-Р-поражении является нейтрализация окислительного

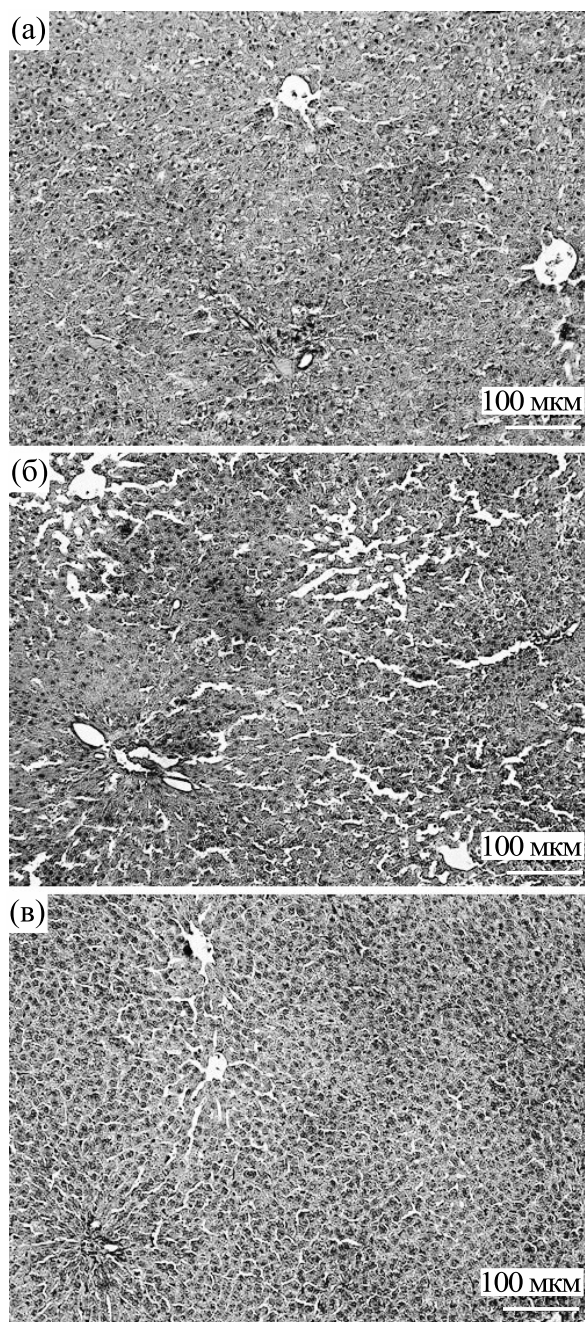


Рис. 4. Паренхима печени: (а) – контрольная группа; (б) – ишемия 45 мин, реперфузия 48 ч; (в) – ишемия (45 мин)/реперфузия (48 ч), раствор белка-антиоксиданта Prx6 (1 мг/мл) вводили внутривенно за 15 мин до ишемии. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$.

стресса и гиперпродукции АФК в печени на начальных этапах реперфузии почки. Для нейтрализации окислительного стресса и гиперпродукции АФК при И-Р-поражении почки используют экзогенные антиоксидантные вещества. Так, внутрибрюшинное введение мелатонина привело к снижению в печени уровня перекисного окис-

ления липидов, активности ксантиноксидазы и миелопероксидазы [3]. Инфузия восстановленного глутатиона до ишемии почек улучшила архитектуру печени и была связана со снижением уровня перекисного окисления липидов печени и сывороточных аланинтрансаминаз [6].

В настоящей работе в качестве протектора печеночной ткани от повышенного уровня АФК при ренальной ишемии-реперфузии был выбран мощный антиоксидант – фермент пероксиредоксин 6. Протекторный эффект экзогенного Prx6 в условиях И-Р-поражения связан в первую очередь с его антиоксидантной активностью, а также участием в сигнально-регуляторных путях в клетке [12, 19]. Для оценки гепатопротекторного действия Prx6 использовали модель И-Р-поражения почки с одновременной нефроэктомией у крыс. В качестве контроля использовали животных, которым была проведена только нефроэктомия. Нефроэктомия вызывает кратковременное повышение концентраций мочевины и креатинина в крови (до 5 ч) и не приводит к повреждению структурных элементов нефрона сохранившейся почки [3].

Prx6 вводили внутривенно за 15 мин до 45-минутной ишемии. Было показано, что И-Р-травма единственной почки приводит к поражению структур ренальной и печеночной тканей. В ренальной ткани отмечено повреждение структур нефрона коркового и мозгового вещества и гидрорическая дистрофия эпителия разной степени выраженности. Преимущественное поражение эпителия проксимальных каналов связано с активными метаболическими процессами и насыщенностью цитоплазмы эпителиоцитов митохондриями. В связи с поражением капиллярной сети в мозговом веществе происходит нарушение водно-электролитного обмена, что приводит к скоплению гомогенного содержимого в канальцах. Морфологические нарушения почечной паренхимы отражены в увеличении концентрации маркеров фильтрационной способности почек – мочевины и креатинина. Более высокие уровни этих метаболитов наблюдаются через 24 ч реперфузии, чем через 48 ч, что коррелирует с данными других авторов [9, 14, 18].

При И-Р-поражении почки наблюдаются признаки повреждений в печеночной паренхиме. Через 48 ч реперфузии ишемизированной почки в печени можно отметить выраженную сосудистую реакцию, гидрорическую дистрофию и некроз гепатоцитов перипортальной зоны. Поражение гепатоцитов печени при И-Р-поражении почки приводит к увеличению активности АЛТ и АСТ в крови через 24 ч реперфузии, что коррелирует с данными других авторов [2, 3, 6, 9]. Через 48 ч реперфузии концентрация этих метаболитов остается на высоком уровне. Рост активности пече-

ночных ферментов в крови прямо указывает на повреждение клеток печени [1]. На мышинной модели И-Р-поражения почки было показано, что уже через 5 ч после ренальной ишемии в печени отмечались дегенеративные изменения и лейкоцитарная инфильтрация. Тяжесть повреждений в печени возрастала через 24 ч и коррелировала с ростом АЛТ в плазме [2].

Внутривенное введение Rгхб перед ишемией почки приводит к сохранению морфологии ренальной и печеночной ткани при И-Р-поражении почки. Отмечено отсутствие структурных нарушений почечного тельца и канальцев. Дистрофические изменения эпителия носят очаговый характер. Снижение уровня поражения ишемизированной ренальной ткани отражается в нормализации концентраций мочевины и креатинина в крови через 24 и 48 ч реперфузии, что коррелирует с данными других авторов [14, 18].

Кроме того, внутривенное введение Rгхб перед ишемией почки приводит к сохранению морфологии печеночной ткани. Через 48 ч реперфузии в печени отсутствует сосудистая реакция, а дистрофия гепатоцитов перипортальной зоны носит очаговый характер. Минимизация поражения печеночной паренхимы отражается в уменьшении активности трансминаз АЛТ и АСТ в крови через 24 и 48 ч реперфузии. Полученные данные напрямую указывают на гепатопротекторный эффект экзогенного Rгхб при И-Р-поражении почки.

Таким образом, введение Rгхб до И-Р-повреждения почки обеспечивает сохранение морфологических и физиологических параметров не только ренальной, но и печеночной тканей. Эти данные указывают на полиорганный протекторный эффект экзогенного пероксиредоксина б при И-Р-поражении. Мы полагаем, что применение Rгхб может быть эффективным подходом к профилактике не только И-Р-повреждений, но и вызванного этой травмой поражения отдаленных органов. Возможность практического применения рекомбинантного Rгхб в данном аспекте требует дополнительных исследований.

БЛАГОДАРНОСТИ

Микрофотографии, представленные в публикации, были получены с использованием оборудования Сектора оптической микроскопии и спектрофотометрии ЦКП ФИЦ ПНЦ БИ РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Работа с лабораторными животными проводилась в соответствии с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для эксперимента и других научных целей» Основным документом, регламентирующим проведение настоящего исследования, являлось «Руководство по работе с лабораторными животными ИБК РАН» №57 от 30.12.2011 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. Lane, J. J. Dixon., I. MacPhee, et al., *Nephrol. Dial. Transplant.* **28** (17), 1634 (2013).
2. S. W. Park, S. W. C Chen, M. Kim, et al., *Lab. Invest.* **91**, 63 (2011).
3. E. Fadillioglu, Z. Kurcer, H. Parlakpinar, et al., *Arch. Pharm. Res.* **31** (6), 705 (2008).
4. M. H. Emre, H. Erdogan, and E. Fadillioglu, *Gen. Physiol. Biophys.* **25**, 195 (2006).
5. Y. Shang, S. M. Hewage, Ch. U. B. Wijerathne, et al., *Front. Med. (Lausanne)* **7**, 201 (2020).
6. F. Golab, M. Kadkhodae, M. Zahmatkesh, et al., *Kidney Int.* **8**, 783 (2009).
7. А. Ю. Николаев, Эффективная фармакотерапия **44**, 22 (2013).
8. M. Serteser, T. Koken, A. Kahraman, et al. *FACS J. Surg. Res.* **107**, 234 (2002).
9. H. Najafi, M. Z. Yarijani, S. Changizi-Ashtiyani, et al., *PLoS One* **12** (11), (2017).
10. E. Y. Plotnikov, A. V. Kazachenko, M. Y. Vyssokikh, et al., *Kidney Int.* **72** (12), 1493 (2007).
11. Б. Г. Лукичев, О. Ю. Подгаецкая, А. В. Карунная и др., *Нефрология* **18** (1), 25 (2014).
12. А. В. Fisher, *J. Lipid Res.* **59** (7), 1132 (2018).
13. А. Е. Гордеева, А. А. Темнов, А. А. Чарнагалов, et al., *Dig. Dis. Sci.* **60**, 3610 (2015).
14. О. А. Palutina, M. G. Sharapov, A. A. Temnov, et al., *Bul. Exp. Biol. Med.* **160**, 322 (2015).
15. В. И. Новоселов, В. К. Равин, М. Г. Шарапов и др., *Биофизика* **56** (5), 873 (2011).
16. А. Г. Volkova, M. G. Sharapov, V. K. Ravin, et al., *Russ. Pulmonol.* **6** (2), 84 (2017).
17. M. G. Sharapov, V. I. Novoselov, E. E. Fesenko, et al., *Free Radic. Res.* **51** (2), 148 (2017).
18. R. G. Goncharov, K. A. Rogov, A. A. Temnov, et al., *Cell Tissue Res.* **378** (2), 319 (2019).
19. M. G. Sharapov, V. I. Novoselov, and S. V. Gudkov, *Antioxidants (Basel)* **8** (1), 15 (2019).
20. В. В. Кунгурова, С. В. Хасанянова и Е. И. Филиппенкова, *Проблемы экспертизы в медицине* **12**, 47 (2012).
21. M. Matsuyama, R. Yoshimura, T. Hase, et al., *Transplant. Proc.* **37**, 370 (2005).

Hepatoprotective Effect of Peroxiredoxin 6 in Ischemia-Reperfusion Kidney Injury**A.E. Gordeeva*, E.A. Kurganova**, and V.I. Novoselov*****Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences, Institutskaya ul. 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia****Pushchino State Natural Science Institute, prosp. Nauki 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

Oxidative stress caused by ischemia-reperfusion kidney damage may play a key role in liver dysfunction. To lower the degree of liver and kidney damage in renal ischemia-reperfusion injury, we have used the exogenous antioxidant enzyme peroxiredoxin 6, which is capable of reducing a wide range of hydroperoxides and involved in intracellular and intercellular signal transmission. Rats were subjected to ischemic renal injury for 45 minutes with simultaneous left-sided nephrectomy and examined at 24 and 48 hours after reperfusion. Peroxiredoxin 6 was administered intravenously 15 minutes before ischemia. Damage to the renal and hepatic tissues was determined by histological methods; the concentrations of creatinine, urea, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase in the blood were measured to assess organ functions. Reperfusion resulted in increased plasma concentrations of creatinine, urea, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase; architecture violation of the renal nephrons and the development of a pronounced vascular reaction in the liver with foci of degenerative changes. The use of exogenous peroxiredoxin 6 led to a decrease in the damage to the renal and hepatic tissues and to the normalization of the level of renal and hepatic metabolites. Thus, peroxiredoxin 6 exhibits both a nephro-protective effect in renal ischemia-reperfusion and reduces morphological and functional damage to distant organs, in particular, the liver.

Keywords: peroxiredoxins, ischemia – reperfusion, kidneys, liver