

## ВОСПАЛЕНИЕ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС КАК МИШЕНИ ДЛЯ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

### Обзор

© 2020 Н.В. Андрианова<sup>1,2</sup>, Д.Б. Зоров<sup>1,3\*</sup>, Е.Ю. Плотников<sup>1,3,4\*</sup>

<sup>1</sup> НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского,  
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991 Москва, Россия;  
электронная почта: plotnikov@belozersky.msu.ru; zorov@belozersky.msu.ru

<sup>2</sup> Факультет биоинженерии и биоинформатики, Московский государственный  
университет имени М.В. Ломоносова, 119991 Москва, Россия

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии  
имени академика В.И. Кулакова, 117997 Москва, Россия

<sup>4</sup> Институт молекулярной медицины, Первый московский государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова, 119991 Москва, Россия

Поступила в редакцию 07.07.2020

После доработки 23.07.2020

Принята к публикации 29.07.2020

Воспаление и окислительный стресс являются основными патологическими процессами, сопровождающими ишемическое повреждение почек и других органов. В связи с этим именно они выбираются в качестве мишени для терапии острого почечного повреждения (ОПП) во множестве экспериментальных и клинических исследований. Важно отметить, что поскольку два этих механизма тесно взаимосвязаны в процессе развития ОПП, вещества, направленные на подавление одного из процессов, зачастую воздействуют и на другой. В обзоре рассмотрены несколько групп перспективных нефропротекторов, обладающих одновременно противовоспалительным и антиоксидантным действием. Например, многие антиоксиданты, такие как витамины, полифенольные соединения и митохондриально-адресованные антиоксиданты, не только снижают выработку активных форм кислорода в клетке, но и модулируют активность клеток иммунной системы. С другой стороны, иммуносупрессоры и нестероидные противовоспалительные вещества, воздействующие прежде всего на воспаление, в ряде случаев меняют и выраженность окислительного стресса. Отдельную группу представляют гормоны, в частности, эстрогены и мелатонин, которые также значительно снижают тяжесть почечного повреждения через воздействие на указанные механизмы. Проведенный анализ показывает, что препараты, обладающие сочетанным противовоспалительным и антиоксидантным действием, наиболее перспективны для лечения острого ишемического повреждения почек.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ишемия/реперфузия, нефропротекция, SkQ, глюкокортикоиды, циклооксигеназа-2, активные формы кислорода.

DOI: 10.31857/S0320972520120118

### ВВЕДЕНИЕ

Ишемическое острое почечное повреждение (ОПП) происходит при множестве патологических состояний, таких как гиповолемический шок, тромбоз эмболия, травма и трансплантация почки [1]. В настоящее время на основе знаний известных патогенетических механизмов ОПП уже длительное время идет поиск нефропротекторных препаратов, однако эффективная терапия, которая показала бы хорошую эффектив-

ность в клинических испытаниях и стала бы «золотым стандартом» нефропротекции, по-прежнему отсутствует [2].

Патологические процессы, происходящие при ишемии и последующем восстановлении кровотока, т.е. реперфузии, неразрывно связаны между собой и сопровождаются активацией большого числа сигнальных каскадов, на которые потенциально можно воздействовать, чтобы снизить тяжесть повреждения [3]. Одной из важных составляющих ОПП является окислительный стресс, происходящий в фазе реперфузии и приводящий к повреждению макромолекул и органелл и, в итоге, к возможной гибели клетки [4]. Вторым обязательным последствием ишемического повреждения, наблюдаемым уже

Принятые сокращения: АФК – активные формы кислорода; ИЛ – интерлейкин; И/Р – ишемия/реперфузия; ОПП – острое почечное повреждение.

\* Адресат для корреспонденции.

в более отдаленные сроки после ишемии/реперфузии (И/Р), является асептическая воспалительная реакция [5]. Два этих процесса занимают доминирующее положение в патогенезе ОПП, поэтому именно они выбираются в качестве мишени для терапевтического воздействия во множестве экспериментальных и клинических исследований. Безусловно, существуют и другие мишени для возможной терапии, например, сигнальные пути, ответственные за каскады гибели клеток [6]. Среди таких препаратов большую группу соединений представляют ингибиторы неспецифической проницаемости митохондрий, а также ингибиторы ферроптоза (тип апоптотической гибели, наиболее характерный для эпителиоцитов почек) [7]. Кроме того, разрабатываются не только фармакологические препараты, которые могли бы снижать тяжесть ишемического повреждения, но и различные физиологические подходы, например, ишемическое прекондиционирование [8], посткондиционирование [9] и ограничение калорийности питания [10].

В данном обзоре рассмотрены только соединения, воздействующие на окислительный стресс и воспаление, как основу нефропротекторных подходов при ишемическом ОПП. Эти универсальные для многих типов ОПП процессы тесно связаны между собой, поэтому существуют вещества, эффективно предотвращающие оба эти явления, что определяет необходимость поиска и должного выбора таких агентов. Обсуждаемые в работе соединения часто обладают широким спектром действия и являются средствами терапии не только ишемического повреждения, но и других почечных патологий.

### **РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ**

Чаще всего в почке возникает проблема ограниченного кровоснабжения (ишемия) при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, гиповолемическом шоке, а также в ходе хирургических операций, особенно при трансплантации органов. При ишемии прекращается доступ кислорода и питательных веществ к клеткам ткани, в связи с чем происходит переключение энергетики с окислительного фосфорилирования, протекающего в митохондриях, на гликолиз. Эпителиоциты канальцев характеризуются высоким уровнем энергопотребления, поэтому гликолиз не способен полностью обеспечить АТФ все системы клетки [11]. Это приводит к ограничению работы ряда мембранных переносчиков, кальци-

евои перегрузке и развитию неспецифической проницаемости митохондрий с последующим запуском каскадов гибели клетки. Тем не менее в течение ишемии погибает лишь небольшой процент клеток [12], тогда как основное повреждение влечет за собой реперфузия.

В период реперфузии наблюдается резкое увеличение образования активных форм кислорода (АФК), в основном, в митохондриях за счет того, что во время ишемии комплексы дыхательной цепи оказываются полностью восстановлены, и при возобновлении доступа кислорода происходит образование большого количества крайне реакционно-способного супероксидного радикала, а затем и остальных типов АФК [13]. Дисбаланс продукции и утилизации АФК ведет к развитию в клетке окислительного стресса, который нарушает структуру и функции макромолекул и органелл и, в итоге, ведет к гибели клетки [14]. Из этого следует, что уменьшение выраженности окислительного стресса может являться одной из перспективных стратегий терапии И/Р.

Гибель и разрушение клеток почечной ткани при И/Р приводит к появлению молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением (DAMPs), которые через взаимодействие с Toll-подобными рецепторами активируют резидентные дендритные клетки, макрофаги, а также неповрежденный почечный эпителий [15]. Активированные клетки начинают выделять хемоаттрактанты, ответственные за лейкоцитарную инфильтрацию. Первыми в очаг повреждения привлекаются клетки врожденного иммунитета – нейтрофилы [16]. Несмотря на то, что присутствие нейтрофилов необходимо для фагоцитоза погибших клеток, они часто вызывают еще большее повреждение почечной ткани, поскольку активно продуцируют в очаге повреждения супероксидный радикал, протеазы, миелопероксидазу и цитокины, что увеличивает проницаемость сосудов, разрушает внеклеточный матрикс, в целом негативно влияет на выжившие клетки. Многие исследователи считают нейтрофилы основным звеном воспалительного повреждения почки, поэтому подавление их инфильтрации в ткань рассматривается как потенциальная защита от повреждения [17].

Нейтрофилы привлекают в очаг повреждения другие клетки, в первую очередь, макрофаги. Макрофаги не только фагоцитируют разрушенные клетки, но и стимулируют процесс репарации [18]. Тем не менее у мышей подавление макрофагов в почке и селезенке до И/Р уменьшает тяжесть ОПП [19], что может свидетельствовать об их чрезмерной активации при повреждении.

Следующим этапом ишемического повреждения является активация адаптивного иммунитета [18]. Присутствие в очаге повреждения Т- и В-лимфоцитов ухудшает показатели почечных функций. Например, у мышей, дефицитных по CD4 и CD8, наблюдается меньшая тяжесть ОПП, что сопровождается менее интенсивной инфильтрацией ткани нейтрофилами и выраженностью канальцевого некроза [20]. Показано улучшение гистологической картины и серологических показателей у мышей с дефицитом Т-хелперов [21]. Аналогично, мыши с нефункциональной субпопуляцией В1 характеризуются более низким содержанием IgM и меньшим повреждением почки при И/Р [22]. В то же время следует учитывать, что Т- и В-лимфоциты играют важную роль в регенерации тканей после И/Р, что не позволяет однозначно трактовать их присутствие в очаге повреждения как негативное явление [23].

Таким образом, воспалительная реакция является неотъемлемой частью ишемического повреждения почки, которая крайне важна для устранения последствий повреждения, однако слишком сильный воспалительный ответ не только не способствует регенерации, но и приводит к еще большим структурным и функциональным изменениям ткани почки [24]. В связи с этим считается, что уменьшение воспалительной реакции при ее чрезмерной интенсивности может быть одной из стратегий лечения ОПП [25].

Далее представлены группы препаратов, действующих на упомянутые сопряженные процессы (окислительный стресс и воспаление), ограничив рассмотрение действия антиоксидантов, иммуномодуляторов и гормонов и сделав акцент на возможном перекрестном действии этих агентов.

## АНТИОКСИДАНТЫ

Вещества, наиболее эффективно снижающие выраженность окислительного стресса, относятся к группе антиоксидантов. Примечательно, что многие из этих соединений не только предотвращают окислительный стресс, но и напрямую воздействуют на клетки иммунной системы, модулируя интенсивность иммунного ответа [26]. Тем не менее антиоксидантная терапия положительно проявила себя в применении, в основном, на коротких сроках после ишемического повреждения, не предотвращая долгосрочные последствия.

**Витамины и витаминоподобные вещества.** Наиболее известным витамином, обладающим ан-

тиоксидантными свойствами, является витамин С (аскорбиновая кислота). Кроме своих антиоксидантных свойств, витамин С оказывает сильное влияние на иммунную систему. В частности, данное вещество воздействует на хемотаксис иммунных клеток к очагу воспаления, фагоцитоз и выработку АФК в процессе иммунного ответа [27]. В экспериментальных исследованиях витамин С защищает почку от И/Р, снижая как выраженность окислительного стресса, так и интенсивность иммунного ответа [28], однако в клинических испытаниях его эффективность как нефропротектора до сих пор не подтверждена [29]. Кроме того, обязательно следует учитывать, что при высоких концентрациях витамин С начинает проявлять прооксидантные свойства [30].

Еще одним широко исследуемым антиоксидантом, защищающим почку от ишемического повреждения, является витамин Е, основными формами которого являются токоферолы и токотриенолы [31]. Помимо этого, были разработаны производные, ЕРС-К1 [32] или ESeroS-GS [33], обладающие, как считается, более эффективным действием. Однако подобные разработки указывают на неудовлетворенность исследователей эффективностью антиоксидантной терапии витамином Е. В качестве возможного решения рассматривается поливитаминная терапия, например, были получены данные, что комплекс витаминов С, Е, А и В предотвращал повышение малонового диальдегида после трансплантации почки, тогда как данные вещества по отдельности не защищали от повреждения [34].

Еще одним соединением, которое можно отнести к данной группе, является липоевая кислота (витамин N). Липоевая кислота представляет собой антиоксидант, проявляющий защитные свойства при многих патологиях, в том числе, при ишемическом повреждении почек [35]. Липоевая кислота не только снижает продукцию АФК, но и уменьшает воспаление в почечной ткани путем снижения инфильтрации нейтрофилов в очаг повреждения и регуляции выработки провоспалительных цитокинов [36]. Данное вещество показало свою эффективность и на людях, снижая выраженность окислительного стресса и воспаления в ткани почки [37]. Однако не при всех состояниях удается получить значимое терапевтическое воздействие липоевой кислоты [38]. Так же как и для токоферола, предпринимаются попытки максимизировать защитные эффекты липоевой кислоты за счет применения ее производных, например, DHL-HisZn успешно применяется для терапии ишемического повреждения почек [39].

**Полифенольные соединения.** Полифенольные соединения, получаемые из растений, спо-

способны как уменьшать окислительный стресс, так и влиять на иммунную систему [40]. Показано, что полифенолы регулируют многие важные сигнальные пути в клетках: подавляют экспрессию Toll-подобных рецепторов и провоспалительных генов, ингибируют ферменты синтеза эйкозаноидов и ферменты, вовлеченные в продукцию АФК, в частности, ксантиноксидазу и NADPH-оксидазу [41].

Одним из самых эффективных полифенольных соединений считается куркумин. Куркумин во множестве исследований демонстрирует антиоксидантные и противовоспалительные свойства [42], причем его антиоксидантное действие реализуется как через прямую утилизацию АФК, так и через индукцию антиоксидантных ферментов [43]. На модели И/Р почки куркумин снижает окислительный стресс, инфильтрацию лейкоцитов, уровень провоспалительных цитокинов и маркеров повреждения, восстанавливая нарушенные функции почки [44]. В отличие от многих других антиоксидантов куркумин эффективно справляется и с долгосрочными последствиями ишемического повреждения, снижая фиброз, предположительно через активацию APPL1/Akt сигнального пути [45]. Однако монотерапия куркумином в клинических испытаниях не приводила к значимым изменениям в уровне провоспалительных цитокинов в крови пациентов с хронической болезнью почек [46].

В связи с этим куркумин часто используют в совместной терапии с другим полифенольным соединением, кверцетином. Сам по себе кверцетин является хорошим антиоксидантом и снижает повреждение почек через подавление окислительного стресса [47]. Одновременное применение куркумина и кверцетина приводит к улучшению патоморфологической картины в постишемической почке, снижению канальцевого некроза и воспаления [48]. Совместное действие данных полифенолов протестировано и в клинических испытаниях, где отмечено улучшение функционирования пересаженной почки [49].

Другими активно исследуемыми полифенольными соединениями, обладающими антиоксидантным и противовоспалительным действием, являются ресвератрол и рутин. Ресвератрол защищает почку от И/Р за счет снижения окислительного стресса, продукции оксида азота и повышения активности эндогенных антиоксидантных систем [50]. Однако ресвератрол не всегда оказывается эффективным при ишемическом ОПП, что может быть связано с негативным действием данного вещества на регуляцию артериального давления [51]. Рутин, как предпо-

лагается, защищает ткань почки через снижение уровня АФК и повышение антиоксидантной активности, а также ингибирует индуцибельную синтазу оксида азота в почке при И/Р, что может снижать количество активных форм азота и, тем самым, опосредовать уменьшение повреждения [52].

**Митохондриально-направленные антиоксиданты.** Перспективным направлением для терапии ишемического повреждения почек являются митохондриально-направленные антиоксиданты. В большинстве случаев эти соединения представляют собой химерные молекулы, состоящие из липофильного катиона, конъюгированного с антиоксидантом [53]. За счет наличия липофильного катиона данные вещества накапливаются в матриксе митохондрий, осуществляя нейтрализацию АФК непосредственно в месте их преимущественной генерации.

Самое большое количество данных на почечной ткани описано для SkQR1, который является производным пластохинона и родамина 19. Данный митохондриально-направленный антиоксидант обладал нефропротекторными свойствами как при ишемических патологиях, так на других моделях ОПП, нормализуя продукцию АФК, снижая перекисное окисление липидов в митохондриях почки, и даже снижая гибель животных [54]. Кроме того, SkQR1 оказывал защитное действие на эндотелий сосудов почки при И/Р, что особенно важно, поскольку эндотелиоциты очень уязвимы к ишемическому воздействию [55]. Интересно, что родственное соединение, SkQ1, отличающееся от SkQR1 липофильным катионом, значительно менее эффективно, и оно не снижает тяжесть ОПП, хотя и защищает животных от гибели после И/Р [56].

Другой митохондриально-направленный антиоксидант, MitoQ, производное трифенилфосфония и убихинона, обладает схожим с SkQR1 действием, снижая окислительный стресс при ишемическом повреждении и уменьшая тяжесть ОПП [57]. MitoQ также защищает почечные канальцевые клетки линии NRK-52E в условиях имитирующей хранения почки перед трансплантацией, уменьшая продукцию АФК, дисфункцию митохондрий и гибель клеток [58].

Лечение крыс с экспериментальной И/Р почки путем введения митохондриально-направленного пептида SS-31 приводило к восстановлению митохондриальной структуры и функции, нормализации окислительного фосфорилирования, снижению апоптоза и некроза канальцевых клеток, а также к уменьшению воспаления в почечной ткани [59]. Сейчас разрабатываются более совершенные методы введения подобных митохондриально-направленных пептидов для

повышения их биодоступности и эффективности доставки в почку [60].

Нефропротекторное действие показано и для других митохондриально-адресованных соединений, сделанных на основе липофильных катионов, например, миметика супероксиддисмутазы MitoTEMPO [61]. Кроме того, были созданы различные митохондриально-направленные вещества с антиоксидантными свойствами, в основе которых лежат хорошо изученные антиоксиданты, например, Mito-глутатион, Mito-ацетил-цистеин и Mito-витамин E [62]. Были также предприняты успешные попытки создания митохондриально-направленных антиоксидантных ферментов, например, мито-гемоксигеназы-1 [63] и мито-супероксиддисмутазы [64].

**Другие группы антиоксидантов.** Кроме рассмотренных выше веществ, существует еще огромное количество соединений с антиоксидантной активностью. Например, эффективным антиоксидантом является *N*-ацетил-цистеин (АЦЦ). АЦЦ является перехватчиком свободных радикалов и донором сульфгидрильных групп, за счет чего данное вещество эффективно снижает количество АФК в клетке. Показано, что АЦЦ улучшает функцию почки после повреждения, нормализуя перфузию органа и скорость клубочковой фильтрации [65], хотя не во всех исследованиях наблюдались положительные свойства данного антиоксиданта. Длительное применение АЦЦ после И/Р почки на мышах ведет, наоборот, к негативным последствиям, несмотря на положительные эффекты на ранних стадиях реперфузии [66]. Клинические испытания тоже закончились противоречивыми результатами. В частности, АЦЦ снижал дисфункцию эндотелия у пациентов, находящихся на диализе [67], но не приводил к улучшению функции трансплантата при пересадке почки [68].

Антиоксидант L-карнитин защищает многие ткани от ишемического повреждения, как при И/Р, так и при трансплантации, что достигается за счет его антиоксидантных и противовоспалительных свойств [69]. Показано, что терапия L-карнитином снижает тяжесть повреждения почки при И/Р, уменьшает перекисное окисление липидов и активность нейтрофилов [70], а его производные предотвращают дисфункцию трансплантированной почки как в животных моделях [71], так и у пациентов [72].

Появляются и новые антиоксиданты, которые успешно защищают как почечную ткань, так и другие органы от последствий ишемического повреждения. Например, акцептор свободных радикалов, эдавараон, был эффективен в защите почки и при использовании на животных

моделях [73], доказанном в клинических испытаниях [74], а селен-органический антиоксидант эбселен [75] и его митохондриально-направленная форма обладали выраженными нефропротекторными свойствами при экспериментальной И/Р почки [76].

## ИММУНОСУПРЕССОРЫ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Поскольку чрезмерная активация иммунной системы и особенно воспалительного ответа способна усугубить последствия повреждения почки после И/Р [17], большой пласт исследований посвящен препаратам, напрямую подавляющим воспаление или обладающим иммуносупрессорным эффектом. Ниже будут рассмотрены вещества, характеризующиеся иммуносупрессорным и противовоспалительным действием, а также описаны механизмы, за счет которых некоторые из соединений эффективно защищают почку от ишемического повреждения, а другие, наоборот, его усугубляют.

**Ингибиторы кальциневрина и родственные соединения.** В данной группе традиционно объединяют ингибиторы кальциневрина, представленные циклоспорином А и такролимусом, и ингибиторы mTOR, в частности, сиролимус и его аналоги. Ингибиторы кальциневрина являются широко используемыми иммуносупрессорными препаратами, особенно в трансплантологии [77]. Основным механизмом их действия считается подавление фосфорилирования ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT), что блокирует его транслокацию в ядро, которая требуется для транскрипции генов цитокинов и активации Т-лимфоцитов [78].

Самым изученным препаратом группы ингибиторов кальциневрина является циклоспорин А. Кроме указанного основного механизма, общего для всех веществ данной группы, циклоспорин А способен снижать активность циклооксигеназы-2 в почке [79]. Несмотря на большое количество мишеней, предполагается, что защитные свойства циклоспорина А при И/Р реализуются, скорее, через не связанный с иммуносупрессией механизм ингибирования митохондриальной неспецифической проницаемости, что защищает клетки почки от гибели на ранних этапах повреждения [80]. Однако положительные свойства циклоспорина А в значительной степени нивелируются его нефротоксичностью, парадоксальным образом связанной с продукцией АФК и перекисным окисле-

нием липидов за счет повышения активности ксантиноксидазы, увеличения содержания оксидантов и активации сигнальных каскадов p38, ERK и JNK MAPK, приводящих к апоптозу эпителиоцитов [81]. Данные побочные явления не позволяют эффективно использовать циклоспорин А для терапии ишемического повреждения [82].

Другим препаратом данной группы, применение которого в остром периоде снижает тяжесть И/Р, является такролимус [83]. Несмотря на то что такролимус обладает меньшим количеством побочных эффектов чем циклоспорин А, одним из серьезных негативных действий такролимуса является подавление пролиферации не только клеток иммунной системы, но и эпителиоцитов, обеспечивающих регенерацию почечной ткани после повреждения, что может быть связано со снижением экспрессии эпидермального фактора роста EGF [84]. Воздействие на регенеративную способность почки в совокупности с прямой нефротоксичностью, опосредованной вазоконстрикцией и нарушением перфузии [85], при длительном применении такролимуса приводит к ухудшению состояния почечной ткани [86].

Сиролимус (рапамицин) и его аналоги, например, эверолимус, близки к такролимусу по химическому строению, но не являются ингибиторами кальциневрина, а их действие основано на ингибировании комплексов белка mTOR [87]. Комплексы mTOR (mTORC1 и mTORC2) контролируют большое количество функций клетки, в том числе, пролиферацию. Ингибирование mTORC1 в Т- и В-клетках приводит к снижению их пролиферации в ответ на сигналы активации, что и обеспечивает иммуносупрессию и защиту почки от ишемического повреждения [88]. Однако, как и в случае с такролимусом, сиролимус снижает не только пролиферативную активность клеток иммунной системы, но и клеток почек [89]. Кроме того, при применении сиролимуса следует учитывать, что комплексы mTOR регулируют очень большое количество функций в клетках, поэтому не при всех дозах и схемах введения наблюдается защитное действие [90]. Одновременно при ингибировании mTORC1 происходит активация процесса аутофагии, что, в целом, может быть успешным элементом защиты от И/Р, однако применение сиролимуса для данной цели приводило к противоречивым результатам [91].

Таким образом, несмотря на то что препараты данной группы эффективно подавляют иммунный ответ, их негативные побочные эффекты перекрывают их возможное положительное действие при И/Р почки. В частности, данные

соединения, как и цитостатические вещества, зачастую ингибируют процесс пролиферации не только клеток иммунной системы, что снижает регенеративный потенциал почки. Выраженные побочные эффекты стимулируют активную разработку более эффективных препаратов из данной группы.

**Глюкокортикоидные препараты.** Единственной группой иммуносупрессоров, которые снижают воспаление в почке и не приводят к большому количеству побочных эффектов, являются глюкокортикоиды. Защитное действие синтетических глюкокортикоидов обеспечивается взаимодействием с несколькими мишенями и осуществляется как за счет противовоспалительных свойств, так и антиоксидантных. Противовоспалительное действие глюкокортикоидов обусловлено, прежде всего, активацией глюкокортикоидного рецептора, который при связывании с лигандом транспортируется в ядро, где модулирует транскрипцию ряда генов [92]. В частности, глюкокортикоиды ингибируют синтез большинства провоспалительных цитокинов, подавляют экспрессию молекул клеточной адгезии, за счет чего снижается лейкоцитарная инфильтрация ткани после повреждения [93]. В макрофагах данные препараты подавляют выработку эйкозаноидов, которые ответственны за дилатацию сосудов в месте повреждения и повышение их проницаемости, а также снижают активность циклооксигеназы-2 [94]. При использовании глюкокортикоидов ингибируется также синтез хемокинов и их рецепторов, что еще больше снижает миграцию лейкоцитов. Глюкокортикоиды регулируют активность адаптивного иммунитета, подавляя каскады Т-клеточного рецептора и влияя на способности дендритных клеток к презентации антигена [95].

Интересно, что глюкокортикоиды обладают антиоксидантным действием, не связанным с влиянием на экспрессию провоспалительных генов, а опосредованным их воздействием на генерацию АФК митохондриями. Во-первых, за счет своей липофильности эти гормоны способны связываться с мембранами митохондрий и увеличивать утечку протонов [96], то есть проявлять свойства разобщителей. Во-вторых, глюкокортикоиды способны индуцировать экспрессию митохондриального разобщающего белка UCP2 [97]. Известно, что большинство разобщителей способны уменьшать генерацию АФК в митохондриях путем снижения трансмембранного потенциала [98]. Аналогично, повышение содержания UCP2 в митохондриях также приводит к разобщению окислительного фосфорилирования и снижению митохондриального мембранного потенциала, что в итоге уменьшает об-

разование АФК. Предполагается, что глюкокортикоиды вызывают утечку протонов и другими способами, например, путем увеличения содержания транслокатора адениновых нуклеотидов АНТ и АТР-синтазы, за счет чего осуществляется одновременно мягкое разобщение и стимуляция выработки АТР [99].

Синтетические глюкокортикоиды оказывают эффективное защитное действие и на модели И/Р почки. В частности, один из самых известных глюкокортикоидных препаратов, дексаметазон, нормализует функцию митохондрий, ингибирует активацию каспаз, снижает уровень апоптоза и некроза в клетках проксимальных канальцев и уменьшает лейкоцитарную инфильтрацию [100]. Положительными эффектами при И/Р обладают и другие представители данной группы препаратов, например, метилпреднизолон снижает уровень провоспалительного цитокина IL-6 и маркеров ОПП, что говорит о меньшем ишемическом повреждении почечной ткани [101]. Важно, что положительное влияние глюкокортикоидов наблюдается не только на коротких сроках после повреждения, но и в случае отсроченных последствий, например, в виде снижения фиброза почки [102]. Нефропротекторное действие некоторых глюкокортикоидов показано и в клинических испытаниях, например, было отмечено, что однократное введение глюкокортикоидов донору почки за 3 часа до операции значительно снижает провоспалительные маркеры [103].

**Нестероидные противовоспалительные препараты.** Хорошо известно, что эйкозаноиды, в группу которых входят простагландины, тромбосаны и лейкотриены, принимают активное участие в развитии воспалительной реакции. Поэтому особый интерес представляют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), которые ингибируют активность циклооксигеназы (ЦОГ), ответственных за образование простагландинов, играющих наибольшую роль при воспалении.

Существует два основных типа ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 является конститутивным ферментом, присутствует во многих тканях и выполняет важную роль в нормальных физиологических процессах. В отличие от ЦОГ-1, ЦОГ-2 является индуцибельным, и именно с этим ферментом связана выработка простагландинов в очаге воспаления, за счет чего происходит расширение сосудов и повышение их проницаемости [104].

Так как ЦОГ-1 и ЦОГ-2 характеризуются высокой степенью гомологии, препараты, направленные на ингибирование ЦОГ-2, зачастую воздействуют и на ЦОГ-1 [105]. Сопутствующее ин-

гибирование ЦОГ-1 ответственно за многие побочные эффекты, наблюдаемые у НПВС. В почке основные негативные побочные эффекты при их действии связаны со снижением синтеза простагландина E2 [106]. В ответ на снижение E2 наблюдается компенсаторное повышение вазопрессина в крови, что может приводить к спазму сосудов, нарушению кровоснабжения почечной ткани и, в итоге, к преренальной форме ОПП [107]. В связи с этим, применение «классических» НПВС, характеризующихся высоким соотношением ингибирования ЦОГ-1/ЦОГ-2, противопоказано при повреждениях почек, в том числе ишемического характера.

Однако существуют НПВС с более селективным ингибированием ЦОГ-2. Это справедливо для препаратов группы коксибов, при использовании которых практически отсутствуют приведенные выше побочные эффекты [108]. Применение целекоксиба при И/Р значительно снижает тяжесть ОПП, уменьшает воспаление в ткани и содержание продуктов перекисного окисления липидов [109]. К сожалению, в связи с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений данные препараты редко используются в клинической практике. Противовоспалительные свойства коксибов характерны и для других НПВС с низким соотношением ингибирования ЦОГ-1/ЦОГ-2, например, нимесулида, для которого также показаны хорошие защитные свойства, в том числе и на модели И/Р почки [110].

**Ингибирование цитокинов, рецепторов иммунных клеток и системы комплемента.** Из современных подходов наибольшее развитие получили методики с использованием антител против цитокинов. Цитокины играют очень важную роль в иммунитете и реакции на повреждение, однако в некоторых ситуациях их продукция играет отрицательную роль, усиливая воспаление в ткани и приводя к большей тяжести повреждения и дисфункции органа [111]. Использование антител против фактора некроза опухоли (TNF) при И/Р почки оказало противовоспалительный и антиоксидантный эффект, значительно снижая тяжесть повреждения органа [112]. Отметим, что для ингибирования цитокинов используются не только антитела, но и специфические ингибиторы, например, ингибирование IL-8 с помощью препарата мераксин защищало от ишемического повреждения при трансплантации почки [113].

В эксперименте опробованы также антитела против различных поверхностных молекул иммунных клеток, например, против белка клеточной адгезии ICAM-1, за счет которого происходит адгезия лейкоцитов к эндотелию [114]. При-

менение антител против E-селектина, который также относится к белкам клеточной адгезии, значительно снижает нейтрофильную инфильтрацию и тяжесть ОПП [115]. Ритуксимаб, представляющий собой антитела против CD20, корцептора, отвечающего за активацию и пролиферацию В-клеток, эффективно нивелировал воспаление при трансплантации почки, в том числе, в клинической практике [116]. Эффективным является и ингибирование специфическими антителами Toll-подобных рецепторов, например, TLR2 [117].

Важную роль в качестве медиатора как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа выполняет система комплемента. Клинические и экспериментальные данные подтверждают, что в процессе реперфузии ткани происходит локальная активация системы комплемента, которая стимулирует в лейкоцитах активирующие каскады, опосредует адгезию к эндотелию и выполняет роль хемоаттрактанта [118]. Показано, что ингибирование компонента C5 с помощью антител снижает активацию системы, приводит к менее выраженной воспалительной реакции в ткани и улучшает фильтрационную функцию почки [119]. Использование антител против альтернативного пути активации комплемента также приводит к снижению тяжести ОПП, в том числе, к значительно меньшей активации каспаз, а в дальнейшем препятствует развитию фиброза [120]. В клинических испытаниях ингибирование с помощью антител терминальной стадии активации комплемента успешно предотвращало ишемическое повреждение почки при трансплантации [121].

## ГОРМОНЫ

Некоторые эндогенные гормоны также обладают хорошими антиоксидантными или противовоспалительными свойствами. Именно с учетом свойств эндогенных кортикостероидов подавлять воспаление начиналась история создания синтетических глюкокортикоидных препаратов, обладающих более выраженным действием и подробно рассмотренных выше. Однако некоторые другие гормоны также обладают значительными эффектами подавления воспаления и окислительного стресса, что делает их или их синтетические производные потенциальными кандидатами на роль нефропротекторов при И/Р почки.

**Половые гормоны.** Как в клинической практике, так и на экспериментальных моделях давно были выявлены половые различия в ишемической толерантности, в том числе, почек [122].

Важность женских половых гормонов для нефропротекции была прямо доказана при терапии эстрадиолом, которая значительно смягчает течение повреждения, вызванного И/Р [123]. Беременность, которая, как известно, приводит к повышению уровня ряда женских половых гормонов, а также введение хорионического гонадотропина, приводящее к сходным гормональным сдвигам, успешно предотвращают большинство негативных последствий ишемического ОПП [124]. Важно отметить, что введение женских половых гормонов смягчает ОПП не только у самок, но и у самцов, снижая смертность после И/Р почек и способствуя более эффективной регенерации [125].

Как и у других стероидных гормонов, основные функции эстрогенов осуществляются через связывание с эстрогеновыми рецепторами. Активированный комплекс рецептора и гормона транспортируется в ядро, где влияет на транскрипцию генов, промоторы которых несут эстрогеновые ответные элементы. Наличие данных элементов характерно для большого числа генов, кодирующих белки, участвующих в регуляции роста, дифференцировки, выживания или гибели клеток. Значимую роль играют и негеномные эффекты эстрогенов, связанные с их воздействием на каскады протеинкиназ и характеризующиеся более быстрыми эффектами, нежели воздействие на транскрипцию. Например, предполагается, что эстрогены увеличивают ишемическую толерантность почечной ткани за счет воздействия на PI3K/Akt/eNOS сигнальные пути [126].

В связи с тем, что большинство клеток иммунной системы несет в себе эстрогеновые рецепторы, эстрогены оказывают значительное влияние на их функционирование [127]. Описаны как противо-, так и провоспалительные эффекты эстрогенов, поэтому нельзя однозначно отнести их к противовоспалительным веществам, поскольку итоговый эффект зависит от состояния иммунной системы, концентрации эстрогенов, уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов, а также того, какой именно орган подвергается патологическому воздействию [128]. Появляются исследования, раскрывающие иммуномодуляторную роль тестостерона, т.е. баланс половых гормонов тоже может оказывать значимое влияние на функционирование иммунной системы [129].

Среди механизмов цитопротекторного действия эстрадиола называют, в том числе, защиту митохондрий от повреждения и связанное с этим снижение окислительного стресса [130]. Однако речь здесь идет скорее об опосредованном сигнальными путями антиоксидантном



действию, а не прямом взаимодействии гормона с АФК [131], поскольку концентрации эстрадиола, оказывающие прямой антиоксидантный эффект *in vitro*, значительно превышают действующие *in vivo*. В частности, известно, что митохондрии содержат эстрогеновые рецепторы, уровень содержания которых коррелирует с толерантностью митохондрий к набуханию и открытию неспецифической поры, и соответственно, гибелью клетки, вызванной повышением концентрации  $Ca^{2+}$  [132]. Кроме того, эстрогены регулируют синтез митохондриальных белков, за счет чего могут контролировать функционирование митохондрий и интенсивность окислительного фосфорилирования [133].

**Мелатонин.** Плейотропность эффектов наблюдается и для мелатонина, который кроме своего участия в циркадных ритмах, обладает еще и хорошими антиоксидантными характеристиками. Снижение окислительного стресса достигается как за счет непосредственного взаимодействия мелатонина с АФК, активными формами азота и хелирования ионов железа, так и опосредованно через активацию работы антиоксидантных ферментов и подавление генераторов АФК [134]. Кроме того, концентрация мелатонина в митохондриях может достигать очень высоких значений, что позволяет некоторым ученым даже называть этот гормон «митохондриально-направленным антиоксидантом» [135].

Показано, что действие мелатонина на почку опосредуется именно за счет его антиоксидантных свойств, а не за счет влияния на провоспалительные цитокины [136], поскольку его применение снижает выраженность окислительного стресса, уровень перекисного окисления липидов и приводит к повышению активности антиоксидантных ферментов [137]. В клинических испытаниях данный гормон также показал свою

эффективность, защищая почку от окислительного стресса при трансплантации и снижая за счет этого воспалительную реакцию [138].

В настоящее время разработано достаточно большое количество соединений, защищающих ткань почки от ишемического повреждения за счет воздействия на окислительный стресс и воспаление. Важно отметить, что поскольку эти два механизма при ОПП тесно взаимосвязаны, в большинстве случаев противовоспалительное и антиоксидантное действие наблюдаются одновременно, и достаточно сложно определить, какой эффект лекарственного препарата является первичным, а какой следствием. Тем не менее ключевая роль продукции АФК и воспалительного ответа в патогенезе ишемического ОПП указывает на перспективность исследований в этом направлении, поскольку при усилении целевых эффектов и минимизации побочных явлений препараты, обладающие сочетанным противовоспалительным и антиоксидантным действием, могли бы стать «золотым стандартом» лечения ишемического повреждения почек.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 18-15-00058) в части исследования окислительного стресса, гормонов и иммуносупрессоров и Российского фонда фундаментальных исследований (грант 19-34-90023) в части анализа воспаления.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Соблюдение этических норм.** Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ronco, C., Bellomo, R., and Kellum, J. A. (2019) Acute kidney injury, *Lancet*, **394**, 1949-1964, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32563-2.
- Yang, Y., Song, M., Liu, Y., Liu, H., Sun, L., Peng, Y., Liu, F., Venkatachalam, M. A., and Dong, Z. (2016) Renoprotective approaches and strategies in acute kidney injury, *Pharmacol. Ther.*, **163**, 58-73, doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.03.015.
- Bonventre, J. V., and Yang, L. (2011) Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury, *J. Clin. Invest.*, **121**, 4210-4221, doi: 10.1172/JCI45161.
- Rovcanin, B., Medic, B., Kocic, G., Cebovic, T., Ristic, M., and Prostran, M. (2016) Molecular dissection of renal ischemia-reperfusion: oxidative stress and cellular events, *Curr. Med. Chem.*, **23**, 1965-1980, doi: 10.2174/0929867323666160112122858.
- Zuk, A., and Bonventre, J. V. (2016) Acute kidney injury, *Annu. Rev. Med.*, **67**, 293-307, doi: 10.1146/annurev-med-050214-013407.
- Soares, R. O. S., Losada, D. M., Jordani, M. C., Évora, P., and Castro-E-Silva, O. (2019) Ischemia/reperfusion injury revisited: an overview of the latest pharmacological strategies, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 1-45, doi: 10.3390/ijms20205034.
- Belavgeni, A., Meyer, C., Stumpf, J., Hugo, C., and Linkermann, A. (2020) Ferroptosis and necroptosis in the kidney, *Cell Chem. Biol.*, **27**, 448-462, doi: 10.1016/j.chembiol.2020.03.016.
- Jankauskas, S. S., Pevzner, I. B., Andrianova, N. V., Zorova, L. D., Popkov, V. A., Silachev, D. N., Kolosova, N. G., Plotnikov, E. Y., and Zorov, D. B. (2017) The age-associated loss of ischemic preconditioning in the kidney is accompanied by mitochondrial dysfunction, increased protein acetylation and decreased autophagy, *Sci. Rep.*, **7**, 1-9, doi: 10.1038/srep44430.
- van den Akker, E. K., Manintveld, O. C., Hesselink, D. A., de Bruin, R., Ijzermans, J., and Dor, F. J. (2013) Protection against renal ischemia-reperfusion injury by

- ischemic postconditioning, *Transplant. J.*, **95**, 1299-1305, doi: 10.1097/TP.0b013e318281b934.
10. Andrianova, N. V., Jankauskas, S. S., Zorova, L. D., Pevzner, I. B., Popkov, V. A., et al. (2018) Mechanisms of age-dependent loss of dietary restriction protective effects in acute kidney injury, *Cells*, **7**, 1-18, doi: 10.3390/cells7100178.
  11. Brezis, M., Rosen, S., Silva, P., and Epstein, F. H. (1984) Renal ischemia: a new perspective, *Kidney Int.*, **26**, 375-383, doi: 10.1038/ki.1984.185.
  12. Lieberthal, W., and Levine, J. S. (1996) Mechanisms of apoptosis and its potential role in renal tubular epithelial cell injury, *Am. J. Physiol.*, **271**, 477-488, doi: 10.1152/ajprenal.1996.271.3.f477.
  13. Chouchani, E. T., Pell, V. R., James, A. M., Work, L. M., Saeb-Parsy, K., Frezza, C., Krieg, T., and Murphy, M. P. (2016) A unifying mechanism for mitochondrial superoxide production during ischemia-reperfusion injury, *Cell Metab.*, **23**, 254-263, doi: 10.1016/j.cmet.2015.12.009.
  14. Plotnikov, E. Y., Kazachenko, A. V., Vyssokikh, M. Y., Vasileva, A. K., Tcvirkun, D. V., Isaev, N. K., Kirpatovsky, V. I., and Zorov, D. B. (2007) The role of mitochondria in oxidative and nitrosative stress during ischemia/reperfusion in the rat kidney, *Kidney Int.*, **72**, 1493-502, doi: 10.1038/sj.ki.5002568.
  15. Zheng, L., Gao, W., Hu, C., Yang, C., and Rong, R. (2019) Immune cells in ischemic acute kidney injury, *Curr. Protein Pept. Sci.*, **20**, 770-776, doi: 10.2174/1389203720666190507102529.
  16. Awad, A. S., Rouse, M., Huang, L., Vergis, A. L., Reutershan, J., et al. (2009) Compartmentalization of neutrophils in the kidney and lung following acute ischemic kidney injury, *Kidney Int.*, **75**, 689-698, doi: 10.1038/ki.2008.648.
  17. Bolisetty, S., and Agarwal, A. (2009) Neutrophils in acute kidney injury: not neutral any more, *Kidney Int.*, **75**, 674-676, doi: 10.1038/ki.2008.689.
  18. Jang, H. R., and Rabb, H. (2009) The innate immune response in ischemic acute kidney injury, *Clin. Immunol.*, **130**, 41-50, doi: 10.1038/nrneph.2014.180.
  19. Day, Y. J., Huang, L., Ye, H., Linden, J., and Okusa, M. D. (2005) Renal ischemia-reperfusion injury and adenosine 2A receptor-mediated tissue protection: role of macrophages, *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.*, **288**, 722-731, doi: 10.1152/ajprenal.00378.2004.
  20. Rabb, H., Daniels, F., O'Donnell, M., Haq, M., Saba, S. R., Keane, W., and Tang, W. W. (2000) Pathophysiological role of T lymphocytes in renal ischemia-reperfusion injury in mice, *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, **279**, 525-531, doi: 10.1152/ajprenal.2000.279.3.F525.
  21. Burne, M. J., Daniels, F., El Ghandour, A., Mauyyedi, S., Colvin, R. B., O'Donnell, M. P., and Rabb, H. (2001) Identification of the CD4<sup>+</sup> T cell as a major pathogenic factor in ischemic acute renal failure, *J. Clin. Invest.*, **108**, 1283-1290, doi: 10.1172/JCI12080.
  22. Austen, W. G., Zhang, M., Chan, R., Friend, D., Hechtman, H. B., Carroll, M. C., and Moore, F. D. (2004) Murine hindlimb reperfusion injury can be initiated by a self-reactive monoclonal IgM, *Surgery*, **136**, 401-406, doi: 10.1016/j.surg.2004.05.016.
  23. Linfert, D., Chowdhry, T., and Rabb, H. (2009) Lymphocytes and ischemia-reperfusion injury, *Transplant. Rev. (Orlando)*, **23**, 1-10, doi: 10.1016/j.trre.2008.08.003.
  24. Rabb, H., Griffin, M. D., McKay, Di. B., Swaminathan, S., Pickkers, P., Rosner, M. H., Kellum, J. A., and Ronco, C. (2016) Inflammation in AKI: current understanding, key questions, and knowledge gaps, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **27**, 371-379, doi: 10.1681/ASN.2015030261.
  25. Mulay, S. R., Holderied, A., Kumar, S. V., and Anders, H.-J. (2016) Targeting inflammation in so-called acute kidney injury, *Semin. Nephrol.*, **36**, 17-30, doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.01.006.
  26. Amir Aslani, B., and Ghobadi, S. (2016) Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system, *Life Sci.*, **146**, 163-173, doi: 10.1016/j.lfs.2016.01.014.
  27. Carr, A., and Maggini, S. (2017) Vitamin C and immune function, *Nutrients*, **9**, 1-25, doi: 10.3390/nu9112111.
  28. Korkmaz, A., and Kolankaya, D. (2009) The protective effects of ascorbic acid against renal ischemia-reperfusion injury in male rats, *Ren. Fail.*, **31**, 36-43, doi: 10.1080/08860220802546271.
  29. Norio, K., Wikström, M., Salmela, K., Kyllönen, L., and Lindgren, L. (2003) Ascorbic acid against reperfusion injury in human renal transplantation, *Transpl. Int.*, **16**, 578-583, doi: 10.1007/s00147-003-0588-0.
  30. Levine, M., Padayatty, S. J., and Espey, M. G. (2011) Vitamin C: a concentration-function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries, *Adv. Nutr.*, **2**, 7888, doi: 10.3945/an.110.000109.
  31. Salehipour, M., Monabbati, A., Salehi, H., Nikeghbalian, S., Bahador, A., et al. (2010) Protective effect of parenteral vitamin E on ischemia-reperfusion injury of rabbit kidney, *Urology*, **75**, 858-861, doi: 10.1016/j.urology.2009.04.062.
  32. Yamamoto, S., Hagiwara, S., Hidaka, S., Shingu, C., Goto, K., Kashima, K., and Noguchi, T. (2011) The antioxidant EPC-K1 attenuates renal ischemia-reperfusion injury in a rat model, *Am. J. Nephrol.*, **33**, 485-490, doi: 10.1159/000327820.
  33. Koga, H., Hagiwara, S., Mei, H., Hiraoka, N., Kusaka, J., Goto, K., Kashima, K., and Noguchi, T. (2012) The vitamin E derivative, ESeroS-GS, attenuates renal ischemia-reperfusion injury in rat, *J. Surg. Res.*, **176**, 220-225, doi: 10.1016/j.jss.2011.07.039.
  34. Rabl, H., Khoschsorur, G., Colombo, T., Petritsch, P., Rauchenwald, M., et al. (1993) A multivitamin infusion prevents lipid peroxidation and improves transplantation performance, *Kidney Int.*, **43**, 912-917, doi: 10.1038/ki.1993.128.
  35. Takaoka, M., Ohkita, M., Kobayashi, Y., Yuba, M., and Matsumura, Y. (2002) Protective effect of  $\alpha$ -lipoic acid against ischaemic acute renal failure in rats, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **29**, 189-194, doi: 10.1046/j.1440-1681.2002.03624.x.
  36. Şehirli, Ö., Şener, E., Çetinel, Ş., Yüksel, M., Gedik, N., and Şener, G. (2008)  $\alpha$ -lipoic acid protects against renal ischaemia-reperfusion injury in rats, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **35**, 249-255, doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04810.x.
  37. Safa, J., Ardalan, M. R., Rezazadehsaatlou, M., Mesgari, M., Mahdavi, R., and Jadid, M. P. (2014) Effects of alpha lipoic acid supplementation on serum levels of IL-8 and TNF- $\alpha$  in patient with ESRD undergoing hemodialysis, *Int. Urol. Nephrol.*, **46**, 1633-1638, doi: 10.1007/s11255-014-0688-z.
  38. Teichert, J., Tuemmers, T., Achenbach, H., Preiss, C., Hermann, R., Ruus, P., and Preiss, R. (2005) Pharmacokinetics of alpha-lipoic acid in subjects with severe kidney damage and end-stage renal disease, *J. Clin. Pharmacol.*, **45**, 313-328, doi: 10.1177/0091270004270792.
  39. Koga, H., Hagiwara, S., Kusaka, J., Goto, K., Uchino, T., Shingu, C., Kai, S., and Noguchi, T. (2012) New  $\alpha$ -lipoic acid derivative, DHL-HisZn, ameliorates renal ischemia-reperfusion injury in rats, *J. Surg. Res.*, **174**, 352-358, doi: 10.1016/j.jss.2011.01.011.
  40. Hussain, T., Tan, B., Yin, Y., Blachier, F., Tossou, M., and Rahu, N. (2016) Oxidative stress and inflammation: what polyphenols can do for us?, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2016**, 1-9, doi: 10.1155/2016/7432797.

41. Yahfoufi, N., Alsadi, N., Jambi, M., and Matar, C. (2018) The immunomodulatory and anti-inflammatory role of polyphenols, *Nutrients*, **10**, 1-23, doi: 10.3390/nu10111618.
42. Awad, A. S., and El-Sharif, A. A. (2011) Curcumin immune-mediated and anti-apoptotic mechanisms protect against renal ischemia/reperfusion and distant organ induced injuries, *Int. Immunopharmacol.*, **11**, 992-996, doi: 10.1016/j.intimp.2011.02.015.
43. Trujillo, J., Chirino, Y. I., Molina-Jijón, E., Andérica-Romero, A. C., Tapia, E., and Pedraza-Chaverrí, J. (2013) Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: recent findings, *Redox Biol.*, **1**, 448-456, doi: 10.1016/j.redox.2013.09.003.
44. Najafi, H., Ashtiyani, S., Sayedzadeh, S., Yarijani, Z., and Fakhri, S. (2015) Therapeutic effects of curcumin on the functional disturbances and oxidative stress induced by renal ischemia/reperfusion in rats, *Avicenna J. Phytomedicine*, **5**, 576-586.
45. Hongtao, C., Youling, F., Fang, H., Huihua, P., Jiying, Z., and Jun, Z. (2018) Curcumin alleviates ischemia reperfusion-induced late kidney fibrosis through the APPL1/Akt signaling pathway, *J. Cell. Physiol.*, **233**, 8588-8596, doi: 10.1002/jcp.26536.
46. Moreillon, J. J., Bowden, R. G., Deike, E., Griggs, J., Wilson, R., Shelmadine, B., Cooke, M., and Beaujean, A. (2013) The use of an anti-inflammatory supplement in patients with chronic kidney disease, *J. Complement. Integr. Med.*, **10**, 143-152, doi: 10.1515/jcim-2012-0011.
47. Kahraman, A., Erkasap, N., Serteser, M., and Köken, T. (2003) Protective effect of quercetin on renal ischemia/reperfusion injury in rats, *J. Nephrol.*, **16**, 219-224.
48. Shoskes, D. A. (1998) Effect of bioflavonoids quercetin and curcumin on ischemic renal injury: a new class of renoprotective agents, *Transplantation*, **66**, 147-152, doi: 10.1097/00007890-199807270-00001.
49. Shoskes, D., Lapierre, C., Cruz-Corerra, M., Muruve, N., Rosario, R., Fromkin, B., Braun, M., and Copley, J. (2005) Beneficial effects of the bioflavonoids curcumin and quercetin on early function in cadaveric renal transplantation: a randomized placebo controlled trial, *Transplantation*, **80**, 1556-1559, doi: 10.1097/01.tp.0000183290.64309.21.
50. Giovannini, L., Migliori, M., Longoni, B. M., Das, D. K., Bertelli, A. A. E., Panichi, V., Filippi, C., and Bertelli, A. (2001) Resveratrol, a polyphenol found in wine, reduces ischemia reperfusion injury in rat kidneys, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **37**, 262-270, doi: 10.1097/00005344-200103000-00004.
51. Bienholz, A., Pang, R. M., Guberina, H., Rauen, U., Witzke, O., Wilde, B., Petrat, F., Feldkamp, T., and Kribben, A. (2017) Resveratrol does not protect from ischemia-induced acute kidney injury in an *in vivo* rat model, *Kidney Blood Press. Res.*, **42**, 1090-1103, doi: 10.1159/000485606.
52. Korkmaz, A., and Kolankaya, D. (2016) Inhibiting inducible nitric oxide synthase with rutin reduces renal ischemia/reperfusion injury, *Can. J. Surg.*, **56**, 6-14, doi: 10.1503/cjs.004811.
53. Kezic, A., Spasojevic, I., Lezaic, V., and Bajcetic, M. (2016) Mitochondria-targeted antioxidants: future perspectives in kidney ischemia reperfusion injury, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2016**, 1-12, doi: 10.1155/2016/2950503.
54. Plotnikov, E. Y., Chupyrkina, A. A., Jankauskas, S. S., Pevzner, I. B., Silachev, D. N., Skulachev, V. P., and Zorov, D. B. (2011) Mechanisms of nephroprotective effect of mitochondria-targeted antioxidants under rhabdomyolysis and ischemia/reperfusion, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, **1812**, 77-86, doi: 10.1016/j.bbadis.2010.09.008.
55. Jankauskas, S. S., Andrianova, N. V., Alieva, I. B., Prusov, A. N., Matsievsky, D. et al. (2016) Dysfunction of kidney endothelium after ischemia/reperfusion and its prevention by mitochondria-targeted antioxidant, *Biochemistry (Moscow)*, **81**, 1538-1548, doi: 10.1134/S0006297916120154.
56. Bakeeva, L. E., Barskov, I. V., Egorov, M. V., Isaev, N. K., Kapelko, V. I., et al. (2008) Mitochondria-targeted plastoquinone derivatives as tools to interrupt execution of the aging program. 2. Treatment of some ROS- and age-related diseases (heart arrhythmia, heart infarctions, kidney ischemia, and stroke), *Biochemistry (Moscow)*, **73**, 1288-1299, doi: 10.1134/S000629790812002X.
57. Dare, A. J., Bolton, E. A., Pettigrew, G. J., Bradley, J. A., Saeb-Parsy, K., and Murphy, M. P. (2015) Protection against renal ischemia-reperfusion injury *in vivo* by the mitochondria targeted antioxidant MitoQ, *Redox Biol.*, **5**, 163-168, doi: 10.1016/j.redox.2015.04.008.
58. Mitchell, T., Rotaru, D., Saba, H., Smith, R. A. J., Murphy, M. P., and MacMillan-Crow, L. A. (2011) The mitochondria-targeted antioxidant mitoquinone protects against cold storage injury of renal tubular cells and rat kidneys, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **336**, 682-692, doi: 10.1124/jpet.110.176743.
59. Szeto, H. H., Liu, S., Soong, Y., Wu, D., Darrah, S. F., et al. (2011) Mitochondria-targeted peptide accelerates ATP recovery and reduces ischemic kidney injury, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **22**, 1041-1052, doi: 10.1681/ASN.2010080808.
60. Liu, D., Jin, F., Shu, G., Xu, X., Qi, J., et al. (2019) Enhanced efficiency of mitochondria-targeted peptide SS-31 for acute kidney injury by pH-responsive and AKI-kidney targeted nanopolyplexes, *Biomaterials*, **211**, 57-67, doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.04.034.
61. Liu, Y., Wang, Y., Ding, W., and Wang, Y. (2018) Mito-TEMPO alleviates renal fibrosis by reducing inflammation, mitochondrial dysfunction, and endoplasmic reticulum stress, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2018**, 1-13, doi: 10.1155/2018/5828120.
62. Sheu, S. S., Nauduri, D., and Anders, M. W. (2006) Targeting antioxidants to mitochondria: a new therapeutic direction, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, **1762**, 256-265, doi: 10.1016/j.bbadis.2005.10.007.
63. Bolisetty, S., Traylor, A., Zarjou, A., Johnson, M. S., Benavides, G. A., et al. (2013) Mitochondria-targeted heme oxygenase-1 decreases oxidative stress in renal epithelial cells, *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.*, **305**, doi: 10.1152/ajprenal.00160.2013.
64. Mitchell, T., Chacko, B. K., and Darley-Usmar, V. (2012) Controlling radicals in the powerhouse: development of mitoSOD, *Chem. Biol.*, **19**, 1217-1218, doi: 10.1016/j.chembiol.2012.10.004.
65. Salom, M. G., Ramirez, P., Carbonell, L. F., López Conesa, E., Cartagena, J., et al. (1998) Protective effect of *N*-acetyl-L-cysteine on the renal failure induced by inferior vena cava occlusion, *Transplantation*, **65**, 1315-1321, doi: 10.1097/00007890-199805270-00006.
66. Small, D. M., Sanchez, W. Y., Roy, S. F., Morais, C., Brooks, H. L., et al. (2018) *N*-acetyl-cysteine increases cellular dysfunction in progressive chronic kidney damage after acute kidney injury by dampening endogenous antioxidant responses, *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.*, **314**, 956-968, doi: 10.1152/ajprenal.00057.2017.
67. Sahin, G., Yalcin, A. U., and Akcar, N. (2007) Effect of *N*-acetylcysteine on endothelial dysfunction in dialysis patients, *Blood Purif.*, **25**, 309-315, doi: 10.1159/000106103.
68. Orban, J. C., Quintard, H., Cassuto, E., Jambou, P., Samat-Long, C., and Ichai, C. (2015) Effect of *N*-acetylcysteine pretreatment of deceased organ donors on renal

- allograft function: a randomized controlled trial, *Transplantation*, **99**, 746-753, doi: 10.1097/TP.0000000000000395.
69. Moghaddas, A., and Dashti-Khavidaki, S. (2018) L-carnitine and potential protective effects against ischemia-reperfusion injury in noncardiac organs: from experimental data to potential clinical applications, *J. Diet. Suppl.*, **15**, 740-756, doi: 10.1080/19390211.2017.1359221.
  70. Görür, S., Bağdatoğlu, Ö. T., and Polat, G. (2005) Protective effect of L-carnitine on renal ischaemia-reperfusion injury in the rat, *Cell Biochem. Funct.*, **23**, 151-155, doi: 10.1002/cbf.1159.
  71. Mister, M., Noris, M., Szymczuk, J., Azzollini, N., Aiello, S., et al. (2002) Propionyl-L-carnitine prevents renal function deterioration due to ischemia/reperfusion, *Kidney Int.*, **61**, 1064-1078, doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00212.x.
  72. Jafari, A., Khatami, M. R., Dashti-Khavidaki, S., Lessan-Pezeshki, M., Abdollahi, A., and Moghaddas, A. (2017) Protective effects of L-carnitine against delayed graft function in kidney transplant recipients: a pilot, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial, *J. Ren. Nutr.*, **27**, 113-126, doi: 10.1053/j.jrn.2016.11.002.
  73. Doi, K., Suzuki, Y., Nakao, A., Fujita, T., and Noiri, E. (2004) Radical scavenger edaravone developed for clinical use ameliorates ischemia/reperfusion injury in rat kidney, *Kidney Int.*, **65**, 1714-1723, doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00567.x.
  74. Kamouchi, M., Sakai, H., Kiyohara, Y., Minematsu, K., Hayashi, K., and Kitazono, T. (2013) Acute kidney injury and edaravone in acute ischemic stroke: the fukuoka stroke registry, *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, **22**, 470-476, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.05.018.
  75. Kizilgun, M., Poyrazoglu, Y., Oztas, Y., Yaman, H., Cakir, E., et al. (2011) Beneficial effects of N-acetylcysteine and ebselen on renal ischemia/reperfusion injury, *Ren. Fail.*, **33**, 512-517, doi: 10.3109/0886022X.2011.574767.
  76. Stoyanovsky, D. A., Jiang, J., Murphy, M. P., Epperly, M., Zhang, X., et al. (2014) Design and synthesis of a mitochondria-targeted mimic of glutathione peroxidase, mitoebesen-2, as a radiation mitigator, *ACS Med. Chem. Lett.*, **5**, 1304-1307, doi: 10.1021/ml5003635.
  77. Allison, T. L. (2016) Immunosuppressive therapy in transplantation, *Nurs. Clin. North Am.*, **51**, 107-120, doi: 10.1016/j.cnur.2015.10.008.
  78. Zaza, G., Leventhal, J., Signorini, L., Gambaro, G., and Cravedi, P. (2019) Effects of antirejection drugs on innate immune cells after kidney transplantation, *Front. Immunol.*, **10**, 1-10, doi: 10.3389/fimmu.2019.02978
  79. Höcherl, K., Dreher, F., Vitzthum, H., Köhler, J., and Kurtz, A. (2002) Cyclosporine a suppresses cyclooxygenase-2 expression in the rat kidney, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **13**, 2427-2436, doi: 10.1097/01.ASN.0000031702.86799.B9.
  80. Lemoine, S., Pillot, B., Rognant, N., Augeul, L., Rayberin, M., et al. (2015) Postconditioning with cyclosporine a reduces early renal dysfunction by inhibiting mitochondrial permeability transition, *Transplantation*, **99**, 717-723, doi: 10.1097/TP.0000000000000530.
  81. Wu, Q., Wang, X., Nepovimova, E., Wang, Y., Yang, H., and Kuca, K. (2018) Mechanism of cyclosporine A nephrotoxicity: oxidative stress, autophagy, and signalings, *Food Chem. Toxicol.*, **118**, 889-907, doi: 10.1016/j.fct.2018.06.054.
  82. Wu, Q., and Kuca, K. (2018) Metabolic pathway of cyclosporine A and its correlation with nephrotoxicity, *Curr. Drug Metab.*, **20**, 84-90, doi: 10.2174/1389200219666181031113505.
  83. Van Thiel, D. H., Sakr, M., Zetti, G., and McClain, C. (1992) FK 506 reduces the injury experienced following renal ischemia and reperfusion, *Ren. Fail.*, **14**, 285-288, doi: 10.3109/08860229209106630.
  84. Yang, C. W., Lee, S. H., Lim, S. W., Jung, J. Y., Kim, W. Y., et al. (2002) Cyclosporine or FK506 decrease mature epidermal growth factor protein expression and renal tubular regeneration in rat kidneys with ischemia/reperfusion injury, *Nephron*, **92**, 914-921, doi: 10.1159/000065435.
  85. Hošková, L., Málek, I., Kopkan, L., and Kautzner, J. (2017) Pathophysiological mechanisms of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity and arterial hypertension, *Physiol. Res.*, **66**, 167-180, doi: 10.33549/physiolres.933332.
  86. Dias, P. H., Oliveira, G. A., Dias, F. G., Gomes, R., Filho, R., and de Fraga, R. (2015) Effects of immunosuppression with tacrolimus and mycophenolate mofetil on renal histology and function in single kidney rats submitted to ischemia and reperfusion, *Acta Cir. Bras.*, **30**, 127-133, doi: 10.1590/S0102-86502015002000007.
  87. Sehgal, S. N. (2003) Sirolimus: Its discovery, biological properties, and mechanism of action, *Transplant. Proc.*, **35**, 7-14, doi: 10.1016/s0041-1345(03)00211-2.
  88. Esposito, C., Grosjean, F., Torreggiani, M., Esposito, V., Mangione, F., et al. (2011) Sirolimus prevents short-term renal changes induced by ischemia-reperfusion injury in rats, *Am. J. Nephrol.*, **33**, 239-249, doi: 10.1159/000324577.
  89. Lieberthal, W., Fuhro, R., Andry, C. C., Rennke, H., Abernathy, V. E., et al. (2001) Rapamycin impairs recovery from acute renal failure: role of cell-cycle arrest and apoptosis of tubular cells, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **281**, 693-706, doi: 10.1152/ajprenal.2001.281.4.F693.
  90. Domínguez, J., Lira, F., Giacaman, A., and Mendez, G. (2011) Short-term immunosuppressive treatment of the donor does not prevent ischemia-reperfusion kidney damage in the rat, *Transplant Proc.*, **43**, 3315-3318, doi: 10.1016/j.transproceed.2011.09.093.
  91. Andrianova, N. V., Zorova, L. D., Babenko, V. A., Pevzner, I. B., Popkov, V. A., et al. (2019) Rapamycin is not protective against ischemic and cisplatin-induced kidney injury, *Biochemistry (Moscow)*, **84**, 1502-1512, doi: 10.1134/S0006297919120095.
  92. Vandewalle, J., Luypaert, A., De Bosscher, K., and Libert, C. (2018) Therapeutic mechanisms of glucocorticoids, *Trends Endocrinol. Metab.*, **29**, 42-54, doi: 10.1016/j.tem.2017.10.010.
  93. Barnes, P. J. (1998) Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms, *Clin. Sci.*, **94**, 557-572, doi: 10.1042/cs0940557.
  94. Yang, N., Zhang, W., and Shi, X. M. (2008) Glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ) mediates glucocorticoid action and inhibits inflammatory cytokine-induced COX-2 expression, *J. Cell. Biochem.*, **103**, 1760-1771, doi: 10.1002/jcb.21562.
  95. Cain, D. W., and Cidlowski, J. A. (2017) Immune regulation by glucocorticoids, *Nat. Rev. Immunol.*, **17**, 233-247, doi: 10.1038/nri.2017.1.
  96. Song, I. H., and Buttgerit, F. (2006) Non-genomic glucocorticoid effects to provide the basis for new drug developments, *Mol. Cell. Endocrinol.*, **246**, 142-146, doi: 10.1016/j.mce.2005.11.012.
  97. Gerö, D., and Szabo, C. (2016) Glucocorticoids suppress mitochondrial oxidant production via upregulation of uncoupling protein 2 in hyperglycemic endothelial cells, *PLoS One*, **11**, 1-26, doi: 10.1371/journal.pone.0154813.
  98. Starkov, A. A. (1997) "Mild" uncoupling of mitochondria, *Biosci. Rep.*, **17**, 273-279, doi: 10.1023/a:1027380527769.
  99. Arvier, M., Lagoutte, L., Johnson, G., Dumas, J. F., Sion, B., et al. (2007) Adenine nucleotide translocator promotes oxidative phosphorylation and mild uncoupling in mito-

- chondria after dexamethasone treatment, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **293**, 1320-1324, doi: 10.1152/ajpendo.00138.2007.
100. Kumar, S., Allen, D. A., Kieswich, J. E., Patel, N. S. A., Harwood, S., et al. (2009) Dexamethasone ameliorates renal ischemia-reperfusion injury, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **20**, 2412-2425, doi: 10.1681/ASN.2008080868.
  101. Baker, R. C., Armstrong, M. A., Young, I. S., McClean, E., O'Rourke, D., et al. (2006) Methylprednisolone increases urinary nitrate concentrations and reduces subclinical renal injury during infrarenal aortic ischemia reperfusion, *Ann. Surg.*, **244**, 821-826, doi: 10.1097/01.sla.0000225094.59283.b4.
  102. Moonen, L., Geryl, H., D'Haese, P. C., and Vervaeke, B. A. (2018) Short-term dexamethasone treatment transiently, but not permanently, attenuates fibrosis after acute-to-chronic kidney injury, *BMC Nephrol.*, **19**, 1-12, doi: 10.1186/s12882-018-1151-7.
  103. Kainz, A., Wilflingseder, J., Mitterbauer, C., Haller, M., Burghuber, C., et al. (2010) Steroid pretreatment of organ donors to prevent postischemic renal allograft failure: a randomized, controlled trial, *Ann. Intern. Med.*, **153**, 222-230, doi: 10.7326/0003-4819-153-4-201008170-00003.
  104. Ricciotti, E., and Fitzgerald, G. A. (2011) Prostaglandins and inflammation, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **31**, 986-1000, doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207449.
  105. Warner, T. D., and Mitchell, J. A. (2004) Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic, *FASEB J.*, **18**, 790-804, doi: 10.1096/fj.03-0645rev.
  106. Nørregaard, R., Kwon, T.-H., and Frøkiær, J. (2015) Physiology and pathophysiology of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in the kidney, *Kidney Res. Clin. Pract.*, **34**, 194-200, doi: 10.1016/j.krcp.2015.10.004.
  107. Ungprasert, P., Cheungpasitporn, W., Crowson, C. S., and Matteson, E. L. (2015) Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of observational studies, *Eur. J. Intern. Med.*, **26**, 285-291, doi: 10.1016/j.ejim.2015.03.008.
  108. McMurray, R. W., and Hardy, K. J. (2002) Cox-2 inhibitors: today and tomorrow, *Am. J. Med. Sci.*, **323**, 181-189, doi: 10.1097/00000441-200204000-00003.
  109. Senbel, A. M., AbdelMoneim, L., and Omar, A. G. (2014) Celecoxib modulates nitric oxide and reactive oxygen species in kidney ischemia/reperfusion injury and rat aorta model of hypoxia/reoxygenation, *Vasc. Pharmacol.*, **62**, 24-31, doi: 10.1016/j.vph.2014.04.004.
  110. Suleyman, Z., Sener, E., Kurt, N., Comez, M., and Yapanoglu, T. (2015) The effect of nimesulide on oxidative damage inflicted by ischemia-reperfusion on the rat renal tissue, *Ren. Fail.*, **37**, 323-331, doi: 10.3109/0886022X.2014.985996.
  111. Bonventre, J. V. (2007) Pathophysiology of acute kidney injury: roles of potential inhibitors of inflammation, *Acute Kidney Injury*, **156**, 39-46, doi: 10.1159/000102069.
  112. Tasdemir, C., Tasdemir, S., Vardi, N., Ates, B., Parlakpinar, H., et al. (2012) Protective effect of infliximab on ischemia/reperfusion-induced damage in rat kidney, *Ren. Fail.*, **34**, 1144-1149, doi: 10.3109/0886022X.2012.717490.
  113. Neri, F., Puviani, L., Tsivian, M., Prezzi, D., Pacilé, V., et al. (2007) Protective effect of an inhibitor of interleukin-8 (meraxin) from ischemia and reperfusion injury in a rat model of kidney transplantation, *Transplant. Proc.*, **39**, 1771-1772, doi: 10.1016/j.transproceed.2007.05.018.
  114. Kelly, K. J., Williams, W. W., Colvin, R. B., and Bonventre, J. V. (1994) Antibody to intercellular adhesion molecule 1 protects the kidney against ischemic injury, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 812-816, doi: 10.1073/pnas.91.2.812.
  115. Singbartl, K., and Klaus, L. (2000) Protection from ischemia-reperfusion induced severe acute renal failure by blocking E-selectin, *Crit. Care Med.*, **28**, 2507-2514, doi: 10.1097/00003246-200007000-00053.
  116. Sood, P., and Hariharan, S. (2018) Anti-CD20 blocker rituximab in kidney transplantation, *Transplantation*, **102**, 44-58, doi: 10.1097/TP.0000000000001849.
  117. Kim, H. J., Park, S. J., Koo, S., Cha, H. J., Lee, J. S., Kwon, B., and Cho, H. R. (2014) Inhibition of kidney ischemia-reperfusion injury through local infusion of a TLR2 blocker, *J. Immunol. Methods*, **407**, 146-150, doi: 10.1016/j.jim.2014.03.014.
  118. Dong, J., Pratt, J. R., Smith, R. A., Dodd, I., and Sacks, S. H. (1999) Strategies for targeting complement inhibitors in ischaemia/reperfusion injury, *Mol. Immunol.*, **36**, 957-963, doi: 10.1016/s0161-5890(99)00118-2.
  119. Zilberman-Itskovich, S., Abu-Hamad, R., Stark, M., and Efrati, S. (2019) Effect of anti-C5 antibody on recuperation from ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury, *Ren. Fail.*, **41**, 967-975, doi: 10.1080/0886022X.2019.1677248.
  120. Danobeitia, J. S., Ziemelis, M., Ma, X., Zitur, L. J., Zens, T., et al. (2017) Complement inhibition attenuates acute kidney injury after ischemia-reperfusion and limits progression to renal fibrosis in mice, *PLoS One*, **12**, 1-20, doi: 10.1371/journal.pone.0183701.
  121. Kaabak, M., Babenko, N., Shapiro, R., Zokoyev, A., Dymova, O., and Kim, E. (2018) A prospective randomized, controlled trial of eculizumab to prevent ischemia-reperfusion injury in pediatric kidney transplantation, *Pediatr. Transplant.*, **22**, 1-8, doi: 10.1111/ptr.13129.
  122. Hutchens, M. P., Dunlap, J., Hurn, P. D., and Jarnberg, P. O. (2008) Renal ischemia: does sex matter? *Anesth. Analg.*, **107**, 239-249, doi: 10.1213/ane.0b013e318178ca42.
  123. Hutchens, M. P., Fujiyoshi, T., Komers, R., Herson, P. S., and Anderson, S. (2012) Estrogen protects renal endothelial barrier function from ischemia-reperfusion *in vitro* and *in vivo*, *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.*, **303**, 377-385, doi: 10.1152/ajprenal.00354.2011.
  124. Popkov, V. A., Andrianova, N. V., Manskikh, V. N., Silachev, D. N., Pevzner, I. B., et al. (2018) Pregnancy protects the kidney from acute ischemic injury, *Sci. Rep.*, **8**, 14534, 1-11, doi: 10.1038/s41598-018-32801-8.
  125. Wu, C. C., Chang, C. Y., Chang, S. T., and Chen, S. H. (2016) 17 $\beta$ -estradiol accelerated renal tubule regeneration in male rats after ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury, *Shock*, **46**, 158-163, doi: 10.1097/SHK.0000000000000586.
  126. Park, K. M., Kim, J. I., Ahn, Y., Bonventre, A. J., and Bonventre, J. V. (2004) Testosterone is responsible for enhanced susceptibility of males to ischemic renal injury, *J. Biol. Chem.*, **279**, 52282-52292, doi: 10.1074/jbc.M407629200.
  127. Kovats, S. (2012) Estrogen receptors regulate an inflammatory pathway of dendritic cell differentiation: mechanisms and implications for immunity, *Horm. Behav.*, **62**, 254-262, doi: 10.1016/j.yhbeh.2012.04.011.
  128. Straub, R. H. (2007) The complex role of estrogens in inflammation, *Endocr. Rev.*, **28**, 521-574, doi: 10.1210/er.2007-0001.
  129. Trigunaite, A., Dimo, J., and Jørgensen, T. N. (2015) Suppressive effects of androgens on the immune system, *Cell. Immunol.*, **294**, 87-94, doi: 10.1016/j.cellimm.2015.02.004.
  130. Kozlov, A. V., Duvigneau, J., Hyatt, T. C., Raju, R., Behling, T., et al. (2010) Effect of estrogen on mitochondrial function and intracellular stress markers in rat liver and kidney following trauma-hemorrhagic shock and prolonged hypotension, *Mol. Med.*, **16**, 254-261, doi: 10.2119/molmed.2009.00184.

131. Nilsson, S., Mäkelä, S., Treuter, E., Tujague, M., Thomsen, J., et al. (2001) Mechanisms of estrogen action, *Physiol. Rev.*, **81**, 1535-1565, doi: 10.1152/physrev.2001.81.4.1535.
132. Ostadal, B., Drahota, Z., Houstek, J., Milerova, M., Ostadalova, I., Hlavackova, M., and Kolar, F. (2019) Developmental and sex differences in cardiac tolerance to ischemia–reperfusion injury: the role of mitochondria, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **97**, 808-814, doi: 10.1139/cjpp-2019-0060.
133. Klinge, C. M. (2017) Estrogens regulate life and death in mitochondria, *J. Bioenerg. Biomembr.*, **49**, 307-324, doi: 10.1007/s10863-017-9704-1.
134. Reiter, R. J., Mayo, J. C., Tan, D. X., Sainz, R. M., Alatorre-Jimenez, M., and Qin, L. (2016) Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers, *J. Pineal Res.*, **61**, 253-278, doi: 10.1111/jpi.12360.
135. Reiter, R. J., Rosales-Corral, S., Tan, D. X., Jou, M. J., Galano, A., and Xu, B. (2017) Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas, *Cell. Mol. Life Sci.*, **74**, 3863-3881, doi: 10.1007/s00018-017-2609-7.
136. Kurcer, Z., Oguz, E., Ozbilge, H., Baba, F., Aksoy, N., et al. (2007) Melatonin protects from ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats: this effect is not mediated by proinflammatory cytokines, *J. Pineal Res.*, **43**, 172-178, doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00459.x.
137. Aktoz, T., Aydogdu, N., Alagol, B., Yalcin, O., Huseyinova, G., and Atakan, I. H. (2007) The protective effects of melatonin and vitamin E against renal ischemia-reperfusion injury in rats, *Ren. Fail.*, **29**, 535-542, doi: 10.1080/08860220701391738.
138. Panah, F., Ghorbanihaghjo, A., Argani, H., Haiaty, S., Rashtchizadeh, N., et al. (2019) The effect of oral melatonin on renal ischemia–reperfusion injury in transplant patients: a double-blind, randomized controlled trial, *Transpl. Immunol.*, **57**, 1-7, doi: 10.1016/j.trim.2019.101241.

## TARGETING INFLAMMATION AND OXIDATIVE STRESS AS A THERAPY FOR ISCHEMIC KIDNEY INJURY

### Review

N. V. Andrianova<sup>1,2</sup>, D. B. Zorov<sup>1,3\*</sup>, and E. Y. Plotnikov<sup>1,3,4\*</sup>

<sup>1</sup> *Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, 119991 Moscow, Russia; E-mail: plotnikov@belozersky.msu.ru; zorov@belozersky.msu.ru*

<sup>2</sup> *Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Lomonosov Moscow State University, 119991 Moscow, Russia*

<sup>3</sup> *Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, 117997 Moscow, Russia*

<sup>4</sup> *Sechenov First Moscow State Medical University, Institute of Molecular Medicine, 119991 Moscow, Russia*

Receive July 7, 2020  
Revised July 23, 2020  
Accepted July 29, 2020

Inflammation and oxidative stress are the main pathological processes that accompany ischemic injury of kidneys and other organs. Based on this, these factors are often chosen as a target for treatment of acute renal injury in a variety of experimental and clinical studies. Note, that since these two components are closely interrelated during AKI development, substances that treat one of the processes often affect the other. The review considers several groups of promising nephroprotectors that have both anti-inflammatory and antioxidant effects. For example, many antioxidants, such as vitamins, polyphenolic compounds, and mitochondria-targeted antioxidants, not only reduce production of the reactive oxygen species in the cell but also modulate activity of the immune cells. On the other hand, immunosuppressors and non-steroidal anti-inflammatory drugs that primarily affect inflammation also reduce oxidative stress under some conditions. Another group of therapeutics is represented by hormones, estrogens and melatonin, in particular, which significantly reduce severity of the kidney damage through modulation of both these processes. We conclude that drugs with combined anti-inflammatory and antioxidant capacities are the most promising agents for the treatment of acute ischemic kidney injury.

**Keywords:** ischemia/reperfusion, nephroprotection, reactive oxygen species, SkQ, glucocorticoids, cyclooxygenase-2