



Сравнительная нефропротективная эффективность производных малоновой кислоты (этамбена и малобена) при ишемически-реперфузионном повреждении почек у крыс

А. Ю. Гришина , Ю. Э. Генералова , А. С. Иванов , И. А. Титович ,
Д. Ю. Ивкин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

✉ Контактное лицо: Гришина Анна Юрьевна. E-mail: grishina.anna@pharminnotech.com

Резюме

Введение. В данной работе оценивали нефропротекторный потенциал производных малоновой кислоты (ПМК) при остром и подостром повреждении почек ишемического генеза. Модель преренальной недостаточности воспроизводили путем 60-минутной тепловой ишемии почки.

Цель. Изучение нефропротекторного эффекта ПМК при почечной недостаточности ишемического генеза в остром и подостром периодах.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на модели тепловой ишемии почки, вызванной окклюзией правой почечной артерии на 60 мин. В ходе месячного курса монотерапии сравнивали эффекты 4-[(3-этоксипропанойл)амино]бензойной кислоты (этамбен, 60 мг/кг) и 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия (малобен, 60 мг/кг) с препаратом сравнения – этилметилгидроксипиридина сукцинатом (Мексидол®, 50 мг/кг). Для оценки функции почек на 3-и и 30-е сутки после ишемии анализировали концентрацию креатинина и мочевины в сыворотке крови, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), клиренс креатинина и уровень экскреции электролитов, экспрессию генов антиоксидантной защиты, а также провели гистологическое исследование.

Результаты и обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о выраженной эффективности ПМК в терапии острого ишемического повреждения почек. В группе животных, получавших этамбен, наблюдалось статистически значимое снижение сывороточных уровней креатинина и мочевины, а также увеличение скорости клубочковой фильтрации при отсутствии заметного влияния на диурез. Малобен, в свою очередь, оказывал более выраженное влияние на диурез и экскрецию электролитов в остром периоде. Оба исследуемых соединения продемонстрировали способность улучшать экскреторную функцию почек, что проявлялось в усилении выведения креатинина и уменьшении тяжести олигоанурической фазы острой нефропатии.

Заключение. Выявлено, что изучаемые препараты активируют экскреторную функцию почек, способствуют нормализации клиренса креатинина и ослаблению проявлений острого олигоанурического синдрома, стабилизируя состояние животных с острым почечным повреждением.

Ключевые слова: креатинин, HIF1a, почечное повреждение, ишемия, 4-[(3-этоксипропанойл)амино]бензойная кислота, 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия, этилметилгидроксипиридина сукцинат

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Д. Ю. Ивкин – идея и планирование эксперимента, подготовка и редактирование рукописи, курирование проекта, утверждение окончательного варианта рукописи. А. Ю. Гришина – проведение хирургических вмешательств, введение препаратов, анализ данных, написание черновика рукописи, биохимический анализ крови, подготовка и редактирование рукописи. Ю. Э. Генералова – проведение элементного анализа мочи и крови. А. С. Иванов – молекулярно-биологический анализ (ПЦР RT). И. А. Титович – курирование проекта, редактирование рукописи.

Финансирование. Результаты работы получены с использованием ресурсов ЦКП «Аналитический центр ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России» в рамках соглашения № 075-15-2021-685 от 26 июля 2021 года при финансовой поддержке Минобрнауки России.

© Гришина А. Ю., Генералова Ю. Э., Иванов А. С., Титович И. А., Ивкин Д. Ю., 2026

© Издатель ООО «Центр Фармацевтической Аналитики», 2026

© Grishina A. Yu., Generalova J. E., Ivanov A. S., Titovich I. A., Ivkin D. Yu., 2026

© Publisher LLC "Center of Pharmaceutical Analytics", 2026

Для цитирования: Гришина А. Ю., Генералова Ю. Э., Иванов А. С., Титович И. А., Ивкин Д. Ю. Сравнительная нефропротективная эффективность производных малоновой кислоты (этамбена и малобена) при ишемически-реперфузионном повреждении почек у крыс. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2026;15(3):227–240. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-3-2344>

Поступила в редакцию: 17.04.2026

Поступила после рецензирования: 22.05.2026

Принята к публикации: 31.07.2026

Comparative nephroprotective efficacy of malonic acid derivatives (etmaben and maloben) in renal ischemia-reperfusion injury in rats

Anna Yu. Grishina , Julia E. Generalova , Artem S. Ivanov , Irina A. Titovich , Dmitry Yu. Ivkin 

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (SPCPU). 14A, Professora Popova str., Aptekarsky Ostrov Municipal Okrug, Saint Petersburg, 197022, Russia

✉ **Corresponding author:** Anna Yu. Grishina. **E-mail:** grishina.anna@pharminnotech.com

Abstract

Introduction. This study assessed the nephroprotective potential of malonic acid derivatives (MADs) in acute and subacute ischemic renal injury. A model of prerenal failure was simulated using 60-minute warm renal ischemia.

Aim. To study the nephroprotective effect of MADs in acute and subacute ischemic renal failure.

Materials and methods. The experiment was conducted using a model of warm renal ischemia induced by 60-minute occlusion of the right renal artery. During a month-long monotherapy course, the effects of 4-[(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)amino]benzoic acid (etmaben, 60 mg/kg) and sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate (maloben, 60 mg/kg) were compared with the reference drug, ethylmethylhydroxypyridine succinate (Mexidol®, 50 mg/kg). To assess renal function on days 3 and 30 after ischemia, serum creatinine and urea concentrations, glomerular filtration rate (GFR), creatinine clearance, electrolyte excretion rate, and antioxidant gene expression were analyzed, and histological examination was performed.

Results and discussion. The obtained data indicate the significant efficacy of MADs in the treatment of acute ischemic kidney injury. In the group of animals receiving etmaben, a statistically significant decrease in serum creatinine and urea levels, as well as an increase in glomerular filtration rate, was observed, with no significant effect on diuresis. Maloben, in turn, had a more pronounced effect on diuresis and electrolyte excretion during the acute period. Both studied compounds demonstrated the ability to improve renal excretory function, manifested by increased creatinine elimination and a reduction in the severity of the oligoanuric phase of acute nephropathy.

Conclusion. It was found that the studied drugs activate renal excretory function, contribute to the normalization of creatinine clearance and the attenuation of the manifestations of acute oligoanuric syndrome, stabilizing the condition of animals with acute kidney injury.

Keywords: creatinine, HIF1a, renal injury, ischemia, 4-[(3-ethoxy-3-oxopropanoyl)amino]benzoic acid, sodium 4,4'-(propanediamido)dibenzoate, ethylmethylhydroxypyridine succinate

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Dmitry Yu. Ivkin – study conception and design, manuscript writing and editing, project supervision, approval of the final version of the manuscript. Anna Yu. Grishina – surgical interventions, drug administration, data collection and analysis, blood biochemical analysis, draft manuscript writing, manuscript writing and editing. Julia E. Generalova – urine and blood elemental analysis. Artem S. Ivanov – molecular biological analysis (RT-PCR). Irina A. Titovich – project supervision, approval of the final version of the manuscript.

Funding. The results were obtained using the resources of the Shared Core Facility "Analytical Center of Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Russia" under Agreement No. 075-15-2021-685 dated July 26, 2021, with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

For citation: Grishina A. Yu., Generalova J. E., Ivanov A. S., Titovich I. A., Ivkin D. Yu. Comparative nephroprotective efficacy of malonic acid derivatives (etmaben and maloben) in renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Drug development & registration*. 2026;15(3):227–240. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-3-2344>

Received: 17.04.2026

Revised: 22.05.2026

Accepted: 31.07.2026

ВВЕДЕНИЕ

Острое почечное повреждение (ОПП) является жизнеугрожающим синдромом, характеризующимся быстрым снижением функции почек, летальность при котором может достигать 50 % [1, 2]. Распространенность ОПП в популяции составляет 181–288 случаев на 100 000 населения, что подчеркивает актуальность поиска эффективных методов фармакологической коррекции [3]. Одной из частых причин развития ОПП является ишемически-реперфузионное повреждение (ИРП), возникающее при временном прекращении почечного кровотока с последующим его восстановлением [4].

Патогенез ИРП представляет собой сложный каскад взаимосвязанных процессов. Важную роль в повреждении тканей играет генерация активных форм кислорода (АФК) в начальный период реперфузии [5]. Согласно современным представлениям, заметный вклад в этот процесс вносит сукцинат. Показано, что в период ишемии происходит его накопление в тканях, а при реперфузии быстрое окисление сукцината сукцинатдегидрогеназой (СДГ) приводит к генерации АФК вследствие обратного транспорта электронов в митохондриальном комплексе I [6, 7]. Данный механизм рассматривается как перспективная терапевтическая мишень для защиты почек от ИРП [8].

В связи с этим особый интерес представляют соединения, способные модулировать сукцинатзависимые сигнальные пути. Производные малоновой кислоты (ПМК) могут конкурентно ингибировать СДГ и рассматриваются как потенциальные регуляторы энергетического метаболизма [9]. Ранее было показано, что ПМК способны влиять на активность антиоксидантных ферментов и процессы окислительного фосфорилирования, что определяет перспективность их изучения в условиях ишемии [10, 11].

В настоящем исследовании рассматриваются два соединения из класса ПМК. Этмабен (4-[(3-этокси-3-оксипропаноил)амино]бензойная кислота) ранее продемонстрировал кардиопротекторные свойства на моделях инфаркта миокарда, что позволяет предположить его эффективность и при ишемическом повреждении почек [12]. Малобен (4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия) проявляет гепатопротекторную активность и способен блокировать рецептор сукцината SUCNR1, опосредующий провоспалительные эффекты [13]. Учитывая, что накопление сукцината является общим патогенетическим звеном для различных ишемических состояний, оба соединения представляют интерес для терапии ОПП.

Целью настоящего исследования стало изучение нефропротекторного эффекта ПМК (этмабена и малобена) при ИРП почек у крыс в остром и подостром периодах в сравнении с эталонным антиоксидантом этилметилгидроксипиридина сукцинатом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы аутбредные крысы-самцы массой $318 \pm 8,5$ г, полученные из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Все животные содержались в стандартизированных условиях вивария при свободном доступе к полнорационному гранулированному корму и воде *ad libitum*. Содержание и все процедуры с животными соответствовали требованиям СанПиН 3.3686-21, правилам надлежащей лабораторной практики ЕАЭС и были одобрены комиссией по биоэтике ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России (протокол № Rats-01-2024 от 03.10.2024 г.).

Экспериментальные группы

Животные были рандомизированы на 5 групп по 10 животных.

- 1 группа – Интактная;
- 2 группа – Почечная ишемия в течение 60 мин + вода очищенная;
- 3 группа – Почечная ишемия в течение 60 мин + малобен 60 мг/кг (синтезирован отделом органического синтеза ФГБОУ ВО СПбХФУ);
- 4 группа – Почечная ишемия в течение 60 мин + этмабен 60 мг/кг (синтезирован отделом органического синтеза ФГБОУ ВО СПбХФУ);
- 5 группа – Почечная ишемия в течение 60 мин + 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) (Мексидол®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг, производства «Фармасофт», Россия, серия 3331123, срок годности до 10.2026) 50 мг/кг.

Все препараты вводили внутривенно с помощью зонда 27G с оливой на конце 1 раз в сутки в течение 30 дней, начиная сразу после восстановления кровотока. Животные группы 2 (патология без лечения) получали очищенную воду в эквивалентном объеме по той же схеме.

Моделирование ишемического повреждения

После внутримышечного введения анестезии (золазепам гидрохлорид 0,5 мг/кг + ксилазин 0,1 мл/кг) животным выполняли срединную лапаротомию. Производили скелетирование правой почечной ножки с выделением почечной артерии. Ишемию почки вызывали путем наложения микрососудистого зажима только на почечную артерию продолжительностью 60 мин. Успешность окклюзии подтверждалась появлением пурпурного окрашивания почки. Левая (контралатеральная) почка оставалась интактной на протяжении всего эксперимента для оценки системного влияния терапии и максимального приближения модели к клинической реальности (одностороннее поражение). После снятия зажима визуально контролировали восстановление кровотока (возвращение

почки к нормальному цвету). Антикоагулянты не использовались. Операцию завершали послойным ушиванием передней брюшной стенки отдельными узловыми викриловыми швами.

Сбор биологического материала

На 3-и и 30-е сутки после операции животных помещали в метаболические клетки для сбора суточной мочи с последующим измерением ее объема и проведением анализа. Взятие крови для биохимического исследования осуществляли в те же временные точки. На 31-е сутки после завершения сбора мочи и крови животных выводили из эксперимента с последующей necropsy и забором почечной ткани для гистологического и молекулярно-биологического анализа.

Биохимический анализ крови и мочи

Концентрацию креатинина, мочевины и щелочной фосфатазы в сыворотке крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе ERBA XL-100 (Erba Lachema, Чехия). Уровень электролитов (натрий, калий) и креатинина в моче и плазме измеряли методом капиллярного электрофореза на системе «КАПЕЛЬ-105». Общий анализ мочи проводили полуколичественным методом с использованием тест-полосок UrineRS H10 на анализаторе CL-50 Plus (оценивали белок, лейкоциты, относительную плотность, pH). Микроскопию осадка мочи выполняли для выявления кристаллов и клеточных элементов.

Расчет функциональных показателей почек

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), почечную экскрецию электролитов и фракционную экскрецию натрия (FENa) рассчитывали по стандартным формулам с использованием показателей диуреза, концентрации креатинина и электролитов в плазме и моче.

Гистологическое исследование

Фрагменты почечной ткани фиксировали в 10%-м нейтральном забуференном формалине, подвергали стандартной гистологической проводке с обезвоживанием в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. Срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопию и фоторегистрацию препаратов проводили при увеличении $\times 200$.

Полимеразно-цепная реакция в реальном времени

Экспрессию генов оценивали в гомогенатах почечной ткани, полученных на 30-е сутки. Выделение РНК проводили с использованием реактива «Лира» (ООО «Биолабмикс», Россия) с последующей очисткой от геномной ДНК термолабильной ДНКазой и

осаждением LiCl. Концентрацию и чистоту РНК оценивали на нанофотометре Implen (Германия). Обратную транскрипцию выполняли с помощью набора MMLV-RT-Kit (ЗАО «Евроген», Россия) с 1 мкг тотальной РНК на реакцию. ПЦР-РВ проводили на термоциклере QuantStudio 5 (Applied Biosystems, Inc., США) с использованием набора 5X qPCRmix-HS SYBR (ЗАО «Евроген», Россия). Был выполнен анализ экспрессии генов HIF1a, Cpt1b, Glut1, Nrf2. Каждый образец анализировали в двух технических повторях. Уровень экспрессии целевых генов нормализовали к референсным генам и рассчитывали относительно интактной группы методом $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

Фармакокинетическое исследование с ВЭЖХ-детектированием

Для подтверждения проникновения этмабена в ткань-мишень на 30-е сутки эксперимента проводили забор ткани почки через 30 мин после последнего внутривенного введения. Выбор временной точки был обусловлен данными фармакокинетики: установлено, что при внутривенном введении крысам в дозе 26 мг/кг период полувыведения ($T_{1/2}$) этмабена составляет 28 мин, а время достижения максимальной концентрации (T_{max}) находится в диапазоне 20–40 мин. Концентрацию этмабена определяли методом ВЭЖХ. Предел количественного определения метода составил 30 нг/мл.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета GraphPad Prism 10.1.0 (GraphPad Software, США). Нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова. Для сравнения групп при нормальном распределении применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с пост-хок-тестом Тьюки для множественных сравнений. Для данных с распределением, отличным от нормального, использовали критерий Краскела–Уоллиса с пост-хок-тестом Данна. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выживаемость животных

Моделирование 60-минутной тепловой ишемии почки сопровождалось высокой летальностью в контрольной группе. К третьим суткам после операции в группе ТИП (ишемия) выживаемость составила 30 %. Терапевтическое вмешательство значительно повышало выживаемость: в группах, получавших малобен (60 мг/кг) и этмабен (60 мг/кг), этот показатель достиг 80 %, а в группе ЭМГПС (50 мг/кг) – 90 %. Все выжившие животные дожили до конечной точки эксперимента (30-е сутки).

Влияние терапии на функциональные показатели почек

Диурез и СКФ. На 3-и сутки (точка 1p) после операции минутный диурез во всех группах с ишемическим повреждением был достоверно снижен по сравнению с интактной группой ($p < 0,01$). В группах, получавших терапию, наблюдалась тенденция к увеличению диуреза относительно контроля, однако эти различия не достигали статистической значимо-

сти ($p > 0,05$). К 30-м суткам (точка 2p) эксперимента в группах лечения было зафиксировано статистически значимое восстановление диуреза. В группе малобена минутный диурез превышал показатель группы ТИП на 103 % ($p < 0,01$), в группе ЭМГПС – на 107 % ($p < 0,01$). В группе этмабена также наблюдалось увеличение диуреза, однако оно не достигало статистической значимости относительно группы ТИП ($p > 0,05$) (рисунок 1).

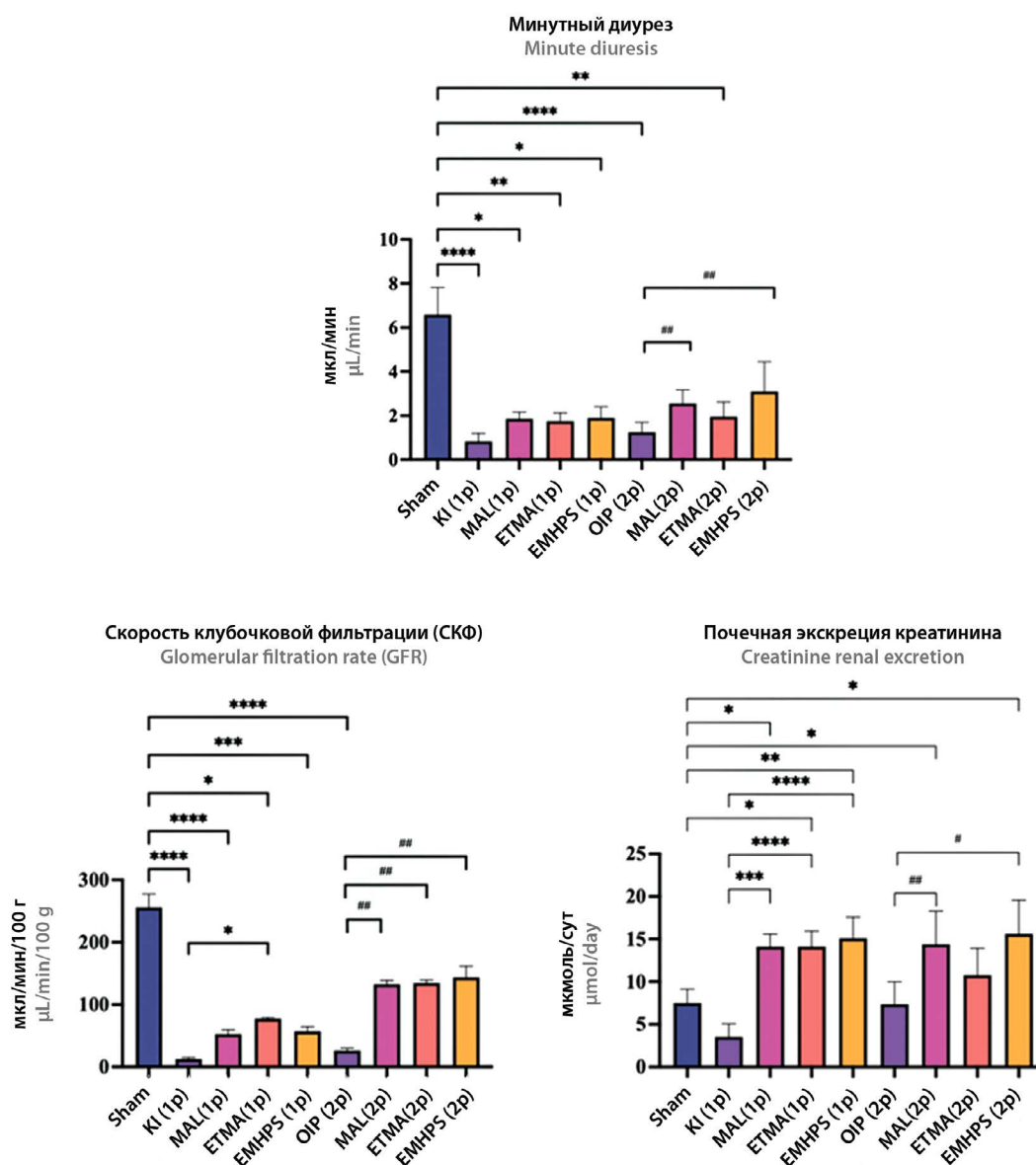


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 1. Экскреция креатинина у крыс на 3-и (1p) и 30-е сутки (2p) после ишемии почки.

Sham – ложнооперированная группа; KI – группа патологии (ишемия); MAL – малобен (60 мг/кг); ETMA – этмабен (60 мг/кг); EMHPS – препарат сравнения ЭМГПС (50 мг/кг). Данные представлены как $M \pm SD$

Figure 1. Creatinine excretion in rats on days 3 (1p) and 30 (2p) after renal ischemia.

Sham – sham-operated group; KI – ischemia-reperfusion injury (control); MAL – maloben (60 mg/kg); ETMA – etmaben (60 mg/kg); EMHPS – reference drug (50 mg/kg). Data are presented as mean $\pm$ SD

Анализ СКФ выявил нефропротективный эффект исследуемых соединений уже в остром периоде. На 3-и сутки в группах лечения отмечалось достоверное увеличение СКФ по сравнению с контролем: в группе малобена этот показатель был выше на 340 %, в группе этмабена – на 503 %, а в группе ЭМГПС – на 350 % ($p < 0,01$ для всех сравнений). К 30-м суткам эксперимента положительная динамика сохранялась, при этом наибольшее значение СКФ к концу исследования было отмечено в группе этмабена, где показатель превышал контрольный на 444 % ($p < 0,01$). Статистически значимых различий в СКФ между группами малобена, этмабена и ЭМГПС на 30-е сутки зафиксировано не было ($p > 0,05$).

Азотовыделительная функция и биохимические маркеры повреждения. Анализ биохимических показателей сыворотки крови подтвердил нефропротективный эффект исследуемых соединений. В контрольной группе ТИП на 3-и сутки наблюдалось статистически значимое повышение уровня креатинина и мочевины по сравнению с интактными животными ($p < 0,01$), что свидетельствует о развитии острого почечного повреждения. На фоне применения этмабена было зафиксировано статистически значимое снижение концентрации мочевины в сыворотке крови как на 3-и (на 38 %, $p < 0,01$), так и на 30-е сутки (на 35 %, $p < 0,01$) по сравнению с группой ТИП. К 30-м суткам эксперимента во всех группах лечения наблюдалась позитивная динамика: содержание креатинина в сыворотке крови достоверно снижалось, в то время как экскреция креатинина с мочой увеличивалась по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Данная динамика свидетельствует о восстановлении скорости клубочковой фильтрации и улучшении выделительной функции почек под влиянием терапии. Дополнительным подтверждением нефропротективного эффекта стало снижение уровня щелочной фосфатазы под воздействием этмабена на 10 % в остром периоде и на 34 % на 30-й день эксперимента ($p < 0,01$ по сравнению с контролем), что отражает ослабление признаков тубулярного повреждения (рисунок 2).

Протеинурия. В контрольной группе на 3-и сутки зафиксировано статистически значимое повышение экскреции белка с мочой ($p < 0,01$ против группы 1), что отражает нарушение целостности клубочкового фильтра и дисфункцию канальцевого эпителия. Терапия этмабеном значимо снижала протеинурию в остром периоде на 61 % по сравнению с группой ТИП ($p < 0,05$). К 30-м суткам устойчивое снижение экскреции белка сохранялось в группах этмабена и ЭМГПС ($p < 0,01$), демонстрируя долгосрочный нефропротективный эффект.

Электролитный баланс и канальцевая функция. В остром периоде применение малобена приводило к выраженному увеличению экскреции натрия (на 170 %, $p < 0,01$) и калия (на 603 %, $p < 0,01$) по сравнению с нелечеными животными. К концу экс-

перимента натрийурез в группе малобена превышал контрольные значения на 410 % ($p < 0,01$). В группе ЭМГПС натрийурез был выше на 83 % ($p < 0,01$), а в группе этмабена наблюдалось значимое увеличение экскреции калия. Показатель фракционной экскреции натрия (FENa), являющийся маркером канальцевой функции и почечной перфузии, был значимо снижен в группе ТИП на 3-и сутки (менее 1 %), что характерно для преренальной азотемии и снижения эффективного почечного кровотока. Во всех группах, получавших терапию, значения FENa оставались в пределах физиологической нормы на всех этапах наблюдения, что указывает на сохранение способности канальцев к реабсорбции натрия и поддержание адекватной почечной гемодинамики на фоне лечения (рисунок 3).

Общий анализ мочи и микроскопия осадка

В остром периоде эксперимента в контрольной группе было зафиксировано статистически значимое увеличение концентрации белка и количества лейкоцитов по сравнению с интактными животными ($p < 0,01$), что свидетельствует о выраженном повреждении почечной ткани и развитии воспалительной реакции в ответ на И/Р. К 30-м суткам наблюдения лейкоцитурия сохранялась в группе животных, получавших малобен, что может указывать на персистирующий воспалительный процесс в почечной ткани. Статистически значимые изменения относительной плотности мочи были отмечены только в завершающей фазе эксперимента: в группе малобена зарегистрировано снижение относительной плотности мочи на 1,9 % по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). В конце исследования в контрольной группе было выявлено достоверное изменение pH мочи в сторону щелочных значений, аналогичная тенденция наблюдалась в группах малобена и ЭМГПС.

При микроскопии мочевого осадка во всех группах с моделированным ишемическим повреждением были обнаружены кристаллы уратов и оксалатов, а также клетки почечного эпителия и лейкоциты. Наибольшая выраженность этих изменений наблюдалась в группе патологии без лечения. Наличие клеток почечного эпителия подтверждает факт десквамации канальцевого эпителия вследствие ишемического повреждения, а обнаружение лейкоцитов указывает на развитие воспалительной реакции в интерстиции почек (рисунок 4).

Гистопатологическое исследование почек

Результаты гистологического анализа почек полностью подтвердили данные функциональных исследований. В группе ТИП выявлялись распространенные некротические изменения паренхимы почек: некроз канальцевого эпителия (звездочки), выраженная гидропическая и баллонная дистрофия, очаговый некроз клубочков, а также резкое полнокровие сосудов и кровоизлияния. В группах малобена и ЭМГПС

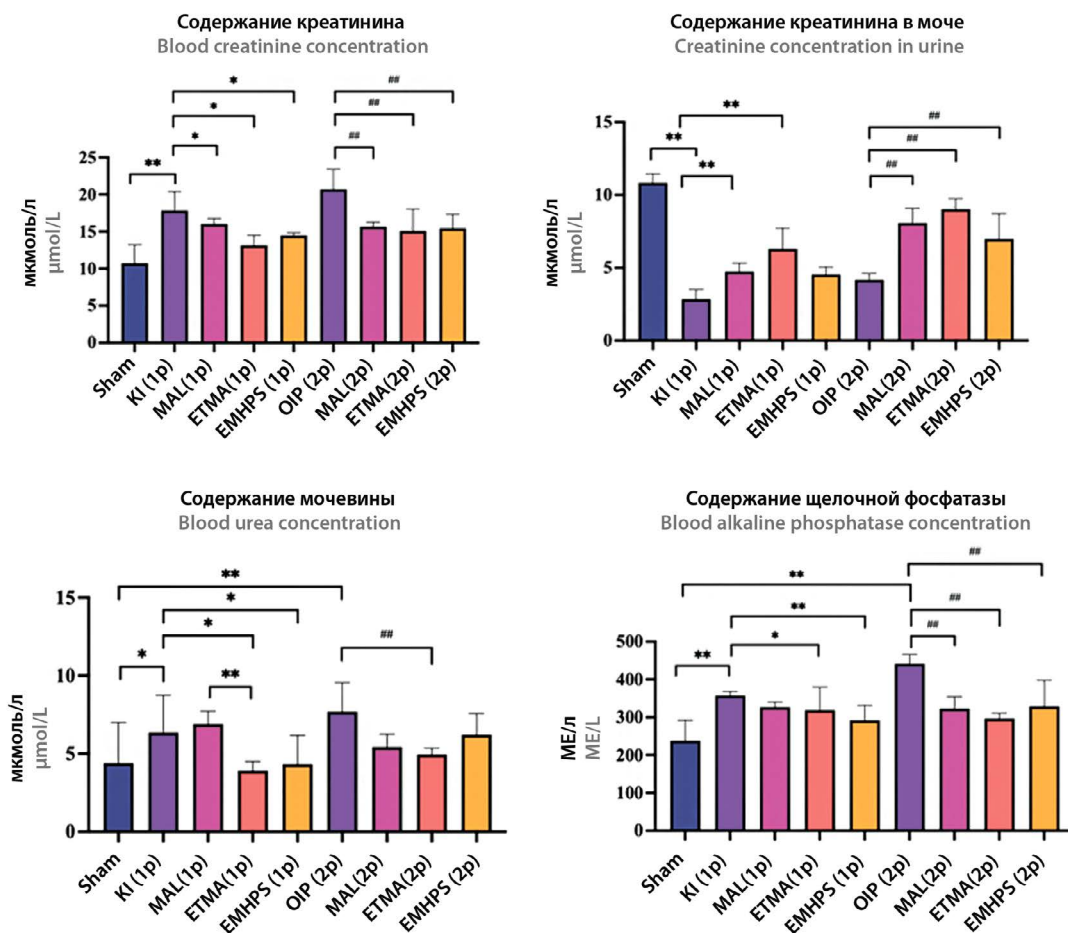


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 2. Биохимические показатели сыворотки крови и мочи у крыс на 3-и (1р) и 30-е сутки (2р) после ишемии почки.

Sham – ложнооперированная группа; KI – группа патологии (ишемия); MAL – малобен (60 мг/кг); ETMA – этмабен (60 мг/кг); EMHPS – препарат сравнения ЭМГПС (50 мг/кг). Данные представлены как $M \pm SD$

Figure 2. Biochemical parameters of blood serum and urine in rats on days 3 (1p) and 30 (2p) after renal ischemia.

Sham – sham-operated group; KI – ischemia-reperfusion injury (control); MAL – maloben (60 mg/kg); ETMA – etmaben (60 mg/kg); EMHPS – reference drug (50 mg/kg). Data are presented as mean $\pm$ SD

отмечалась умеренно выраженная гидропическая дистрофия канальцевого эпителия и умеренный интерстициальный отек, при этом некротические изменения были менее выражены, чем в контроле. Наиболее сохранная морфологическая структура почечной ткани наблюдалась в группе этмабена: изменения ограничивались слабо выраженной гидропической дистрофией и минимальным интерстициальным отеком, а некротические изменения носили очаговый минимальный характер (рисунок 5).

Молекулярно-биологические показатели

Анализ экспрессии генов в ткани почки, выполненный на 30-е сутки эксперимента, проведен для групп интактного контроля, патологии и терапии

этмабеном. Для группы препарата сравнения (ЭМГПС) анализ экспрессии генов не выполнялся, так как целью работы было изучение молекулярных механизмов действия ПМК.

В группе этмабена наблюдалось достоверное снижение экспрессии гена HIF1 α по сравнению с контрольной группой патологии. Также зафиксировано снижение экспрессии GLUD1, участвующего в анаплерозе ЦТК. Анализ экспрессии гена NRF2 выявил, что в контрольной группе ТИП его уровень был значимо снижен по сравнению с интактными животными ($p < 0,05$). В группе этмабена экспрессия NRF2 восстанавливалась до уровня здоровых животных и достоверно отличалась от группы патологии ($p = 0,049$).

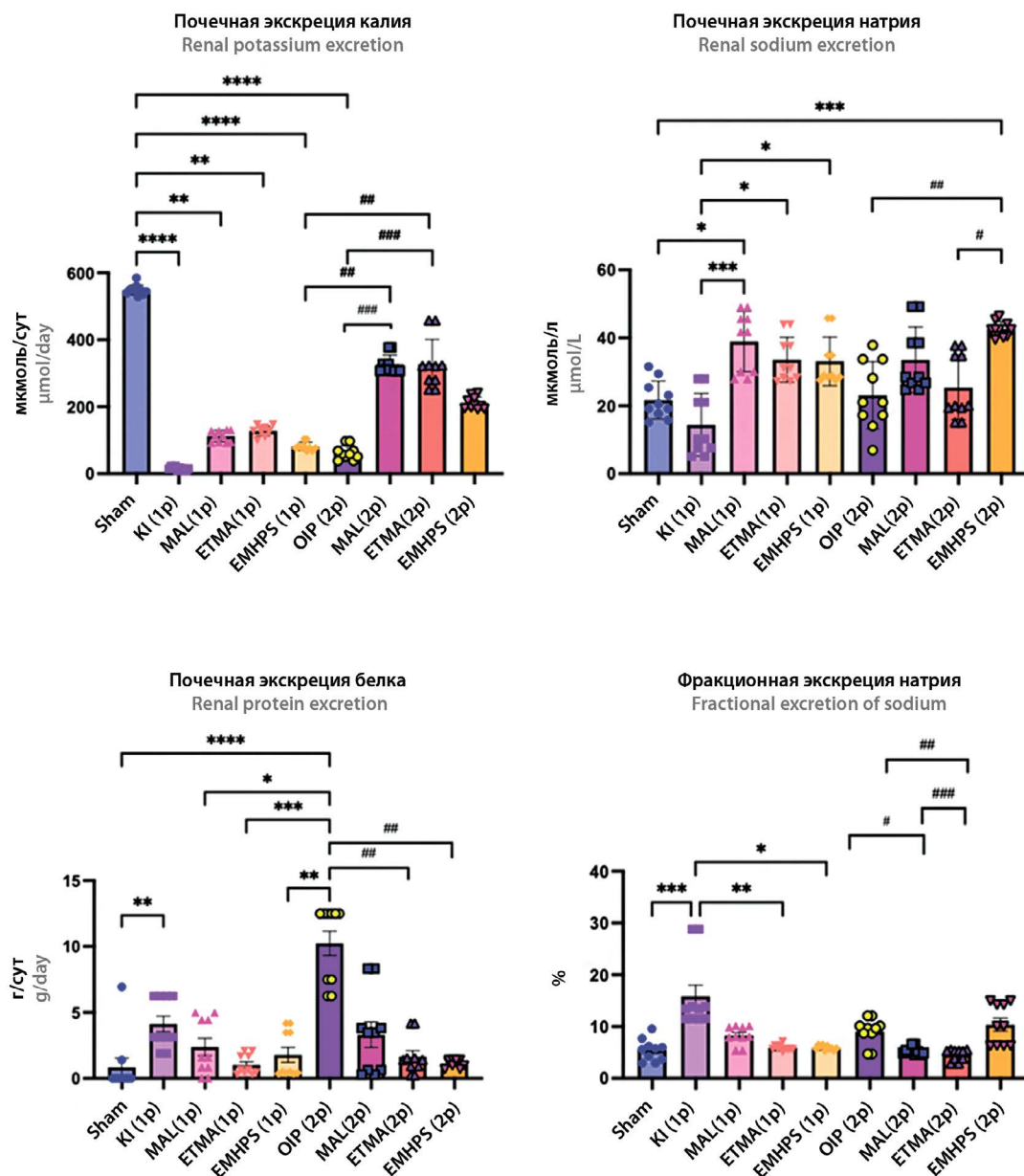


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 3. Показатели канальцевой функции почек у крыс на 3-и (1p) и 30-е сутки (2p).

Sham – ложнооперированная группа; **KI** – группа патологии (ишемия); **MAL** – малобен (60 мг/кг); **ETMA** – этмабен (60 мг/кг); **EMHPS** – препарат сравнения ЭМГПС (50 мг/кг). Данные представлены как $M \pm SD$

Figure 3. Renal tubular function parameters in rats on days 3 (1p) and 30 (2p).

Sham – sham-operated group; **KI** – ischemia-reperfusion injury (control); **MAL** – maloben (60 mg/kg); **ETMA** – etmaben (60 mg/kg); **EMHPS** – reference drug (50 mg/kg). Data are presented as $mean \pm SD$

В группе этмабена также зафиксировано статистически значимое повышение экспрессии GPX1 по сравнению с интактным контролем ($p < 0,05$), что отражает сохранение компенсаторного антиоксидантного ответа. По остальным исследованным генам (NOX4, TXNRD1, TGFb) статистически значимых различий между группами выявлено не было (рисунок 6).

Распределение этмабена в ткани почки

Для подтверждения проникновения этмабена в орган-мишень на 31-е сутки эксперимента через 30 мин после последнего внутрижелудочного введения была определена концентрация соединения в ткани почки методом ВЭЖХ. Концентрация этмабена в

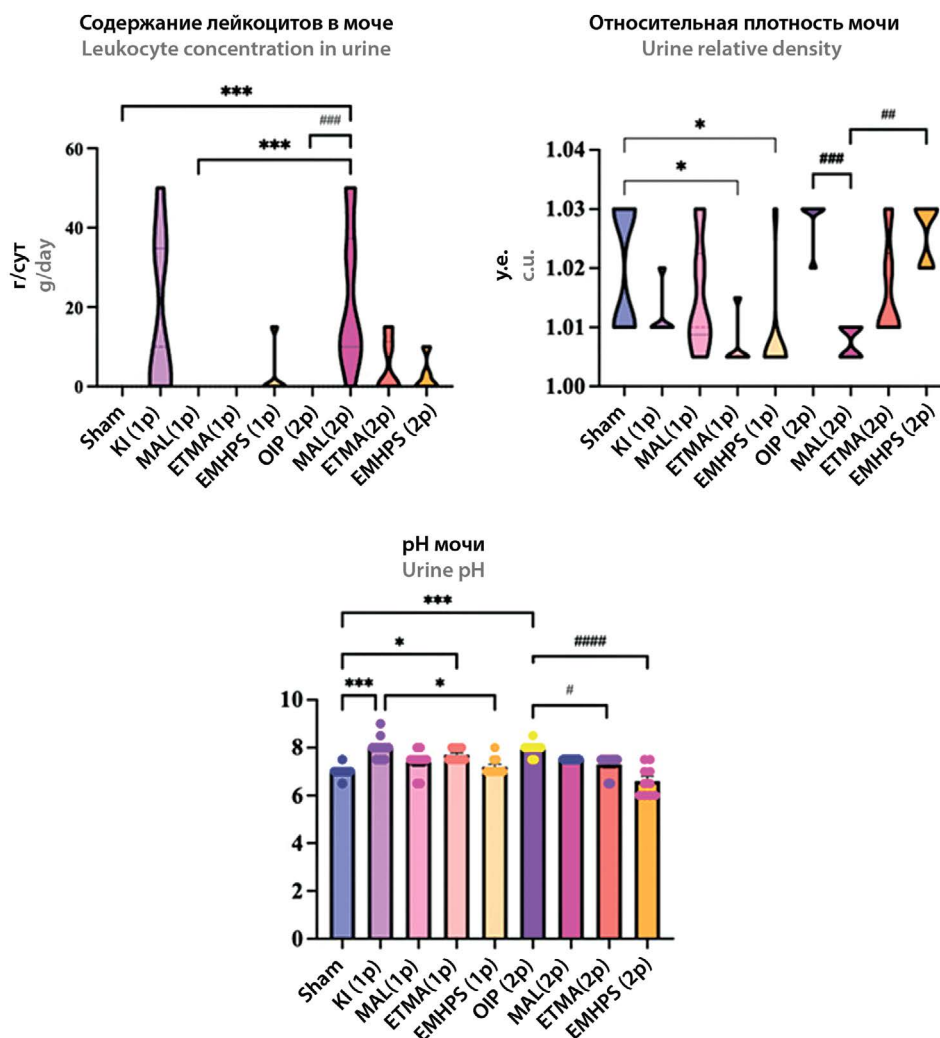


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 4. Показатели общего анализа мочи у крыс на 3-и (1р) и 30-е сутки (2р) после ишемии почки.

Sham – ложнооперированная группа; KI – группа патологии (ишемия почки); MAL – малобен (60 мг/кг); ETMA – этмабен (60 мг/кг); EMHPS – препарат сравнения ЭМГПС (50 мг/кг). Данные представлены как $M \pm SD$

Figure 4. Urinalysis parameters in rats on days 3 (1p) and 30 (2p) after renal ischemia.

Sham – sham-operated group; KI – ischemia-reperfusion injury (control); MAL – maloben (60 mg/kg); ETMA – etmaben (60 mg/kg); EMHPS – reference drug (50 mg/kg). Data are presented as mean $\pm$ SD

почечной ткани находилась в диапазоне 35–45 нг/мл, что подтверждает его способность накапливаться в органе-мишени при длительном курсовом введении. Интересно отметить, что ранее на модели хронической сердечной недостаточности концентрация этмабена в почках оказалась ниже предела количественного определения (<30 нг/мл), что свидетельствует о патогенетически обусловленной фармакокинетике: ишемическое повреждение, по-видимому, создает условия, способствующие более активному захвату или удержанию соединения в почечной ткани.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало, что 30-дневный курс терапии ПМК достоверно улучшает выживаемость, функциональные параметры и морфологическую структуру почек у крыс с И/Р-повреждением. Полученные данные свидетельствуют о выраженном нефропротективном потенциале изучаемых соединений и позволяют провести сравнительный анализ их эффективности с антиоксидантом ЭМГПС.

Результатом работы стало статистически значимое повышение выживаемости животных в груп-

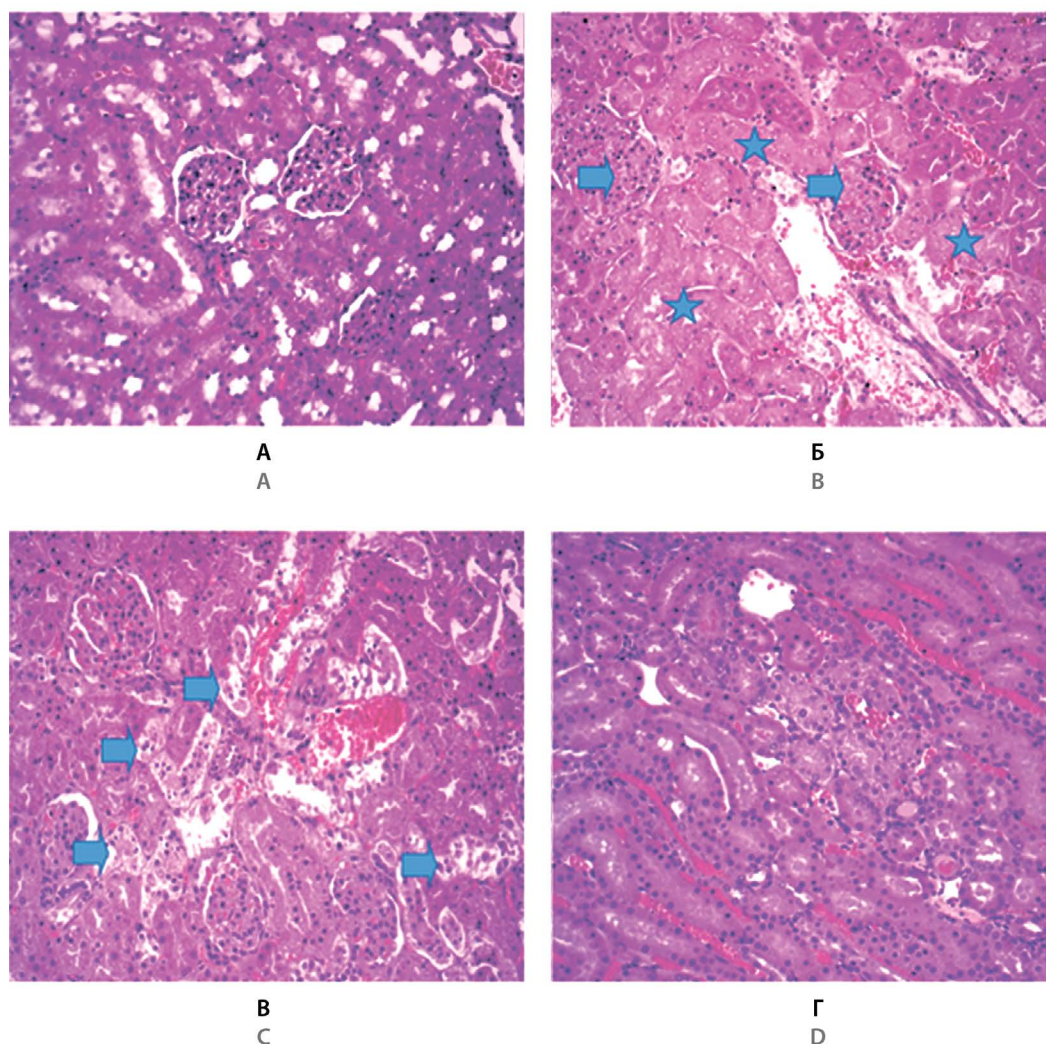


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 5. Микрофотографии ткани почки крыс на 30-е сутки после ишемии (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$).

А – ложнооперированная группа (ЛО): нормальная ткань почки; **Б** – группа патологии (ТИП): распространенный некроз канальцевого эпителия, выраженная гидропическая и баллонная дистрофия, очаговый некроз клубочков, полнокровие сосудов, кровоизлияния; **В** – группа малобена (МАЛ): умеренно выраженный некроз (стрелки), выраженная гидропическая дистрофия канальцевого эпителия, полнокровие сосудов; **Г** – группа этмабена (ЭТМА): слабо выраженная гидропическая дистрофия канальцевого эпителия, минимальные некротические изменения

Figure 5. Micrographs of rat kidney tissue on the 30th day after ischemia (stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$).

A – sham-operated group (LO): normal kidney tissue; **B** – pathology group (WKI): widespread necrosis of the tubular epithelium, severe hydropic and ballooning degeneration, focal necrosis of the glomeruli, vascular congestion, hemorrhage; **C** – maloben group (MAL): moderate necrosis (arrows), severe hydropic degeneration of the tubular epithelium, vascular congestion; **D** – etmaben group (ETMA): mild hydropic degeneration of the tubular epithelium, minimal necrotic changes

пах терапии. В контрольной группе к третьим суткам после ишемии выживаемость составила 70 %, тогда как на фоне введения малобена этот показатель достиг 85 %, этмабена – 90 %, а в группе ЭМГПС – 90 %. Высокая летальность в контрольной группе (30 % к третьим суткам) ожидаема для данной модели и согласуется с литературными данными

о тяжести 60-минутной тепловой ишемии почки [4, 8]. Учитывая, что у выживших животных на фоне лечения наблюдалось значимое улучшение азотовыделительной функции и электролитного баланса, можно предположить, что предотвращение летальных исходов связано с коррекцией метаболических нарушений, характерных для острой почечной не-

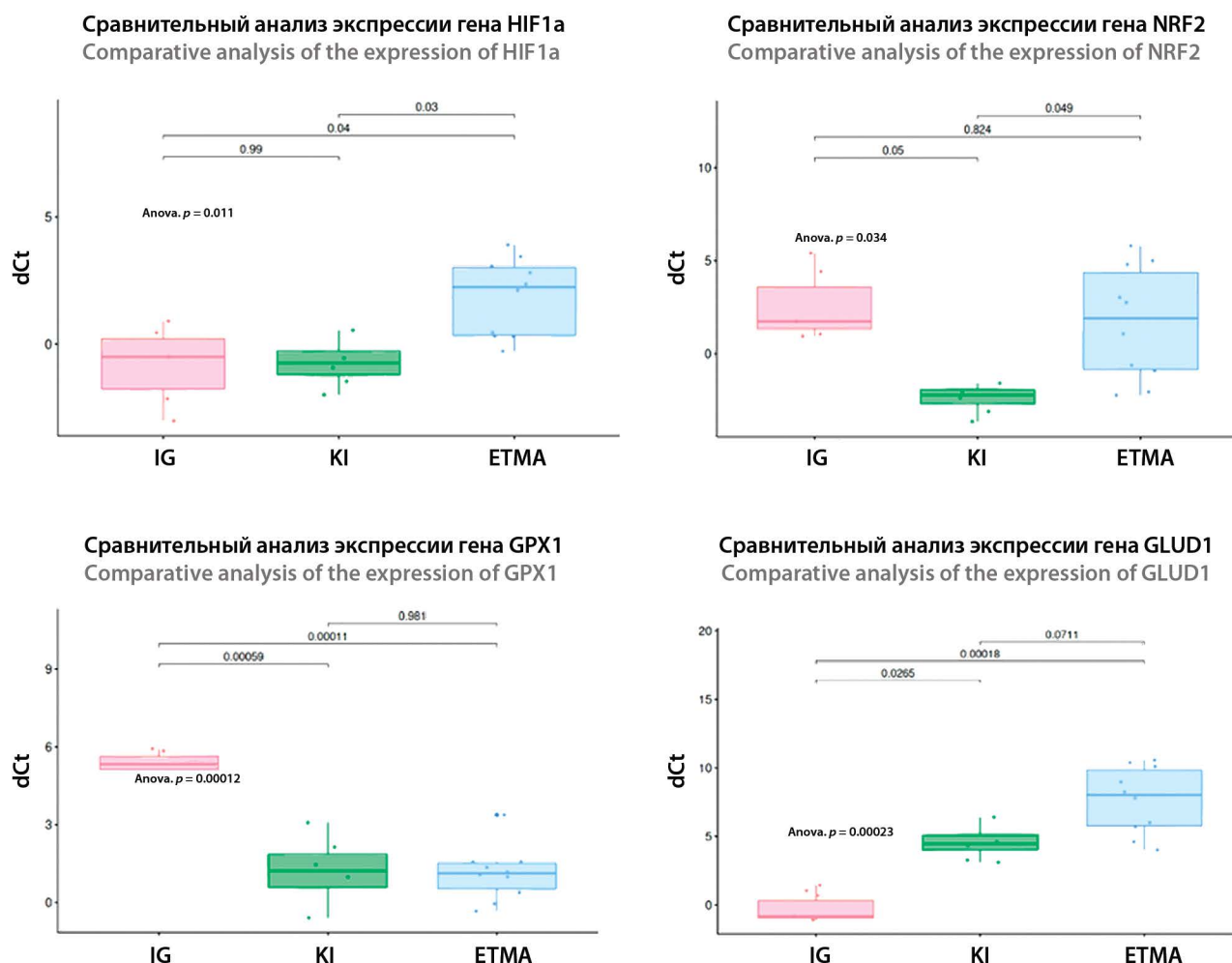


Рисунок предоставлен авторами
The figure was provided by the authors

Рисунок 6. Анализ дифференциальной экспрессии генов в ткани почки крыс на 30-е сутки после ишемии.

IG – интактная группа; KI – ишемия почки; ETMA – этмабен (60 мг/кг). Уровень экспрессии генов нормализован к референсным генам и представлен относительно интактной группы (IG принята за 1) методом $2^{-\Delta\Delta C_t}$

Figure 6. Analysis of differential gene expression in rat kidney tissue 30 days after ischemia.

IG – intact group; KI – kidney ischemia; ETMA – etmaben (60 mg/kg). Gene expression levels were normalized to reference genes and are shown relative to the intact group (IG set as 1) using the $2^{-\Delta\Delta C_t}$ method

достаточности – гиперкалиемии, ацидоза и уремической интоксикации.

Важным подтверждением нефропротективного эффекта стали функциональные показатели почек: диурез, СКФ и азотовыделительная функция. Уже на 3-и сутки после ишемии во всех группах лечения наблюдалось достоверное увеличение СКФ по сравнению с контролем, причем максимальный прирост был зафиксирован в группе этмабена. К 30-м суткам эксперимента СКФ в группе этмабена по-прежнему оставалась самой высокой, хотя статистически значимых различий между тремя терапевтическими группами уже не наблюдалось. Это может свидетельствовать о том, что все три препарата эффективно за-

пускают репаративные процессы, однако этмабен обеспечивает более быстрое восстановление фильтрационной функции уже в острую фазу повреждения.

Важно отметить, что позитивная динамика СКФ сопровождалась соответствующими изменениями биохимических маркеров. Снижение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови на фоне увеличения их экскреции с мочой к 30-м суткам во всех группах лечения свидетельствует о восстановлении азотовыделительной функции почек. Следует отметить способность этмабена значимо снижать уровень мочевины уже в остром периоде (на 38 %), что может иметь большое значение для предотвращения уремической интоксикации.

Дополнительным подтверждением протективно-го эффекта стало снижение уровня щелочной фосфатазы, как маркера тубулярного повреждения, под действием этмабена как на 3-и, так и на 30-е сутки.

При сравнительном анализе двух ПМК выявлены различия в их нефропротективном действии. Этмабен в большей степени способствовал сохранению морфологической структуры почки: в этой группе некротические изменения были минимальными, а дистрофия канальцевого эпителия носила слабовыраженный характер.

Малобен, напротив, оказался более сильным диуретиком и салуретиком, особенно в остром периоде, где он вызывал многократное увеличение экскреции натрия и калия. Однако к 30-м суткам в группе малобена сохранялась лейкоцитурия и отмечалось снижение относительной плотности мочи, что может указывать на неполную защиту канальцевого аппарата и персистирование воспалительного процесса.

Наблюдаемые различия могут быть обусловлены несколькими факторами. Во-первых, различная растворимость соединений: этмабен хуже растворим в воде, что может замедлять его всасывание, но обеспечивать более пролонгированное и стабильное действие на паренхиму почки, в то время как хорошо растворимый малобен быстро достигает высоких концентраций, оказывая сильное, но менее устойчивое влияние на канальцевые транспортные системы. Во-вторых, нельзя исключать различия в молекулярных мишенях. Ранее было показано, что малобен эффективен на модели стеатогепатита, где основную роль играет блокада рецептора сукцината SUCNR1 [12], тогда как этмабен проявил себя как кардиопротектор, что предполагает его преимущественное влияние на митохондриальное дыхание и, возможно, более активное проникновение в кардиомиоциты и нефроциты [13]. Таким образом, можно предположить, что малобен в большей степени модулирует сукцинатопосредованные воспалительные сигналы (через SUCNR1), тогда как этмабен оказывает прямое цитопротективное действие на митохондрии, что и объясняет его преимущество в сохранении гистоархитектоники почки.

Для понимания молекулярных механизмов нефропротективного действия этмабена был проведен анализ экспрессии генов, вовлеченных в гипоксический ответ, энергетический метаболизм и антиоксидантную защиту, на 30-е сутки после ишемии.

Снижение экспрессии HIF1a в группе этмабена по сравнению с контролем свидетельствует о купировании хронической тканевой гипоксии и восстановлении адекватной оксигенации почечной паренхимы [14]. Наблюдаемое снижение экспрессии Glut1 может указывать на перестройку энергетического обмена в нефроцитах, что характерно для адаптации клеток к постишемическим условиям [15, 17].

Одним из основных результатов стало восстановление экспрессии гена NRF2 под влиянием этмабена. В контрольной группе уровень NRF2 был значимо сни-

жен, что, вероятно, отражает истощение адаптивных ресурсов клетки на фоне длительного оксидативного стресса [14]. Терапия этмабеном приводила к нормализации экспрессии NRF2 до уровня интактных животных ($p = 0,049$ по сравнению с группой ТИП). Учитывая вклад NRF2 в индукцию антиоксидантных ферментов (каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы), можно предположить, что этмабен не только пассивно защищает клетки от повреждения, но и активно восстанавливает эндогенные антиоксидантные механизмы [16]. Это согласуется с его способностью модулировать митохондриальное дыхание и снижать продукцию АФК, что было показано для других ПМК [9, 14]. Восстановление NRF2-опосредованной защиты может вносить значимый вклад в наблюдаемую эффективность этмабена в сохранении гистоархитектоники почечной ткани.

Особый интерес представляют данные фармакокинетического анализа. Концентрация этмабена в ткани почки, зафиксированная на уровне 35–45 нг/мл через 30 мин после введения на 31-е сутки эксперимента, подтверждает, что соединение проникает в орган-мишень и накапливается там при длительном курсовом введении. Короткий период полувыведения этмабена позволяет предположить, что его терапевтический эффект достигается не за счет постоянного присутствия в ткани, а благодаря повторной активации защитных механизмов при каждом введении.

В целом проведенное исследование показывает, что длительная терапия ПМК эффективно улучшает исход ИРП почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тридцатидневный курс терапии этмабеном и малобеном улучшает функциональные параметры почек, снижает протеинурию и нормализует электролитный баланс после ишемически-реперфузионного повреждения. Малобен оказывает более выраженное диуретическое действие, однако уступает этмабену в сохранении гистоархитектоники почки и восстановлении СКФ. На молекулярном уровне этмабен способствует нормализации экспрессии гена антиоксидантной защиты NRF2. Совокупность полученных данных позволяет рассматривать этмабен как наиболее перспективное в сравнении с малобеном соединение для дальнейшего доклинического изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cai J., Chen X., Liu X., Li Z., Shi A., Tang X., Xia P., Zhang J., Yu P. AMPK: The key to ischemia-reperfusion injury. *Journal of Cellular Physiology*. 2022;237(11):4079–4096. <https://doi.org/10.1002/jcp.30875>
2. Zhang M., Liu Q., Meng H., Duan H., Liu X., Wu J., Gao F., Wang S., Tan R., Yuan J. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024;9:12. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01688-x>

3. Cheung T.Y., Lam K., Leung S.C., Rainer T.H. Clinical epidemiology and outcomes of emergency department-acute kidney injury: A systematic review. *Heliyon*. 2024;10(9):e30580. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30580>
4. Kellum J.A., Zarbock A. Why interventions to prevent acute kidney injury are needed now and why preventing long-term outcomes will only come later. *Intensive Care Medicine*. 2025;51(10):1898–1900. <https://doi.org/10.1007/s00134-025-08080-z>
5. Chouchani E.T., Murphy M.P. Succinate links ischaemia to reperfusion injury. *Nature Metabolism*. 2022;4(2):149–150.
6. Oh C.J., Kim M.-J., Lee J.-M., Kim D.H., Kim I.-Y., Park S., Kim Y., Lee K.-B., Lee S.-H., Lim C.W., Kim M., Lee J.-Y., Pagire H.S., Pagire S.H., Bae M.A., Chanda D., Thoudam T., Khang A.R., Harris R.A., Ahn J.H., Jeon J.-H., Lee I.-K. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase 4 ameliorates kidney ischemia-reperfusion injury by reducing succinate accumulation during ischemia and preserving mitochondrial function during reperfusion. *Kidney International*. 2023;104(4):724–739. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.06.022>
7. Карнакова П.К., Комаров Т.Н., Арчакова О.А., Ивкин Д.Ю., Ветрова Е.С., Тернинко И.И., Шохин И.Е., Наркевич И.А. Разработка и валидация методики количественного определения этмабена в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(1):257–271. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1752>
8. Sorby-Adams A., Prime T.A., Miljkovic J.L., Prag H.A., Krieg T., Murphy M.P. A model of mitochondrial superoxide production during ischaemia-reperfusion injury for therapeutic development and mechanistic understanding. *Redox Biology*. 2024;72:103161. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103161>
9. Cao M., Zhao X., Xia F., Shi M., Zhao D., Li L., Jiang H. Mitochondrial dysfunction and metabolic reprogramming in acute kidney injury: mechanisms, therapeutic advances, and clinical challenges. *Frontiers in Physiology*. 2025;16:1623500. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1623500>
10. Valls-Lacalle L., Consegal M., Ganse F.G., Yáñez-Bisbe L., Pastor J., Ruiz-Meana M., Inserte J., Benito B., Ferreira-González I., Rodríguez-Sinovas A. Long-Term Protective Effects of Succinate Dehydrogenase Inhibition during Reperfusion with Malonate on Post-Infarction Left Ventricular Scar and Remodeling in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(8):4366. <https://doi.org/10.3390/ijms25084366>
11. Prag H.A., Aksentijevic D., Dannhorn A., Giles A.V., Mulvey J.F., Sauchanka O., Du L., Bates G., Reinhold J., Kula-Alwar D., Xu Z., Pellerin L., Goodwin R.J.A., Murphy M.P., Krieg T. Ischemia-Selective Cardioprotection by Malonate for Ischemia/Reperfusion Injury. *Circulation Research*. 2022;131(6):528–541. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.320717>
12. Оковитый С.В., Ивкин Д.Ю., Анисимова Н.А., Белых М.А., Спасенкова О.М., Кириллова Н.В., Яковлев И.П., Чернов Н.М. Антистеатозное средство. Патент РФ на изобретение № RU 2702003 C1. 2019. Доступно по: <https://patents.google.com/patent/RU2702003C1/ru> Ссылка активна на 15.04.2026.
13. Ивкин Д.Ю., Зеленцова А.Б., Краснова М.В., Карпов А.А., Пажельцев В.В., Напалкова С.М., Тернинко И.И., Титович И.А., Оковитый С.В. Сравнительная эффективность фармакотерапии хронической сердечной недостаточности в эксперименте. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(1):349–357. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1998>
14. Xu B., Zhu Z., Shu H., Wang H., Lu X., Zhu X. Succinate links TCA cycle dysfunction to inflammation by activating HIF-1α signaling in acute kidney injury. *International Immunopharmacology*. 2025;161:115105. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115105>
15. Chen Y., Li Z., Zhang H., Chen H., Hao J., Liu H., Li X. Mitochondrial metabolism and targeted treatment strategies in ischemic-induced acute kidney injury. *Cell Death Discovery*. 2024;10(1):69.
16. Sies H., Jones D.P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2020;21(7):363–383. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>
17. Aparicio-Trejo O.E., Pedraza-Chaverri J. Mitochondria as a key target in the treatment of chronic kidney disease. *Archives of Medical Research*. 2023;54(7):102882.

REFERENCES

1. Cai J., Chen X., Liu X., Li Z., Shi A., Tang X., Xia P., Zhang J., Yu P. AMPK: The key to ischemia-reperfusion injury. *Journal of Cellular Physiology*. 2022;237(11):4079–4096. <https://doi.org/10.1002/jcp.30875>
2. Zhang M., Liu Q., Meng H., Duan H., Liu X., Wu J., Gao F., Wang S., Tan R., Yuan J. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024;9:12. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01688-x>
3. Cheung T.Y., Lam K., Leung S.C., Rainer T.H. Clinical epidemiology and outcomes of emergency department-acute kidney injury: A systematic review. *Heliyon*. 2024;10(9):e30580. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30580>
4. Kellum J.A., Zarbock A. Why interventions to prevent acute kidney injury are needed now and why preventing long-term outcomes will only come later. *Intensive Care Medicine*. 2025;51(10):1898–1900. <https://doi.org/10.1007/s00134-025-08080-z>
5. Chouchani E.T., Murphy M.P. Succinate links ischaemia to reperfusion injury. *Nature Metabolism*. 2022;4(2):149–150.
6. Oh C.J., Kim M.-J., Lee J.-M., Kim D.H., Kim I.-Y., Park S., Kim Y., Lee K.-B., Lee S.-H., Lim C.W., Kim M., Lee J.-Y., Pagire H.S., Pagire S.H., Bae M.A., Chanda D., Thoudam T., Khang A.R., Harris R.A., Ahn J.H., Jeon J.-H., Lee I.-K. Inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase 4 ameliorates kidney ischemia-reperfusion injury by reducing succinate accumulation during ischemia and preserving mitochondrial function during reperfusion. *Kidney International*. 2023;104(4):724–739. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.06.022>
7. Карнакова П.К., Комаров Т.Н., Арчакова О.А., Ивкин Д.Ю., Ветрова Е.С., Тернинко И.И., Шохин И.Е., Наркевич И.А. Development and validation of an HPLC-MS/MS method for the quantitative determination of etmaben in human blood plasma. *Drug development & registration*. 2024;13(1):257–271. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1752>

8. Sorby-Adams A., Prime T.A., Miljkovic J.L., Prag H.A., Krieg T., Murphy M.P. A model of mitochondrial superoxide production during ischaemia-reperfusion injury for therapeutic development and mechanistic understanding. *Redox Biology*. 2024;72:103161. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103161>
9. Cao M., Zhao X., Xia F., Shi M., Zhao D., Li L., Jiang H. Mitochondrial dysfunction and metabolic reprogramming in acute kidney injury: mechanisms, therapeutic advances, and clinical challenges. *Frontiers in Physiology*. 2025;16:1623500. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1623500>
10. Valls-Lacalle L., Consegal M., Ganse F.G., Yáñez-Bisbe L., Pastor J., Ruiz-Meana M., Inserte J., Benito B., Ferreira-González I., Rodríguez-Sinovas A. Long-Term Protective Effects of Succinate Dehydrogenase Inhibition during Reperfusion with Malonate on Post-Infarction Left Ventricular Scar and Remodeling in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(8):4366. <https://doi.org/10.3390/ijms25084366>
11. Prag H.A., Aksentijevic D., Dannhorn A., Giles A.V., Mulvey J.F., Sauchanka O., Du L., Bates G., Reinhold J., Kula-Alwar D., Xu Z., Pellerin L., Goodwin R.J.A., Murphy M.P., Krieg T. Ischemia-Selective Cardioprotection by Malonate for Ischemia/Reperfusion Injury. *Circulation Research*. 2022;131(6):528–541. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.320717>
12. Okovityy S.V., Ivkin D.Yu., Anisimova N.A., Belykh M.A., Spasenkova O.M., Kirillova N.V., Yakovlev I.P., Chernov N.M. Antisteatotic agent. Patent RUS No RU 2702003 C1. 2019. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2702003C1/ru> Accessed: 15.04.2026. (In Russ.)
13. Ivkin D.Yu., Zelentsova A.B., Krasnova M.V., Karpov A.A., Pazheltsev V.V., Napalkova S.M., Terninko I.I., Titovich I.A., Okovityy S.V. Comparative efficacy study of experimental chronic heart failure. *Drug development & registration*. 2025;14(1):349–357. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1998>
14. Xu B., Zhu Z., Shu H., Wang H., Lu X., Zhu X. Succinate links TCA cycle dysfunction to inflammation by activating HIF-1α signaling in acute kidney injury. *International Immunopharmacology*. 2025;161:115105. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115105>
15. Chen Y., Li Z., Zhang H., Chen H., Hao J., Liu H., Li X. Mitochondrial metabolism and targeted treatment strategies in ischemic-induced acute kidney injury. *Cell Death Discovery*. 2024;10(1):69.
16. Sies H., Jones D.P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2020;21(7):363–383. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>
17. Aparicio-Trejo O.E., Pedraza-Chaverri J. Mitochondria as a key target in the treatment of chronic kidney disease. *Archives of Medical Research*. 2023;54(7):102882.