

Сучасний стан проблеми гострого пошкодження нирок: етіологія та механізми

О.А. Кондрацька¹, В.М. Антонюк¹, Б.В.Джуран²

¹Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця, НАНУ, Київ;

²Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, Київ;
e-mail: elena-shepel@ukr.net

Гостре пошкодження нирок (ГПН) – це поширений клінічний синдром, який характеризується ушкодженням структури нирок та стрімким порушенням їх функціонування, що призводить до нездатності організму підтримувати водно-електролітний та кислотно-лужний гомеостаз. ГПН визнано зростаючою проблемою охорони здоров'я через його складну патофізіологію та обмежену ефективність лікування, що провокує ріст захворюваності. В представленому огляді описано основні причини виникнення ГПН, проаналізовано клітинно-молекулярні механізми, задіяні у патогенез цього захворювання, серед яких особливу увагу приділено окисному стресу та ролі амфотерину. Обґрунтовано необхідність пошуку нових терапевтичних мішеней, фармакологічних методів та розробки шляхів корекції, які б сприяли послабленню інтенсивності запального процесу під час ГПН. Ключові слова: гостре пошкодження нирок; запалення; окисний стрес; мітохондріальна дисфункція; амфотерин.

ВСТУП

Гостре пошкодження нирок (ГПН) – системний клінічний синдром, який згідно з даними всебічних епідеміологічних досліджень, призвів до значного зростання захворюваності та смертності у всьому світі за останні роки [1–7]. Повідомляється, що у пацієнтів із неускладненим ГПН рівень смертності становить до 10%. Водночас у пацієнтів з ГПН та поліорганною недостатністю цей показник перевищує 50%. Але, якщо необхідна замісна ниркова терапія, він досягає 80%. Крім того, ГПН є важливим фактором розвитку та прогресування хронічної хвороби нирок [2, 8]. У клінічній практиці ГПН являє собою різке зниження функції нирок, що призводить до їх нездатності підтримувати водно-електролітний та кислотно-лужний баланс. Відбувається стрімке зниження швидкості клубочкової фільтрації, що спричинює затримку креатиніну, сечовини та інших продуктів метаболізму, порушення їх виведення з організму. При

цьому знижується діурез та підвищується концентрація калію і фосфатів в організмі, що є причиною розвитку серйозних ускладнень [2, 8–10]. Патогенетично ГПН зазвичай описується як пошкодження епітеліальних клітин ниркових канальців і судинної мережі, що супроводжується активацією потужної запальної реакції. Залежно від тяжкості та тривалості ушкодження може поширюватися на клубочки та інтерстицій, що призводить до повномасштабного, тривалого захворювання [2]. ГПН виникає внаслідок різних уражень, таких як гіперперфузія нирок, сепсис, великі хірургічні втручання, імунологічні захворювання, що вражають паренхіму нирок, введення рентгеноконтрастних або нефротоксичних агентів, а також постренальні причини [5, 11]. ГПН визнано зростаючою проблемою охорони здоров'я через складну патофізіологію та обмежену ефективність лікування, що провокує ріст захворюваності. Значна кількість досліджень була спрямована на з'ясування патогенезу та розробку методів

лікування ГПН на тваринних моделях [3, 4, 12–15]. Однак нині жоден з них не був впроваджений у клінічну практику [10].

Причини розвитку ГПН

З клінічної точки зору існують різні причини ГПН, які можна в цілому розділити на нефротоксичність, ниркову ішемію-реперфузію та сепсис. Відмічено, що ці причини не є взаємовиключними й у багатьох випадках співіснують. Наприклад, ішемічне пошкодження може бути важливим компонентом нефротоксичного ГПН через токсичне пошкодження судинної мережі та подальшу ішемію в тканинах нирок [2].

Гостре пошкодження нирок, індуковане лікарськими препаратами. Нирки відіграють основну роль у підтримці гомеостазу а також детоксикації численних гідрофільних ксенобіотиків та ендогенних сполук. Порівняно з іншими органами вони піддаються впливу більшої кількості і значно вищої концентрації лікарських засобів і токсинів, що відбувається завдяки секретії іонних препаратів транспортними системами органічних іонів через мембрани епітеліальних клітин ниркових каналців та за допомогою реабсорбції відфільтрованих токсинів. Тому каналцевий епітелій піддається більшому ризику пошкодження [16]. Ушкодження нирок лікарськими речовинами є поширеною проблемою і становить приблизно 19–26% випадків ГПН серед госпіталізованих пацієнтів [4, 16, 17]. Зазвичай ця форма ГПН складається з двох моделей: гострого каналцевого некрозу (ГКН) і гострого інтерстиціального нефриту (ГІН) [16, 17]. У той час як ГІН розвивається через ліки, які провокують алергічну реакцію, і характеризується інтенсивною імунною відповіддю; ГКН є наслідком прямої токсичності на епітеліальні клітини каналців, що викликає тяжке пошкодження останніх [16–18]. За даними біопсії у пацієнтів з ГПН приблизно 15% випадків викликані ГІН. Його патологічною характеристикою є дифузна інфільтрація лімфоцитів, моноцитів, плазматичних клітин

та еозинофілів в інтерстиціальний простір. Дослідження свідчать, що немає жодної кореляції між типом препарату, що викликає захворювання та гістологічними даними [16]. Також можуть виникати екстраренальні прояви, які вказують на системну реакцію, такі як висипання на шкірі, еозінофілія і лихоманка. Серед клітинних механізмів, які лежать в основі патогенезу ГПН, пов'язаного з нефротоксичністю, саме мітохондріальна дисфункція відіграє критичну роль. Пошкодження мітохондрій у проксимальних каналцях, викликане терапевтичними препаратами, призводить до зменшення вмісту аденозинтрифосфату (АТФ), надмірної продукції активних форм кисню (АФК) та розвитку окисного стресу (ОС). Останній індукує продукцію прозапальних факторів та міграцію і накопичення імунних клітин у ниркових тканинах, що таким чином сприяє активації і підтриманню запальної відповіді [13, 16].

Ішемічно-реперфузійне гостре пошкодження нирок. Поширеною причиною ГПН є ішемічно-реперфузійне пошкодження (ІР-ГПН) [10, 19], механізми розвитку якого складні й недостатньо вивчені. Загальновизнано, що структурні ушкодження ниркових каналців внаслідок загибелі їх клітин є основним патогенезом ІР-ГПН [14]. Недостатнє і незбалансоване постачання кисню й поживних речовин, що супроводжується порушенням виведення з ниркових клітин токсинів і продуктів метаболізму та їх накопиченням [19], призводить до пошкодження епітелію каналців, а у важких умовах викликає загибель клітин через апоптоз та некроз [20]. Гіпоксія та ішемія при ІР-ГПН викликають ОС, який згодом призводить до пошкодження тканин та функцій внаслідок порушення мікроциркуляції, клітинних ферментів та функції мітохондрій [21]. Початковими ознаками, зареєстрованими при ІР-ГПН, є зменшення вмісту АТФ та зміни в структурі мітохондрій, які викликають розлади енергетичного обміну [19]. Мітохондріальні АФК

(мтАФК) генеруються в комплексах I і III електронно-транспортного ланцюга (ЕТЛ) в результаті реакції O_2 з електронами, які є похідними або нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАДН), або флавінаденіндинуклеотиду [22]. За нормальних умов дихання мтАФК виробляються через витік протонів; проте, за умов стресу їх продукція значно збільшується [19]. Відомо, що при ІР-ГПН зростання вмісту АФК безпосередньо викликає окисне пошкодження мітохондріальних ліпідів та білків (включаючи й білки ЕТЛ), що, у свою чергу, порушує біоенергетику мітохондрій через зміну функції ЕТЛ. Це спричинює зростання генерації АФК, що призводить до втрати поляризації мітохондріальної мембрани, її селективної проникності та іонного градієнту, який забезпечує фосфорилування АДФ [19]. Надлишкова продукція мтАФК також ініціює запальну реакцію, діючи як ліганд для рецепторів, таких як інфламасома NLRP3 і Toll-подібний рецептор (TLR) [19]. Це викликає адгезію лейкоцитів та їх міграцію в ішемічну ділянку після реперфузії, продукцію прозапальних медіаторів [23]. Вивільнення ядерних компонентів (ДНК, гістони та амфотерин), сприяє розвитку запалення, посилюючи ішемію тканин та їх пошкодження [24]. Отже, базові механізми патогенезу ушкодження нирок, викликаного ішемією-реперфузією, надзвичайно складні і недостатньо вивчені [5, 23]. Вони включають такі взаємопов'язані події, як запалення, ОС і судинну дисфункцію, які зрештою призводять до загибелі ниркових клітин і пошкодження каналцевих структур [23]. Після того як основний стимул (ішемія) перестає діяти, розвивається низка відповідей (нервова, гуморальна та системна протизапальна), які спрямовуються до мітохондрій. Відбувається активація АТФ-залежних мітохондріальних калієвих каналів, що запобігає відкриттю мітохондріальних пор перехідної проникності (мтППП), і таким чином підвищує стабільність мембрани та виживаність після ІР-ГПН [5].

Гостре пошкодження нирок, індуковане сепсисом. Сепсис – складне захворювання, яке характеризується прогресуючим погіршенням системної гемодинаміки та неадаптивною реакцією господаря на інфекцію, що призводить до порушення функціонування органів та розвитку шоку [12, 19]. У більш ніж 50% пацієнтів з сепсисом або ендотоксемією розвивається ГПН [12, 19]. Для відтворення подібної експериментальної моделі зазвичай використовується ліпополісахарид (ЛПС) – компонент зовнішньої мембрани грам-негативних бактерій [25, 12, 26]. Гістологічний аналіз показав, що у мишей, які отримували його, спостерігалися патологічні ураження нирок, на що вказував поширений некроз та дегенерація каналців, клітинний набряк та інфільтрація імуніцитів [12]. Нами підтверджені значні морфологічні зміни в ниркових тканинах за умов системного запального процесу, індукованого ЛПС, які включають порушення кровообігу з вираженим пошкодженням гістоструктури судинних клубочків та епітелія проксимальних і дистальних звивистих каналців, що призводить до зменшення маси діючих нефронів [27]. ЛПС є класичним агоністом TLR4, зв'язування з яким здатне викликати негайну та сильну запальну реакцію, стимулюючи активацію вродженої імунної системи [12]. Взаємодія ЛПС-TLR4 впливає на сигналізацію ядерного транскрипційного фактора NF- κ B, що активує експресію прозапальних цитокінів (інтерлейкінів – ІЛ-1 β , -6, -18 та фактора некрозу пухлин – ФНП- α) в нирках [3]. ІЛ-6 вважають біомаркером ГПН у пацієнтів із сепсисом. Високий його вміст у ниркових тканинах супроводжувався підвищеним вмістом азоту сечовини та креатиніну в сироватці крові [3]. Важливим є те, що одночасно з ініціацією запального процесу відбувається генерація великої кількості АФК [3, 12]. Останні індукують клітинну дисфункцію, відшарування та апоптотичну загибель клітин у проксимальних каналцях [3, 12]. Виявлено суттєво збільшені концентрації малонового

діальдегіду (МДА), який є кінцевим продуктом перекисного окиснення ліпідів і сприяє розвитку апоптозу. Водночас зменшується вміст супероксиддисмутази (СОД) – внутрішньоклітинного антиоксидантного ферменту, що призводить до порушення балансу між продукцією та усуненням надлишку АФК [12]. Всі ці події свідчать про розвиток ОС. Також дослідження показали значно підвищені рівні експресії мРНК для індукцибельної NO-синтази (iNOS) в тканині печінки, що вказує на нітрозативний стрес [12].

ОС разом з мікросудинною дисфункцією відіграє ключову роль у розвитку ГПН. Мікробна інвазія активує макрофаги та нейтрофіли вродженої імунної системи як першу лінію оборони, котра захищає господаря за допомогою молекул-оксидантів, таких як $\cdot\text{O}_2^-$, $\text{OH}\cdot$, пероксинітрит та гіпохлоритна кислота. АФК, такі як H_2O_2 , що утворюються під час захисту, діють як сигнальні молекули і можуть викликати запалення у прилеглих клітинах, спричиняючи поліорганну недостатність [28]. Разом з H_2O_2 нейтрофіли і макрофаги мають ефективні ферменти для знищення патогенів, одним з яких є мієлопероксидаза. Вона каталізує перетворення H_2O_2 за наявності іонів хлору на гіпохлоритну кислоту, котра є сильним окиснювачем і мікробіцидним агентом, однак може виявляти побічну дію, реагуючи з молекулами господаря, що призводить до патологічних станів [29].

При септичному ГПН (СГПН) найбільш важливу роль відіграють дендритні клітини та нейтрофіли [28]. Дендритні клітини опосередковано сприяють ОС, залучаючи та активуючи нейтрофіли, які в активованому стані можуть здійснювати фагоцитоз або нетоз (утворення нейтрофільних позаклітинних пасток) для нейтралізації патогенів. Обидва механізми є такими, що залежать від АФК, де фагоцитоз нейтралізує загрозу поглинанням та створенням «кисневого вибуху», а нетоз вимагає активації НАДФН-оксидази 2 (NOX2) та продукції $\cdot\text{O}_2^-$ [19], яка відбува-

ється внаслідок перенесення електронів від клітинного НАДФН до молекулярного кисню. Активовані нейтрофіли виробляють майже $10 \text{ нмоль/хв} \cdot \text{O}_2^-$ на мільйон нейтрофілів під час окиснювального вибуху [30]. Було показано, що блокування NOX2 та індукція NO-синтази в нейтрофілах зменшували пошкодження нирок на моделі СГПН у мишей [28]. Також повідомлялося, що NOX4-індукований H_2O_2 відіграє значну роль у СГПН [31].

Під час запальної відповіді при сепсисі відбувається активація iNOS, яка індукує надмірну продукцію оксиду азоту (NO). Надлишок NO так само пригнічує активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS) (викликає її розщеплення), внаслідок чого підвищується продукція високореактивних $\cdot\text{O}_2^-$ [19], які беруть участь у різних запальних станах [30]. Надмірно генерований NO конкурує з СОД і реагує з радикалами $\cdot\text{O}_2^-$, утворюючи аддукти білка пероксинітриту в каналцях, які можуть пошкоджувати каналцеві клітини при СГПН. Пероксинітрит, будучи сильним окиснювачем, є більш цитотоксичним, ніж NO, і бере участь у ендотеліальній дисфункції [19]. Сімейство сполук, отриманих з NO, включаючи нітроксил-аніон, катіон нітрозонію, вищі оксиди азоту, S-нітрозотіоли та динітрозильні комплекси заліза, утворюють активні форми азоту (АФА). Вони є важливими для функціонування численних клітин; проте підвищений вміст АФА пов'язаний з нітрозативним стресом, що викликає клітинну загибель [19]. Оскільки існує гетерогенна експресія iNOS, різні концентрації NO можуть спричиняти нерівномірну перфузію [32]. Під час сепсису генерація АФК і АФА здатна призвести до активації ферментів, що руйнують позаклітинний матрикс, ушкодження клітинних мембран та пригнічення функції мітохондрій, індукуючи сильний окисний та нітрозативний стрес. Це викликає швидке зрушення від первинного пошкодження ендотелію капілярів та ниркової гіпоперфузії до ураження каналців, опосередкованого ОС, що підтримує патогенез ГПН [19].

Таким чином, при СГПН імунні реакції та мікроциркуляторні порушення виявляються основним джерелом генерації АФК та АФА, характеризуючи дисбаланс останніх. Надмірне накопичення O_2^- є відмінною рисою стану, що викликає пряме пошкодження клітинних і судинних компонентів. Як тільки в організмі запускається запальна реакція при сепсисі, прозапальні медіатори, включаючи патогенні і пов'язані з пошкодженням молекулярні патерни, вивільняються у внутрішньосудинний простір і розпізнаються TLR на ендотеліальних клітинах каналців, що призводить до подальшої активації цих рецепторів, судинного розрідження та підвищення вмісту прозапальних імунomodulatorів у місцях ушкодження, викликаючи судинний застій та ендотеліальну дисфункцію. Всі ці процеси спрямовані на стимуляцію індукованого супероксидом посилення гіпоксії тканин та клітинного ушкодження [19].

Гостре пошкодження нирок, індуковане вірусом. Добре відомо, що вірусні інфекції викликають ГПН. Такі віруси, як імунodefіциту людини, гепатиту В, гепатиту С, гепатиту Е, SARS-CoV-19, хантавірус, цитомегаловірус, вірус Епштейн-Барра та деякі інші, виявляються при ГПН, викликаючи гломерулопатію або гломерулосклероз [19]. Віруси можуть спричинити гостру ниркову недостатність або безпосередньо через цитопатичний ефект, або опосередковано через системні та місцеві реакції імунної системи як уроджені, так і адаптивні [33]. Однак в основі численних клітинних механізмів лежить ОС як фактор, що викликає патогенність при вірусних інфекціях. Наприклад, «кисневий вибух» (компонент вродженого імунітету), що генерує АФК як захисний механізм, може призвести до посилення ОС, викликаючи ушкодження тканин. Підвищений продукції АФК сприяє також утворення моноцитами гемоксигенази-1 (НО-1), що діє як критичний протизапальний чинник у регуляції надмірного пошкодження клітин або тканин під час ОС і цитокінемії [19]. Вірусні

інфекції можуть модулювати внутрішньоклітинний метаболізм заліза, запускаючи реакцію Фентона і згодом виробляючи $\text{OH}^\bullet$ [34]. Крім того, вони також опосередковують накопичення Ca^{2+} у мітохондріальному матриксі, що призводить до утворення мтАФК та загибелі клітин [19]. Окиснення білка в ендоплазматичному ретикулумі теж викликає генерацію АФК, що спричинює ОС [35]. Важливим механізмом також є порушення функціонування компонентів антиоксидантної системи. Вірусні регуляторні білки, впливаючи на клітинну активність, сприяють пригніченню експресії первинних антиоксидантних ферментів, що призводить до порушення активності ферментативних (СОД, глутатіонпероксидаза, каталаза) і не ферментативних (каротиноїди, вітамін С, мінерали і кофактори) антиоксидантів, зниження їх вмісту [36]. Отже, наведені механізми підтверджують багатоглибшеву генерацію АФК при вірусному ГПН, засвідчуючи важливу роль ОС у його патогенезі, незалежно від того, який саме патоген став причиною виникнення ГПН.

Механізми розвитку гострого пошкодження нирок

Розуміння точних молекулярних механізмів, що лежать в основі ГПН, життєво важливе для визначення рівноваги між адаптацією нирок і порушенням їх функцій і, таким чином, для зниження прогресування захворювання [37]. Функціональні та структурні зміни мікроциркуляторного русла нирок є вагомими процесами, що сприяють патофізіології ГПН. Передбачається, що стійкий дефіцит ниркового кровотоку нерозривно пов'язаний із пошкодженням каналців, запаленням та судинними змінами [38].

Окисний стрес. Розглянувши причини ГПН, стає очевидним, що ОС є критичним фактором, який залучений у механізми розвитку ГПН різного генезу [38]. Цей стан виникає, коли антиоксидантні системи не здатні врівноважувати продукцію АФК. Ос-

танні є сімейством короткоживучих, високо-реактивних побічних продуктів метаболізму кисню, які включають супероксид-аніон (O_2^-), гідроксил-аніон (OH^-) та перекис водню (H_2O_2) [39, 40]. У клініці й на багатьох експериментальних моделях ниркової патології було показано підвищений вміст АФК, проте недостатньо інформації щодо їх «глибинних» джерел і сигнальних механізмів, що активуються і призводять до ушкодження нирок. Їх ретельне вивчення дасть змогу більш ефективно впливати на них на ранній стадії і, можливо, попереджувати або пригнічувати прогресування патологічного процесу [40]. Оскільки АФК можуть реагувати з ліпідами, білками та ДНК, їх традиційно вважали токсичними молекулами, що індують окисне пошкодження. Однак з часом було встановлено, що АФК також є важливими вторинними месенджерами клітинної сигналізації [39, 40]. Хоча їх накопичення призводить до розвитку запалення, загибелі клітин, пошкодження тканин і, зрештою, до прогресування захворювання, низькі концентрації АФК необхідні для сигналізації, пов'язаної з виживанням, проліферацією й ростом клітин, енергетичного метаболізму [39, 41, 42] та регуляції вазореактивності [42]. Таким чином, клітини підтримують сувору регуляцію концентрацій АФК, які необхідні для їх нормального функціонування, не спричиняючи клітинних ушкоджень та загибелі. Такий окисно-відновний гомеостаз досягається завдяки чіткому балансу між продукцією та елімінацією АФК [40].

При ГПН спостерігається багаторівнева генерація АФК, а інтенсивний ОС на системному та внутрішньонирковому рівнях може безпосередньо призводити до пошкодження ниркової паренхіми і посилювати порушення регуляції мікросудинного русла та функції в нирковій тканині за допомогою прямого зв'язку гіпоксії та генерації АФК [19]. ОС сприяє проліферації гладеньких м'язів судин, інфільтрації моноцитів/макрофагів, зміні судинного тону та активації матриксних

металопротеїназ [39]. У результаті виникає судинне ремоделювання та збільшується прегломерулярний опір – ключові механізми в патогенезі ниркових захворювань [39].

Джерела АФК у нирках. У продукцію АФК у нирках залучені численні внутрішньоклітинні механізми, включаючи кілька органел (мітохондрії, ендоплазматичний ретикулум – ЕР) [40] та пероксисоми [39, 40], а також ферментні системи (ксантиноксидаза, цитохром Р450, роз'єднана NOS, мітохондріальний дихальний ланцюг та родина NOX) [43] ліпоксигеназа, циклооксигеназа [39]. У фізіологічних умовах ксантиноксидаза продукує АФК у нирках за допомогою метаболізму пуринів. Цитохром Р450 ініціює вироблення АФК активацією NOX, викликаючи пошкодження ниркових клітин. Роз'єднана NOS сприяє утворенню АФК, що призводить до низького рівня біодоступності ендотеліального NO, внаслідок чого може виникнути дисфункція ендотеліальних судин [43]. Циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) здатна стимулювати продукцію АФК і згодом посилювати апоптоз в мезангіальних і проксимальних канальцевих клітинах. Пригнічення ЦОГ-2 нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) знижує загальну продукцію АФК у нирках гризунів на 25% [42].

Разом з мітохондріями NOX є основним джерелом АФК [39, 40, 42] та аномальної клітинної сигналізації [42]. Важливо, що вона продукує АФК не як побічний продукт. Ця спроможність генерувати супероксид та перекис водню є основною функцією цього ферментного комплексу [39, 43]. В нирках наявні всі компоненти, необхідні для функціонування NOX, включаючи наявність різних ізоформ – NOX1, NOX2, NOX4 і NOX5 [42]. Їх експресія відбувається в кірковій та мозковій речовині нирок, проксимальних та дистальних звитих канальцях, збіральних трубочках, щільній плямі, в ендотелії та гладком'язових клітинах судин. NOX4 вважають основною ізоформою в нирках [40, 42], яка має високу конститутивну активність [39].

Локалізована в плазматичній мембрані NOX генерує супероксид для окисно-відновної сигналізації, яка сприяє проліферації клітин і взаємодії з імунною системою, що включає керування фагоцитарним знищенням мікробної інвазії [42]. NOX бере участь у посиленні генерації АФК, індукованої ангіотензином II (АнгII). Крім того, активація NOX стимулюється при підвищенні вмісту АнгII і/або аденозину і може відігравати важливу роль у реакціях скорочення в ниркових артеріолах, індукованих АнгII. Останній є основним вазоконстриктором ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і виробляється перетворенням АнгI на АнгII під каталізуючою дією ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) [39]. Встановлено такий взаємозв'язок: АнгII ініціює збільшення АФК, надмірне утворення АФК впливає на продукцію АнгII. У деяких дослідженнях показано, що O_2^- підсилює, а H_2O_2 інгібує генерацію і вивільнення реніну і таким чином здійснюється регуляція системних і внутрішньониркових концентрацій АнгII [39]. АФК також беруть участь у вивільненні альдостерону, індукованого АнгII. Отже, активація системної і внутрішньониркової РААС збільшує АФК, і навпаки, за принципом зворотного зв'язку АФК впливає на активність РААС.

Мітохондрії та мітохондріальна дисфункція. Мітохондрії відіграють важливу роль як у фізіологічному функціонуванні, так і в патологічних процесах нирок [1]. Вони служать центральним вузлом у метаболізмі та сигналізації ниркових клітин [1, 44]. Ці органи є основною енергетичною фабрикою, генеруюючи АТФ, необхідний для підтримки енергоємних механізмів реабсорбції води та розчинених речовин через нефрон. Процес утворення АТФ відбувається під час аеробного дихання перенесенням електронів у ЕТЛ при окиснювальному фосфорилуванні [1, 5].

Оскільки нирки мають велику концентрацію мітохондрій і одержують близько 25% загального об'єму кровопостачання, вони надзвичайно сприйнятливі до пошкодження

ОС і подальшого розвитку ГПН [5, 19, 45]. Кількість мітохондрій у нирках варіюється залежно від типу клітин, що викликає різницю у продукції АФК у різних ниркових структурах [19]. Через високий вміст мітохондрій в епітеліальних клітинах ниркових каналців пошкодження цих клітин може призвести до змін у метаболізмі мітохондрій, продукції АФК, порушення гомеостазу кальцію та апоптозу. У сукупності мітохондріальні дефекти в ниркових каналцях сприяють атрофії епітелію, запаленню або загибелі клітин, посилюючи тим самим розвиток захворювань нирок [44]. Показано, що при гострій нирковій недостатності пошкодження мітохондрій передують іншим нирковим проявам, навіть підвищенню вмісту креатиніну в сироватці крові [5].

Накопичення надмірної кількості мтАФК здатне викликати значні зміни в мітохондріальній мембрані, що може призвести до постійного та інтенсивного стану мітохондріального ацидозу, який так само спричиняє приплив позаклітинних іонів кальцію (Ca^{2+}) в цитоплазму і, як наслідок, перевантаження її Ca^{2+} [47]. Останнє провокує низку шкідливих ефектів, включаючи виснаження АТФ, деградацію білків клітинної мембрани і фосфоліпідів, пошкодження мтДНК, підсилення ОС і, зрештою, повторне відкриття мтППП. Це може викликати зміни осмотичного тиску між внутрішньою та зовнішньою мембранами, що і призводить до подальшого пошкодження мітохондріальних структур та початку «зачарованого кола». Однак зниження продукції мтАФК та інгібування змін мітохондріальної проникності може допомогти зберегти цілісність мембрани і морфологію мітохондрій в цілому, а також зменшити ступінь ушкодження нирок [1].

Мітохондріальна дисфункція може бути як причиною ушкодження нирок, так і чинником, що здатний посилити його. Після пошкодження мітохондрій відбуваються не тільки морфологічні та функціональні зміни, але й саме нагромадження уражених мітохон-

дрій може призвести до патологічних змін, включаючи накопичення побічних продуктів АФК, зниження потенціалу мітохондріальної мембрани та транслокацію апоптотичних білків [48]. Дисфункція мітохондрій значно прискорює продукцію АФК, які порушуючи стабільність мтДНК, вивільняються разом з нею у вигляді молекулярних патернів, пов'язаних з пошкодженням (DAMP), у цитоплазму, де активують запальні відповіді [49]. Відносячись до основного типу DAMP, які викликають запалення нирок, мтАФК активують вроджені імунні реакції, діючи як ліганди для взаємодії з нуклеотидзв'язуючим доменом (NOD)-подібного рецептора білка 3 (NLRP3) інфламасоми або TLR. При цьому пригнічуються механізми, спрямовані на послаблення мітохондріального ОС, такі як сиртуїни SIRT1 та SIRT3, що призводить до посилення пошкодження [19].

Загальноновизнаним є твердження, що шкідливим є тільки надмірна продукція мтАФК. Проте сучасні дослідження стверджують, що як «занадто багато», так і «занадто мало» мтАФК може бути шкідливим для виживання клітин. Отже, нормальна функція клітин нирок залежить від «правильної» кількості АФК, оскільки дуже низькі концентрації мтАФК можуть поставити під загрозу кілька важливих сигнальних шляхів, а також погіршити функцію й знизити кількість та активність окисно-відновних білків. Таку подвійну роль мтАФК можна пояснити, якщо розглядати їх як стрес-індуковані сигнали виживання, які є метою активації компенсаторних механізмів при фізіологічних рівнях. З іншого боку, якщо вміст АФК перевищує граничне значення та зберігається протягом тривалого часу, то мтАФК сприяють подальшій дисфункції мітохондрій і пошкодженню клітин [40].

Отже, мітохондрії є не тільки основним джерелом клітинної енергії, а й головною мішенню АФК у клітинах. Таким чином, вони особливо вразливі до ушкоджень у стресових умовах. Пошкодження мітохондрій

призводить до надлишкової продукції АФК, що може безпосередньо викликати ураження клітин. Загибель епітеліальних клітин ниркових каналців, індукована дисфункцією мітохондрій, є одним з патогенезів ГПН. Різні механізми контролю якості мітохондрій діють на молекулярному або субклітинному рівні, щоб протидіяти стресу і зберегти цілісність і функції органел, включаючи антиоксидантний захист, контроль стану білків, відновлення мтДНК, мітохондріальну динаміку (злиття та поділ), мітофагію та мітохондріальний біогенез, що має вкрай важливе значення для підтримки клітинного гомеостазу [1].

Роль HMGB1 у патогенезі ГПН

Запалення відіграє вирішальну роль у розвитку і прогресуванні ГПН [50–52]. Дослідження показали, що мікробні агенти є одними з його найсильніших тригерів. Однак існує багато типів стимулів, включаючи травму, ішемію, стрес та фактори навколишнього середовища, які викликають так зване «стерильне запалення», тобто без участі патогенів. У будь-якому разі гостре пошкодження тканин викликає стрімке надходження нейтрофілів. За цим йде підвищена адгезія циркулюючих моноцитів для активації ендотеліальних поверхонь та їх подальша екстравазація в інтерстиціальні відсіки [52]. У цих тканинах макрофаги, які за нормальних умов існують у стані спокою, у невеликій кількості та мають низьку швидкість метаболізму [51], під впливом прозапальних факторів (інфекції, ендотоксини, гіпоксія тощо) [53] поляризуються у фенотип M1. Їх метаболізм активується, і вони продукують велику кількість цитокінів (ФНП- α , IL-6, iNOS) [53], хемокінів, АФК та інших прозапальних медіаторів [52]. Вважають, що поляризація макрофагів M1 та опосередковані ними запальні реакції є основними факторами, що викликають ушкодження клітин [51]. Більше того, ФНП- α , що вивільняється M1, може додатково стимулювати імуніцити та посилювати запалення, що породжує «зачароване коло». Тому контроль

за вивільненням ФНП- α макрофагами М1 є одним із шляхів попередження або ж послаблення ушкодження клітин.

Активну роль у розвитку і підтриманні запалення відіграють DAMP, такі як група білків високої мобільності (HMGB1, або амфотерин), АТФ, сечова кислота або гіпометильована ДНК. Це ендогенні молекули, які експонуються на плазматичній мембрані стресованих клітин або активно секретуються ними. Вони також можуть пасивно вивільнятися в позаклітинне середовище після руйнування їх плазматичної мембрани [52]. Численні дослідження підтверджують участь HMGB1 у патогенезі ниркових захворювань [15, 26, 54]. Його експресія може бути виявлена в сечі, крові та ниркових тканинах, включаючи епітелій ниркових каналців, макрофаги, ендотеліальні та гломерулярні клітини [54].

Пошкодження та загибель каналцевого епітелію є ключовими факторами при ГПН, які призводять до ураження каналців, розвитку запалення і судинної дисфункції через збільшення проникності судин [52]. Загибель каналцевих клітин ініціює викид HMGB1 у кровообіг, який так само може посилювати запалення. Цей ланцюг подій називається некрозапаленням і викликає низхідний каскад після первинного ушкодження та бере участь у нирковій недостатності з інфільтрацією імунних клітин [55]. Важливо, що при гострому каналцевому некрозі спостерігається великий вміст внутрішньоклітинного НАДФН, що може пояснити ланцюгову реакцію, при якій некроз поширюється від клітини до клітини [52].

Амфотерин являє собою прозапальний цитокін, який за нормальних умов локалізований у середині ядра [15, 56, 57]. HMGB1 може активно вивільнятися в цитоплазму і позаклітинний простір у відповідь на стерильне запалення та інфекцію, коли рецептори клітинної мембрани взаємодіють з молекулярними патернами, асоційованими з патогенами (PAMP), і запальними медіато-

рами – ФНП- α , ІЛ-1 та інтерферон- γ [15, 58]. HMGB1 також може пасивно виділятися з некротичних або апоптотичних клітин [15, 56]. Отже, немодифікований HMGB1 є загальним станом для його розташування в ядрі [54], у той час як посттрансляційні модифікації HMGB1, включаючи ацетилювання, фосфорилювання, метилювання та окиснення [54], впливають на зв'язування білка з хроматином і перенаправляють його в цитоплазму. При дослідженні ядерно-цитоплазматичної транслокації HMGB1 при ГПН було показано, що пригнічення переміщення амфотерину призводило до послаблення запальної реакції. Такі дані отримані при використанні ксенону [59], ресвератролу [19], гліцирризинової кислоти [15, 26], екстракту проантоціанідинів виноградної кісточок (GSPE) [60] та мелатоніну [61].

Потрапивши у позаклітинний простір, HMGB1 зв'язується з рецепторами клітинної поверхні TLR4 або кінцевих продуктів глікування (RAGE) [15, 56, 57] і стимулює імунокомпетентні клітини до продукції прозапальних цитокінів, таких як ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-8 [15, 56]. Як пізній медіатор запалення HMGB1 реагує на ФНП- α , що секретується на ранніх етапах розвитку запального процесу, тим самим підтримуючи і пролонгуючи його [51].

Прийнято вважати, що внаслідок апоптозу зазвичай вивільняється дуже мало DAMP. Більш того, поглинання апоптотичних залишків фагоцитарними клітинами, як правило, запускає протизапальний фенотип [62]. Однак за деяких обставин апоптотичні клітини можуть посилювати запальну реакцію та бути відповідальними за подальше ушкодження [52]. Очищення від апоптотичних залишків має вирішальне значення для відновлення нирок; зазвичай воно забезпечується моноцитами та макрофагами у процесі ефероцитозу [62]. Відсутність останнього пов'язана з порушенням відновлення та фіброзом нирок [63]. Гістологічні дослідження виявили наявність незначного апоптозу каналцевих

клітин при СГПН [52]. Проте в експериментальній моделі *in vitro* з використанням каналцевих епітеліальних клітин людини без гіперперфузії або гіпоксії було показано, що застосування плазми, зібраної у пацієнтів з важким сепсисом або септичним шоком, викликало апоптоз і функціональні зміни в каналцевих клітинах і подоцитах [52]. Ці дані дають підставу припускати, що в механізми, які запускають апоптоз за умов СГПН, задіяні розчинні за своєю природою фактори [52]. Крім апоптозу, до порушення цілісності мембрани призводить регульований некроз. Найважливіша різниця між ним і апоптозом, імовірно, полягає у вивільненні DAMP, що стимулює імунітет, процес, який відсутній при апоптозі [64]. Тривалий час вважалося, що HMGB1 під час апоптозу утримується всередині ядра, але згодом було показано, що окиснений HMGB1 легко вивільняється з апоптотичних клітин і запускає толерантність. Крім того, макрофаги можуть активно вивільняти HMGB1 після фагоцитозу апоптотичних залишків [52], кидаючи виклик концепції апоптозу як «тихої смерті».

Оскільки позаклітинний HMGB1 був ідентифікований як пізній прозапальний медіатор під час сепсису [54], деякі дослідження були зосереджені на модуляції його сигналу для зменшення запалення, пов'язаного з цією патологією. Показано, що HMGB1 виявлявся вже через 8 год після початку захворювання, при цьому пік спостерігався між 16-ю і 32-ю годинами [52]. У моделі сепсису, створеної перев'язкою й пункцією сліпої кишки, миші, які отримували антитіла проти HMGB1, мали значно нижчу смертність [65]. Також дані цього дослідження продемонстрували, що пізнє введення антитіл проти HMGB1 полегшувало стан тварин із клінічними ознаками шоку, що робить таку стратегію перспективною при лікуванні сепсису у людей. Іншими авторами на моделях тварин з сепсисом підтверджено, що терапевтичне втручання, спрямоване на боротьбу із запаленням, викликаним HMGB1, може поліпшити їх виживання [66, 67]. Од-

нак відсутні дослідження, які б розглядали використання такого підходу для зменшення запалення нирок та частоти ГПН при сепсисі. Незважаючи на те, що анти-HMGB1-терапія виявилася успішною при різних клінічних станах, переведення цих перспективних результатів в клінічну галузь поки не здійснено.

HMGB1 широко досліджувався при ІР-ГПН. Однак його основна патогенетична роль при цьому все ще залишається спірною. Хоча більшість з них засвідчили важливість шляху HMGB1-TLR4 при даній патології. Оскільки активація амфотерином TLR4 прискорювала пошкодження нирок. А введення антитіл проти HMGB1 викликало зниження інфільтрації запальних клітин, каналцевого апоптозу і, таким чином, послаблювало ІР-ГПН [54].

Окрему увагу слід також звернути на участь амфотерину у патогенезі нефролітіазу. Поширеність сечокам'яної хвороби зростає у всьому світі, особливо серед жінок та з віком. Існує багато типів каменів, включаючи фосфат кальцію, цистин, струвіт та оксалат кальцію [68]. Останній є найчастішим компонентом (близько 86%) каменів [68, 69]. Згідно з сучасними даними запальні реакції беруть участь у розвитку нефролітіазу [69, 70]. Встановлено, що під час утворення каменів клітини ниркового епітелію піддаються впливу великої кількості кальцію, оксалатів та/або фосфатів кальцію, що призводить до продукції надлишкових АФК, викликаючи пошкодження та запалення. Імунні клітини інфільтрують нирковий інтерстицій навколо відкладень кристалів. При цьому у тканинах та сечі пацієнтів з каменням виявляються основні маркери ОС та запалення [70]. Це підтверджується і експериментальними даними на моделі нефролітіазу, індукованого оксалатами кальцію у щурів [71]. Показано, що використання антиоксидантів у тварин зменшує пошкодження, індуковане кристалами [72–74].

Вміст HMGB1 та моноцитарного хемотаксичного білка-1 (MCP-1) у сечі був вищим у пацієнтів з кальцієвим нефролітіазом [70].

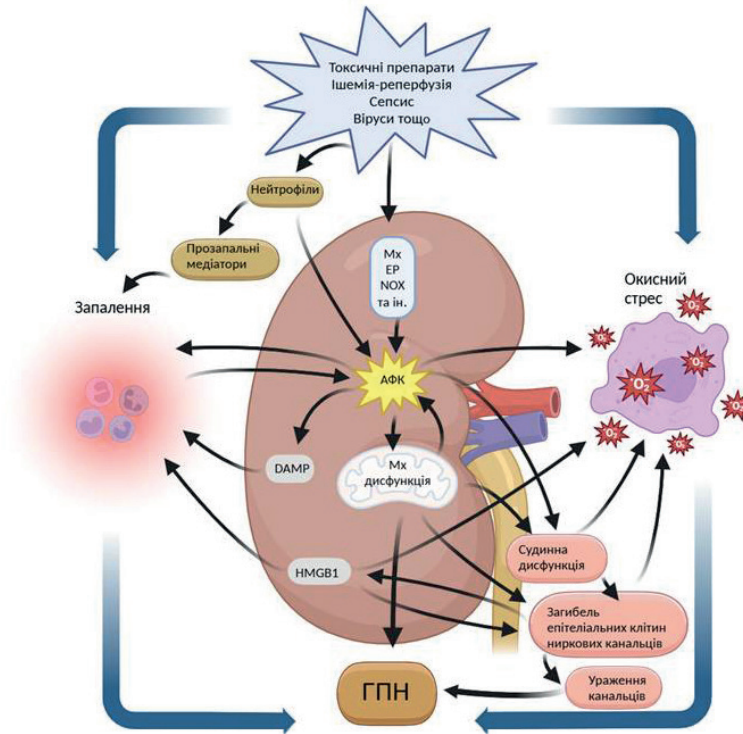
Високі концентрації HMGB1 можуть бути наслідком окисного пошкодження або некрозу епітеліальних клітин ниркових каналців, спричинених гіперкальціурією, гіпероксалурією, наявністю оксалатів та/або фосфатів кальцію [70]. Крім того, підвищений вміст MCP-1 у нирках та сечі може також сприяти продукції HMGB1 у пацієнтів з камінням [70]. Нещодавні експериментальні дослідження на моделі нефрокальцинозу у мишей показали, що при підвищеній експресії HMGB1 у нирковій тканині введення нейтралізованих антитіл зменшувало пошкодження нирок та інгібувало відкладення кристалів оксалату кальцію [75]. HMGB1 та MCP-1 інтенсивно експресуються в клітинах проксимальних та дистальних звивистих каналців, тонкому сегменті петлі Генле та епітелії збіральних трубочок, але не в нирковому інтерстиції [70]. Помічено, що активація NF-κB АФК впливає на регуляцію гена MCP-1. Його експресія збільшилася після стимуляції NF-κB гіпероксалурією у щурів [69]. Водночас HMGB1 може регулювати продукцію MCP-1 через активацію NF-κB [70]. Запалення в нирковій тканині, опосередковане запуском сигналізації HMGB1/ TLR4/NF-κB, сприяє гострому та хронічному оксалозу у тварин та індукує некроптоз епітелію каналців. Також цей шлях задіяний у патогенез нефрокальцинозу [75]. Пригнічення експресії HMGB1, TLR4 й NF-κB послаблювало ОС, індукований відкладенням оксалатів кальцію, і, відповідно, зменшувало пошкодження епітелію каналців у експериментальних тварин [75].

Таким чином, HMGB1 викликає запалення і відіграє важливу патологічну роль у багатьох захворюваннях нирок. Механізми, за допомогою яких вивільняється HMGB1, та сигнальні шляхи, які він активує, вимагають подальшого вивчення. Наявні експериментальні дані свідчать про те, що модуляція сигналізації, опосередкованої HMGB1, може бути новою стратегією лікування захворювань нирок.

ВИСНОВОК

Отже, ГПН є багатофакторним клінічним захворюванням, яке має множинне походження і являє собою серйозну загрозу для здоров'я людини. Механізми його розвитку надзвичайно складні та недостатньо вивчені. Але встановлено, що запалення і ОС є загальними неодмінними ознаками ГПН будь-якого генезу. Підсумовуючи проаналізовані літературні дані, можна описати розвиток ГПН (рисунок).

Пошкодження тканини нирок викликає стрімку активацію імуніцитів та експресію ними прозапальних медіаторів. Участь останніх формує складну запальну мережу, яка сприяє розвитку ОС та ушкодженню каналцевого епітелію. Основні експериментально досліджені механізми ОС характеризуються генерацією АФК (яка значно підсилюється мітохондріальною дисфункцією), виснаженням NO, вивільненням DAMP та активацією TLR, а також аутофагією та мікросудинними функціональними розладами. Ці процеси переважають над ендогенними антиоксидантними та регуляторними механізмами, що спричинює некротичну та апоптотичну загибель клітин ниркового епітелію. Виділення DAMP, зокрема HMGB1, некротичними клітинами так само сприяє запаленню залученням у перитубулярний інтерстицій лейкоцитів, які продукують цитокіни. Останні ініціюють некроптоз, що призводить до некрозу каналців і ниркової дисфункції. Таким чином, запускаються реакції самопідсилення некрозапалення. HMGB1 є одним із важливих учасників у патогенезі ГПН, який підтримує та підсилює запалення, сприяє розвитку ОС та активації клітинної загибелі. Незважаючи на те, що кількість досліджень, присвячених вивченню амфотерину щороку збільшується, актуальність цієї проблеми не втрачається. Подальші дослідження ролі ядерно-цитоплазматичної транслокації HMGB1, впливу інгібіторів амфотерину на зміни показників імуніологічного статусу та стан антиоксидантної системи і клітинну загибель за умов ГПН,



Схематична діаграма патогенезу гострого пошкодження нирок (ГПН). Мх – мітохондрії; ЕР – ендоплазматичний ретикулум; NOX – НАДФН-оксидази; DAMP – молекулярні патерни, пов'язані з пошкодженням; HMGB1 – група білків високої мобільності

можуть бути перспективними для отримання нових даних щодо конкретних молекулярно-клітинних механізмів участі HMGB1 в ушкодженні клітин і тканин нирок за умов даної патології. Це допоможе створити підґрунтя для розробки відповідних шляхів корекції та нових профілактичних та лікувальних впливів в комплексі з антиоксидантною терапією з метою послаблення запальної реакції та окисного стресу й полегшення стану хворих при ГПН.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

О.А. Kondratska¹, V.M. Antonuyk¹, B.V. Dzhuran²

CURRENT STATUS OF ACUTE KIDNEY INJURY: ETIOLOGY, MECHANISMS AND TREATMENT PROSPECTS

¹Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv;

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; e-mail: elena-shepel@ukr.net

Acute kidney injury (AKI) is a common clinical syndrome characterized by damage to the kidney structure and rapid impairment of renal function, which leads to the inability to maintain fluid-electrolyte and acid-base homeostasis. AKI is recognized as a growing public health problem due to its complex pathophysiology and limited treatment efficacy, leading to an increase in morbidity. This review describes the key causes of AKI, analyzes the cellular and molecular mechanisms involved in the pathogenesis of this disease, with particular attention paid to oxidative stress and the role of amphotericin. The need to search for new therapeutic targets, pharmacological methods, and develop correction methods that would contribute to the attenuation of inflammation in AKI is substantiated.

Key words: acute kidney injury; inflammation; oxidative stress; mitochondrial dysfunction; amphotericin.

REFERENCES

1. Yao C, Li Z, Sun K, Zhang Y, Shou S, Jin H. Mitochondrial dysfunction in acute kidney injury. *Ren Fail.* 2024;46(2):2393262. doi: 10.1080/0886022X.2024.2393262.
2. Yang Y, Song M, Liu Y, Liu H, Sun L, Peng Y, Liu F, Venkatachalam MA, Dong Z. Renoprotective approaches and strategies in acute kidney injury. *Pharmacol Ther.* 2016;163:58-73. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.03.015.
3. Sharifi MR, Hakimi Z, Ghalibaf MHE, Fazeli E, Behshti F, Marefati N, Hosseini M. Acetyl-11-keto- β -boswellic acid and incensole acetate attenuate lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by inhibiting inflammation and oxidative stress. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2023;34(Suppl 1):S142-S52. doi: 10.4103/sjkd.sjkd_41_22.
4. Hua H, Ge X, Wu M, Zhu C, Chen L, Yang G, Zhang Y, Huang S, Zhang A, Jia Z. Rotenone protects against acetaminophen-induced kidney injury by attenuating oxidative stress and inflammation. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(4):1297-309. doi: 10.1159/000492589.
5. Pavlakou P, Liakopoulos V, Eleftheriadis T, Mitsis M, Dounousi E. Oxidative stress and acute kidney injury in critical illness: pathophysiologic mechanisms-biomarkers-interventions, and future perspectives. *Oxid Med Cell Long.* 2017;2017:6193694. doi: 10.1155/2017/6193694.
6. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta.* 2015;438:350-7. doi: 10.1016/j.cca.2014.08.039.
7. Zang D, Li W, Cheng F, Zhang X, Rao T, Yu W, Wei J, Song Y, Jiang W. Accuracy and sensitivity of high mobility group box 1 (HMGB1) in diagnosis of acute kidney injury caused by sepsis and relevance to prognosis. *Clin Chim Acta.* 2022;535:61-7. doi: 10.1016/j.cca.2022.07.015.
8. Yoon SY, Kim JS, Jeong KH, Kim SK. Acute kidney injury: biomarker-guided diagnosis and management. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(3):340. doi: 10.3390/medicina58030340.
9. Jha AK, Gairola S, Kundu S, Doye P, Syed AM, Ram C, Murty US, Naidu VGM, Sahu BD. Toll-like receptor 4: An attractive therapeutic target for acute kidney injury. *Life Sci.* 2021;271:119155. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119155.
10. Nesovic Ostojic J, Kovacevic S, Ivanov M, Brkic P, Zivotic M, Mihailovic-Stanojevic N, Karanovic D, Vajic UJ, Jeremic R, Jovovic D, Miloradovic Z. Hyperbaric oxygen reduces oxidative stress impairment and DNA damage and simultaneously increases HIF-1 α in ischemia-reperfusion acute kidney injury. *Int J Mol Sci.* 2024;25(7):3870. doi: 10.3390/ijms25073870.
11. Yeh TH, Tu KC, Wang HY, Chen JY. From acute to chronic: unraveling the pathophysiological mechanisms of the progression from acute kidney injury to acute kidney disease to chronic kidney disease. *Int J Mol Sci.* 2024;25(3):1755. doi: 10.3390/ijms25031755.
12. Wang Z, Wu J, Hu Z, Luo C, Wang P, Zhang Y, Li H. Dexmedetomidine alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury by inhibiting p75NTR-mediated oxidative stress and apoptosis. *Oxid Med Cell Long.* 2020;2020:5454210. doi: 10.1155/2020/5454210.
13. Laorodphun P, Cherngwell R, Panya A, Arjijarn P. Curcumin protects rats against gentamicin-induced nephrotoxicity by amelioration of oxidative stress, endoplasmic reticulum stress and apoptosis. *Pharm Biol.* 2022;60(1):491-500. doi: 10.1080/13880209.2022.2037663.
14. Ding C, Ding X, Zheng J, Wang B, Li Y, Xiang H, Dou M, Qiao Y, Tian P, Xue W. miR-182-5p and miR-378a-3p regulate ferroptosis in I/R-induced renal injury. *Cell Death Dis.* 2020;11(10):929. doi: 10.1038/s41419-020-03135-z.
15. Oh H, Choi A, Seo N, Lim JS, You JS, Chung YE. Protective effect of glycyrrhizin, a direct HMGB1 inhibitor, on post-contrast acute kidney injury. *Sci Rep.* 2021;11(1):15625. doi: 10.1038/s41598-021-94928-5.
16. Hosohata K. Role of oxidative stress in drug-induced kidney injury. *Int J Mol Sci.* 2016;17(11):1826. doi: 10.3390/ijms17111826.
17. Blanco VE, Hernandorena CV, Scibona P, Belloso W, Musso CG. Acute kidney injury pharmacokinetic changes and its impact on drug prescription. *Healthcare (Basel).* 2019;7(1):10. doi: 10.3390/healthcare7010010.
18. Kim H, Jo SK, Ahn SY, Kwon YJ, Lee H, Oh J, Chin HJ, Lim K, Lee J, Yang J, Kim MG, Cho WY, Oh SW. Long-term renal outcome of biopsy-proven acute tubular necrosis and acute interstitial nephritis. *J Korean Med Sci.* 2020;35(26):e206. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e206.
19. Rashid H, Jali A, Akhter MS, Abdi SAH. Molecular mechanisms of oxidative stress in acute kidney injury: targeting the loci by resveratrol. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):3. doi: 10.3390/ijms25010003.
20. Wang X, Chen L, Su T. Evaluating renal microcirculation in patients with acute kidney injury by contrast-enhanced ultrasonography: a protocol for an observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):392. doi: 10.1186/s12882-022-03021-0.
21. Zhang X, Agborbesong E, Li X. The role of mitochondria in acute kidney injury and chronic kidney disease and its therapeutic potential. *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):11253. doi: 10.3390/ijms22011253.
22. Billingham LK, Stoolman JS, Vasan K, Rodriguez AE, Poor TA, Szibor M, Jacobs HT, Reczek CR, Rashidi A, Zhang P, Miska J, Chandel NS. Mitochondrial electron transport chain is necessary for NLRP3 inflammasome activation. *Nat Immunol.* 2022;23(5):692-704. doi: 10.1038/s41590-022-01185-3.
23. Younis NS. Myrrh essential oil mitigates renal ischemia/reperfusion-induced injury. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(2):1183-96. doi: 10.3390/cimb45020078.
24. Raup-Konsavage WM, Wang Y, Wang WW, Feliers D, Ruan H, Reeves WB. Neutrophil peptidyl arginine deiminase-4 has a pivotal role in ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury. *Kidney Int.* 2018;93(2):365-74. doi: 10.1016/j.kint.2017.08.014.
25. Pavlovich SI, Grushka NG, Kondratska OA, Krasutska

- NO, Antonuyk VM, Meshko VV, Yanchiy RI. Histological changes in immunocompetent organs, liver, and lungs during experimental endotoxemia induced by lipopolysaccharide. *Fiziol Zh.* 2024; 70(5): 66-71. doi: 10.15407/fz70.05.066 [Ukrainian].
26. Zhao H, Liu Z, Shen H, Jin S, Zhang S. Glycyrrhizic acid pretreatment prevents sepsis-induced acute kidney injury via suppressing inflammation, apoptosis and oxidative stress. *Eur J Pharmacol.* 2016;781:92-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.04.006.
27. Antoniyuk V, Pavlovych S, Dzhuran B, Kondratska O, Yanchii R. Histopathological alterations in kidney tissue following experimental endotoxemia in a murine model. *Ukr J Nephrol Dialys.* 2025;1(85):49-54. doi: 10.31450/ukrjnd.1(85).2025.07.
28. Herb M, Schramm M. Functions of ROS in macrophages and antimicrobial immunity. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(2):313. doi: 10.3390/antiox10020313.
29. Hawkins CL, Davies MJ. Role of myeloperoxidase and oxidant formation in the extracellular environment in inflammation-induced tissue damage. *Free Radic Biol Med.* 2021;172:633-51. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.007.
30. Naish E, Wood AJ, Stewart AP, Routledge M, Morris AC, Chilvers ER, Lodge KM. The formation and function of the neutrophil phagosome. *Immunol Rev.* 2023;314(1):158-80. doi: 10.1111/imr.13173.
31. Rawat K, Shrivastava A. Neutrophils as emerging protagonists and targets in chronic inflammatory diseases. *Inflamm Res.* 2022;71(12):1477-88. doi: 10.1007/s00011-022-01627-6.
32. Wang P, Ouyang J, Jia Z, Zhang A, Yang Y. Roles of DNA damage in renal tubular epithelial cells injury. *Front Physiol.* 2023;14:1162546. doi: 10.3389/fphys.2023.1162546.
33. Wang M, Xiong H, Chen H, Li Q, Ruan XZ. Renal injury by SARS-CoV-2 infection: A systematic review. *Kidney Dis (Basel).* 2021;7(2):100-10. doi: 10.1159/000512683.
34. Kupin WL. Viral-associated GN: Hepatitis B and other viral infections. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(9):1529-33. doi: 10.2215/CJN.09180816.
35. Foo J, Bellot G, Pervaiz S, Alonso S. Mitochondria-mediated oxidative stress during viral infection. *Trends Microbiol.* 2022;30(7):679-92. doi: 10.1016/j.tim.2021.12.011.
36. Sassano ML, van Vliet AR, Agostinis P. Mitochondria-associated membranes as networking platforms and regulators of cancer cell fate. *Front Oncol.* 2017;7:174. doi: 10.3389/fonc.2017.00174.
37. Hejazian SM, Hosseiniyan Khatibi SM, Barzegari A, Pavon-Djavid G, Razi Soofiyani S, Hassannejhad S, Ahmadian E, Ardalan M, Zununi Vahed S. Nrf-2 as a therapeutic target in acute kidney injury. *Life Sci.* 2021;264:118581. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118581.
38. Palipoch S. A review of oxidative stress in acute kidney injury: protective role of medicinal plants-derived antioxidants. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2013;10(4):88-93. doi: 10.4314/ajtcam.v10i4.15.
39. Xu N, Jiang S, Persson PB, Persson EAG, Lai EY, Patzak A. Reactive oxygen species in renal vascular function. *Acta Physiol (Oxf).* 2020;229(4):e13477. doi: 10.1111/apha.13477.
40. Irazabal MV, Torres VE. Reactive oxygen species and redox signaling in chronic kidney disease. *Cells.* 2020;9(6):1342. doi: 10.3390/cells9061342.
41. Holmström KM, Finkel T. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(6):411-21. doi: 10.1038/nrm3801.
42. Ratliff BB, Abdulmahdi W, Pawar R, Wolin MS. Oxidant mechanisms in renal injury and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2016;25(3):119-46. doi: 10.1089/ars.2016.6665.
43. Jha JC, Banal C, Chow BS, Cooper ME, Jandeleit-Dahm K. Diabetes and kidney disease: role of oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 2016;25(12):657-84. doi: 10.1089/ars.2016.6664.
44. Doke T, Susztak K. The multifaceted role of kidney tubule mitochondrial dysfunction in kidney disease development. *Trends Cell Biol.* 2022;32(10):841-53. doi: 10.1016/j.tcb.2022.03.012.
45. Lee H, Jose PA. Coordinated contribution of NADPH oxidase- and mitochondria-derived reactive oxygen species in metabolic syndrome and its implication in renal dysfunction. *Front Pharmacol.* 2021;12:670076. doi: 10.3389/fphar.2021.670076.
46. Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Aparicio-Trejo OE, Pedraza-Chaverri J. Mitochondrial redox signaling and oxidative stress in kidney diseases. *Biomolecules.* 2021;11(8):1144. doi: 10.3390/biom11081144.
47. Qi H, Xu G, Peng XL, Li X, Shuai J, Xu R. Roles of four feedback loops in mitochondrial permeability transition pore opening induced by Ca²⁺ and reactive oxygen species. *Phys Rev E.* 2020;102(6-1):062422. doi: 10.1103/PhysRevE.102.062422.
48. Liu P, Chen Y, Xiao J, Zhu W, Yan X, Chen M. Protective effect of natural products in the metabolic-associated kidney diseases via regulating mitochondrial dysfunction. *Front Pharmacol.* 2023;13:1093397. doi: 10.3389/fphar.2022.1093397.
49. Zhao M, Wang Y, Li L, Liu S, Wang C, Yuan Y, Yang G, Chen Y, Cheng J, Lu Y, Liu J. Mitochondrial ROS promote mitochondrial dysfunction and inflammation in ischemic acute kidney injury by disrupting TFAM-mediated mtDNA maintenance. *Theranostics.* 2021;11(4):1845-63. doi: 10.7150/thno.50905.
50. Liu T, Zhao H, Wang Y, Qu P, Wang Y, Wu X, Zhao T, Yang L, Mao H, Peng L, Zhan Y, Li P. Serum high mobility group box 1 as a potential biomarker for the progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Front Immunol.* 2024;15:1334109. doi: 10.3389/fimmu.2024.1334109.
51. Wang Y, Zhang H, Chen Q, Jiao F, Shi C, Pei M, Lv J, Zhang H, Wang L, Gong Z. TNF- α /HMGB1 inflammation signalling pathway regulates pyroptosis during liver failure and acute kidney injury. *Cell Prolif.* 2020;53(6):e12829. doi: 10.1111/cpr.12829.
52. Ludes PO, de Roquetaillade C, Chousterman BG, Pottecher J, Mebazaa A. Role of damage-associated molecular patterns in septic acute kidney injury, from injury to

- recovery. *Front Immunol.* 2021;12:606622. doi: 10.3389/fimmu.2021.606622.
53. Gan ZS, Wang QQ, Li JH, Wang XL, Wang YZ, Du HH. Iron reduces M1 macrophage polarization in RAW264.7 macrophages associated with inhibition of STAT1. *Mediat Inflamm.* 2017;2017:8570818. doi: 10.1155/2017/8570818.
54. Zhao Z, Hu Z, Zeng R, Yao Y. HMGB1 in kidney diseases. *Life Sci.* 2020;259:118203. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118203.
55. Tonnu W, Gembardt F, Latk M, Parmentier S, Hugo C, Bornstein SR, Linkermann A. The clinical relevance of necroinflammation-highlighting the importance of acute kidney injury and the adrenal glands. *Cell Death Differ.* 2019;26(1):68-82. doi: 10.1038/s41418-018-0193-5.
56. Matsuura R, Komaru Y, Miyamoto Y, Yoshida T, Yoshimoto K, Yamashita T, Hamasaki Y, Noiri E, Nangaku M, Doi K. HMGB1 is a prognostic factor for mortality in acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Blood Purif.* 2023;52(7-8):660-7. doi: 10.1159/000530774.
57. Kondratska OA, Grushka NG, Meshko VV, Pavlovych SI, Yanchii RI. Multifunctional activity of nuclear protein amphoterin and its role in endotoxemia. *Fiziol Zh.* 2023; 69(6):120-32. doi: 10.15407/fz69.06.120. [Ukrainian].
58. Mo C, Huang Q, Li L, Long Y, Shi Y, Lu Z, Wu N, Li Q, Zeng H, Li G, Qiu L, Gui C, Ji Q. High-mobility group box 1 and its related receptors: potential therapeutic targets for contrast-induced acute kidney injury. *Int Urol Nephrol.* 2024;56(7):2291-9. doi: 10.1007/s11255-024-03981-2.
59. Ruan Y, Wang L, Zhao Y, Yao Y, Chen S, Li J, Guo H, Ming C, Chen S, Gong F, Chen G. Carbon monoxide potently prevents ischemia-induced high-mobility group box 1 translocation and release and protects against lethal renal ischemia-reperfusion injury. *Kidney Int.* 2014;86(3):525-37. doi: 10.1038/ki.2014.80.
60. Zhan J, Wang K, Zhang C, Zhang C, Li Y, Zhang Y, Chang X, Zhou Q, Yao Y, Liu Y, Xu G. GSPE inhibits HMGB1 release, attenuating renal IR-induced acute renal injury and chronic renal fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10):1647. doi: 10.3390/ijms17101647.
61. Zhu F, Chong Lee Shin OL, Xu H, Zhao Z, Pei G, Hu Z, Yang J, Guo Y et al. Melatonin promoted renal regeneration in folic acid-induced acute kidney injury via inhibiting nucleocytoplasmic translocation of HMGB1 in tubular epithelial cells. *Am J Transl Res.* 2017;9(4):1694-707.
62. Zhang S, Weinberg S, DeBerge M, Gainullina A, Schipma M, Kinchen JM, Ben-Sahra I, Gius DR, Yvan-Charvet L, Chandel NS, Schumacker PT. Efferocytosis fuels requirements of fatty acid oxidation and the electron transport chain to polarize macrophages for tissue repair. *Cell Metab.* 2019;29(2):443-56.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2018.12.004.
63. Morioka S, Maueröder C, Ravichandran KS. Living on the edge: Efferocytosis at the interface of homeostasis and pathology. *Immunity.* 2019;50(5):1149-62. doi: 10.1016/j.immuni.2019.04.018.
64. Sarhan M, von Mässenhausen A, Hugo C, Oberbauer R, Linkermann A. Immunological consequences of kidney cell death. *Cell Death Dis.* 2018;9(2):114. doi: 10.1038/s41419-017-0057-9.
65. Stevens NE, Chapman MJ, Fraser CK, Kuchel TR, Hayball JD, Diener KR. Therapeutic targeting of HMGB1 during experimental sepsis modulates the inflammatory cytokine profile to one associated with improved clinical outcomes. *Sci Rep.* 2017;7(1):5850. doi: 10.1038/s41598-017-06205-z.
66. Yang H, Wang H, Ju Z, Ragab AA, Lundbäck P, Long W, Valdes-Ferrer SI et al. MD-2 is required for disulfide HMGB1-dependent TLR4 signaling. *J Exp Med.* 2015;212(1):5-14. doi: 10.1084/jem.20141318.
67. Valdés-Ferrer SI, Papoin J, Dancho ME, Olofsson PS, Li J, Lipton JM, et al. HMGB1 Mediates anemia of inflammation in murine sepsis survivors. *Mol Med.* 2016;21(1):951-8. doi: 10.2119/molmed.2015.00243.
68. Coe FL, Worcester EM, Evan AP. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(9):519-33. doi: 10.1038/nrneph.2016.101.
69. Liu Y, Sun Y, Kang J, He Z, Liu Q, Wu J, Li D, Wang X, Tao Z, Guan X, She W, Xu H, Deng Y. Role of ROS-Induced NLRP3 Inflammasome activation in the formation of calcium oxalate nephrolithiasis. *Front Immunol.* 2022;13:818625. doi: 10.3389/fimmu.2022.818625.
70. Wang Y, Sun C, Li C, Deng Y, Zeng G, Tao Z, Wang X, Guan X, Zhao Y. Urinary MCP-1, HMGB1 increased in calcium nephrolithiasis patients and the influence of hypercalciuria on the production of the two cytokines. *Urolithiasis.* 2017;45(2):159-75. doi: 10.1007/s00240-016-0902-9.
71. Joshi S, Wang W, Khan SR. Transcriptional study of hyperoxaluria and calcium oxalate nephrolithiasis in male rats: Inflammatory changes are mainly associated with crystal deposition. *PLoS One.* 2017;12(11):e0185009. doi: 10.1371/journal.pone.0185009.
72. Khan SR. Reactive oxygen species, inflammation and calcium oxalate nephrolithiasis. *Transl Androl Urol.* 2014;3(3):256-76. doi: 10.3978/j.issn.2223-4683.2014.06.04.
73. Macarini AF, Mariano LNB, Zanovello M, da Silva RCV, Corrêa R, de Souza P. Protective role of rosmarinic acid in experimental urolithiasis: Understanding its impact on renal parameters. *Pharmaceuticals (Basel).* 2024;17(6):702. doi: 10.3390/ph17060702.
74. Khan A, Bashir S, Khan SR. Antirolithic effects of medicinal plants: results of *in vivo* studies in rat models of calcium oxalate nephrolithiasis-a systematic review. *Urolithiasis.* 2021;49(2):95-122. doi: 10.1007/s00240-020-01236-0.
75. Liu H, Ye T, Yang X, Liu J, Jiang K, Lu H, Xia D, Peng E, Chen Z, Sun F, Tang K, Ye Z. H19 promote calcium oxalate nephrocalcinosis-induced renal tubular epithelial cell injury via a ceRNA pathway. *EBioMedicine.* 2019;50:366-78. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.10.059.

Матеріал надійшов
до редакції 19.02.2025