

## **ВЛИЯНИЕ ПЕРОКСИРЕДОКСИНА 6 НА НЕФРОНЫ В РАННИЙ РЕПЕРФУЗИОННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ИШЕМИИ У КРЫС<sup>1</sup>**

А.Е. Гордеева\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7421-9406>

Э.А. Курганова\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4466-8750>

В.И. Новоселов\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8485-5481>

\*Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук  
(Московская обл., г. Пушкино)

\*\*Пушкинский государственный естественно-научный институт  
(Московская обл., г. Пушкино)

Реперфузионное поражение нефронов почки стремительно развивается после купирования ишемии. Запуск каскада патологических процессов происходит именно с началом реперфузии, что обуславливает необходимость проведения мероприятий по протекции органа уже в этот период. **Цель** работы – исследование влияния экзогенного пероксиредоксина 6 на морфофункциональное состояние нефронов почки в начальный реперфузионный период после ишемии. **Материалы и методы.** Правую почку крыс подвергали 45-минутной ишемии с предварительной левосторонней нефрэктомией и исследовали через 2, 5 и 24 ч реперфузии. Экзогенный пероксиредоксин 6 вводили внутривенно за 15 мин до ишемии. **Результаты.** Показано, что нефрэктомия не оказывает влияния на морфологию единственной почки, однако приводит к росту концентраций мочевины и креатинина в крови в течение первых суток. Признаки морфофункциональных повреждений нефронов отмечены через 2 ч реперфузии и имеют тенденцию к нарастанию в течение 24 ч. Установлены рост концентраций креатинина и мочевины в крови, площадей почечных телец, сосудистых клубочков и Боуменова пространства, развитие дистрофических изменений нефроцитов и увеличение площади иммуносигнала молекулы поражения почек КИМ-1. При использовании экзогенного пероксиредоксина 6 выявлены нормализация размеров компонентов нефронов, снижение иммуносигнала КИМ-1 и улучшение экскреторной функции почки как в ранний реперфузионный период, так и через 24 ч реперфузии. Таким образом, экзогенный пероксиредоксин 6 снижает поражение нефронов почки в ранний реперфузионный период, что способствует улучшению их компенсаторно-приспособительных свойств в условиях ишемически-реперфузионного поражения.

**Ключевые слова:** ишемия-реперфузия почки, морфофункциональные изменения нефронов, пероксиредоксина, мочевины, креатинин, молекула повреждения почек (КИМ-1).

---

<sup>1</sup> Исследование выполнено в рамках государственного задания Пушкинского научного центра биологических исследований Российской академии наук (№ 075-01512-22-00).

**Ответственный за переписку:** Гордеева Алина Евгеньевна, адрес: 142290, Московская обл., г. Пушкино, ул. Институтская, д. 3; e-mail: gordeeva1310@yandex.ru

**Для цитирования:** Гордеева А.Е., Курганова Э.А., Новоселов В.И. Влияние пероксиредоксина 6 на нефроны в ранний реперфузионный период после ренальной ишемии у крыс // Журн. мед.-биол. исследований. 2023. Т. 11, № 1. С. 75–85. DOI: 10.37482/2687-1491-Z130

Опасность ишемически-реперфузионного поражения (ИРП) почки обусловлено наличием комплекса как ишемических, так и реперфузионных повреждений. При ишемии основные повреждения связаны с гипоксией, истощением пула аденозинтрифосфата и нарушением метаболизма внутриклеточного кальция, что приводит к активации протеаз и оксидаз. Восстановление кровообращения (реперфузия) спасает клетку от гипоксии, однако приводит к усугублению патологических изменений вследствие активации свободнорадикальных реакций и лавинообразного роста уровня активных форм кислорода (АФК) [1]. Показано, что клетки повреждаются уже в начальный период реперфузии [2]. Именно при реперфузии особенно остро проявляются морфофункциональные изменения нефрона, т. е. в этот период происходит бесконтрольное производство АФК на фоне снижения эндогенной антиоксидантной защиты [3]. Гиперпродукция АФК является ключевым фактором, запускающим повреждение структурных компонентов клетки [1, 4].

В настоящее время для снижения повреждающего действия ИРП и повышения устойчивости клеток к этому поражению разрабатываются различные подходы, среди которых наиболее популярны экзогенная активация, ингибирование или регулирование клеточных процессов с помощью различных терапевтических агентов [5, 6]. Наиболее предпочтительными агентами являются препараты антиоксидантного действия, способные нейтрализовать гиперпродукцию АФК, которые являются триггерами поражения клеток. В настоящей работе для защиты нефронов почки от гиперпродукции АФК был выбран мощный антиоксидант пероксиредоксин 6 (Ргх6). Среди ферментов семейства пероксиредоксинов Ргх6 имеет ряд преимуществ: нейтрализует широкий спектр гидропероксидов, обладает высокой биодоступностью и способен проникать в клетки, повышая их антиоксидантный статус [7]; кроме того, он эффективно снижа-

ет выраженность поражения при различных свободнорадикальных патологиях [3, 4, 8, 9]. Ргх6 защищает клетки кишечника от повреждения сразу после купирования ишемии на начальном этапе реперфузии [2]. Показаны нефропротекторные свойства Ргх6 [3], однако они описаны через 24 ч реперфузии, когда орган смог адаптироваться к изменившимся условиям. В связи с этим необходимо определить, какие морфофункциональные изменения происходят с нефронами в начальный реперфузионный период на фоне использования экзогенного Ргх6, что и явилось целью настоящей работы.

**Материалы и методы.** Были использованы крысы-самцы линии Вистар (возраст – 8 недель, масса тела – 230 г), 30 особей. Основной документ, регламентирующий проведение исследования, – «Руководство по работе с лабораторными животными ИБК РАН» № 39 от 04.12.2018 г. Рекомбинантный Ргх6 был получен в лаборатории механизмов рецепции Института биофизики клетки РАН. Пероксидазная активность Ргх6 составила 200 нмоль/(мг·мин) по  $H_2O_2$  и 100 нмоль/(мг·мин) по трет-бутилпероксиду.

Модель ИРП почек предусматривала наложение атравматического зажима на правую почечную ножку (для остановки притока крови в орган) на 45 мин с предварительной нефрэктомией левой почки. Период реперфузии наступал после снятия зажима и составлял 2, 5 и 24 ч. Все оперативные вмешательства на животных проводили под общим наркозом – 0,5 мл 3,5 %-го зоветила 100 (Virbac Sante Animale, Франция) внутривенно. Из эксперимента животных выводили методом декапитации. Рекомбинантный Ргх6 вводили крысам внутривенно, за 15 мин до ишемии (1 мг/мл).

Экспериментальные животные были разделены на группы: 1) интактный контроль ( $n = 3$ ); 2) группа «Нефрэктомия» – крысы только с правой почкой, через 2, 5 и 24 ч после левосторонней нефрэктомии ( $n = 9$ ); 3) группа

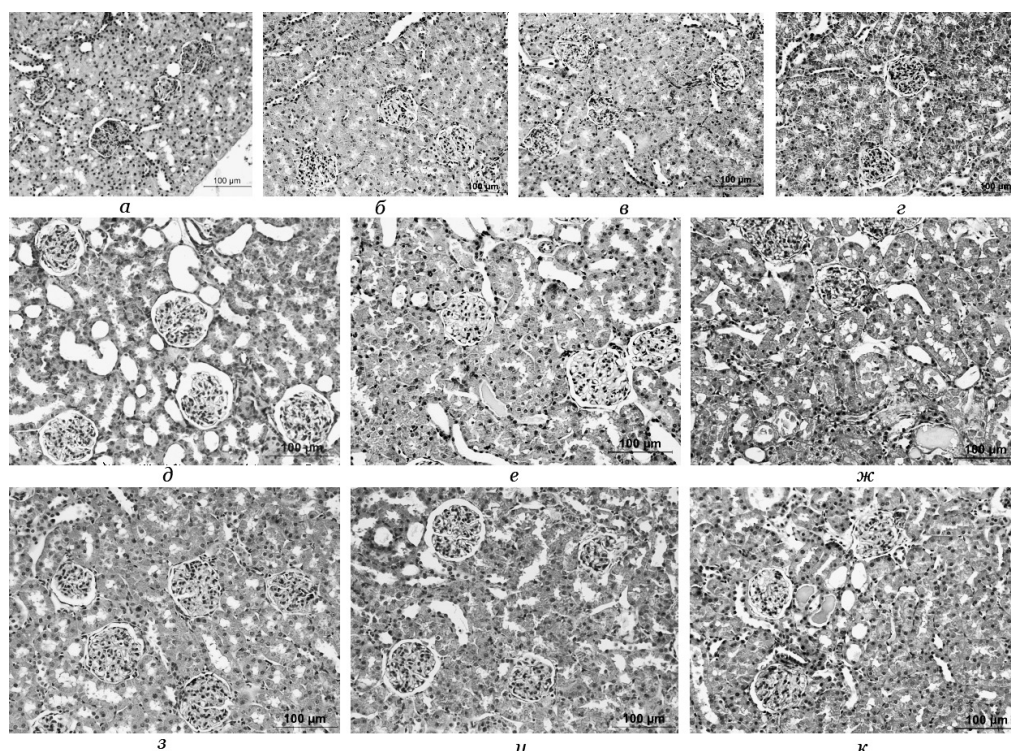
«Ишемия-реперфузия» – крысы только с правой почкой, подвергнутые ее реперфузии в течение 2, 5 и 24 ч ( $n = 9$ ); 4) группа «Ишемия-реперфузия + Prx6» – крысы только с правой почкой, после введения Prx6 подвергнутые ее реперфузии в течение 2, 5 и 24 ч ( $n = 9$ ).

Проводили гистологическое исследование на парафиновых срезах почечной ткани, включающее окраску гематоксилин-эозином (BioVitrum, Россия). Морфологическое исследование гистологических образцов осуществляли на микроскопе Leica DM6000 с цифровой камерой Leica DFC490. Морфометрию компонентов нефрона проводили с помощью модуля Interactive Measurement программного обеспечения Leica Application Suite V3 (LAS), который позволяет анализировать изображения, полученные с использованием цифровых камер Leica DFC. Методом иммуногистохимии в ренальной ткани детектировали маркер повреждения почек KIM-1. Срезы ренальной ткани инкубировали с антителами к KIM-1 (1:100) (ab47635; Abcam, Великобритания). Для отрицательного контроля брали срезы без этапа инкубации с антителами к KIM-1. Для получения и анализа микрофотографий использовали оборудование, предоставленное сектором оптической микроскопии и спектрофотометрии Центра коллективного пользования научным оборудованием Пущинского научного центра биологических исследований РАН. Концентрации мочевины и креатинина измеряли на экспресс-анализаторе Reflotron Plus (Roche Diagnostics, Швейцария).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ SigmaPlot 11 (Systat Software Inc.). Статистическую значимость различий между отдельными экспериментальными группами определяли с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Результаты выражали как среднее значение и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Различия при  $p < 0,05$  считались статистически значимыми.

**Результаты.** Морфология почечной ткани крыс при нефрэктомии (рис. 1б, в, г) не отличалась от контроля (рис. 1а). Нефроны не имели структурных нарушений. В первые часы после нефрэктомии отмечались гиперемия почечной паренхимы и мелкие кровоизлияния. После ишемии изменения в структуре нефронов наблюдались уже через 2 ч реперфузии – увеличение Боуменова пространства и расширение извитых канальцев (рис. 1д). Через 5 ч реперфузии в эпителии проксимальных канальцев обнаружены очаги гидропической дистрофии и десквамация нефроцитов, однако большинство проксимальных канальцев имели сохраненную структуру (рис. 1е). Через 24 ч реперфузии очагово-диффузные дистрофические и некротические изменения в эпителии извитых канальцев носили выраженный характер (рис. 1ж). Использование Prx6 привело к изменению в динамике развития поражения – так, через 2 ч реперфузии все отделы нефронов не имели структурных нарушений по сравнению с группой без лечения (рис. 1з). Через 5 ч реперфузии отмечено увеличение Боуменовой капсулы, дистрофические изменения эпителиоцитов отсутствовали (рис. 1и). Через 24 ч реперфузии наблюдалось снижение поражения клеток извитых канальцев, но отмечались некроз отдельных эпителиоцитов и гомогенное содержимое в каналах (рис. 1к).

Морфологические изменения в паренхиме почек крыс коррелировали с изменением морфологических характеристик компонентов нефрона. По сравнению с показателями при нефрэктомии, через 2 и 5 ч реперфузии отмечено увеличение площади почечных телец в 1,3 раза, а через 2 и 24 ч реперфузии – уменьшение площади сосудистых клубочков в 1,3 раза, что в итоге привело к росту площади просвета Боуменовой капсулы, которая достигла максимума через 2 ч реперфузии. При использовании Prx6 при ИРП выявлена нормализация площади почечных телец через 2 и 24 ч реперфузии и площади сосудистых



**Рис. 1.** Гистологические срезы почек крыс в эксперименте с ренальным ишемически-реперфузионным поражением (окраска гематоксилин-эозином, увеличение  $\times 200$ ): *а* – интактная почка; *б–г* – правая почка после левосторонней нефрэктомии: *б* – через 2 ч, *в* – через 5 ч, *г* – через 24 ч; *д–ж* – реперфузионное поражение правой почки после ишемии: *д* – через 2 ч, *е* – через 5 ч, *ж* – через 24 ч; *з–к* – реперфузионное поражение правой почки при введении Prx6 перед ишемией: *з* – через 2 ч, *и* – через 5 ч, *к* – через 24 ч

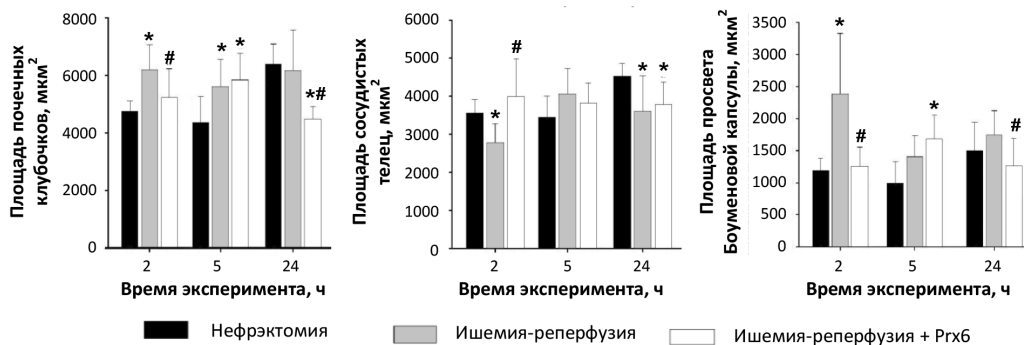
**Fig. 1.** Histological sections of rat kidneys in an experiment with renal ischemia-reperfusion injury (haematoxylin and eosin stain,  $\times 200$  magnification)

клубочков через 2 ч реперфузии, что привело к сохранению площади просвета Боуеновой капсулы (рис. 2).

По сравнению с данными при нефрэктомии отмечено для проксимальных канальцев – увеличение внутреннего диаметра в 1,5 раза через 2 ч реперфузии. Для дистальных канальцев – увеличение как внутреннего, так и наружного диаметра в течение 24 ч реперфузии. Использование Prx6 нормализовало показатели извитых канальцев почек крыс (рис. 3).

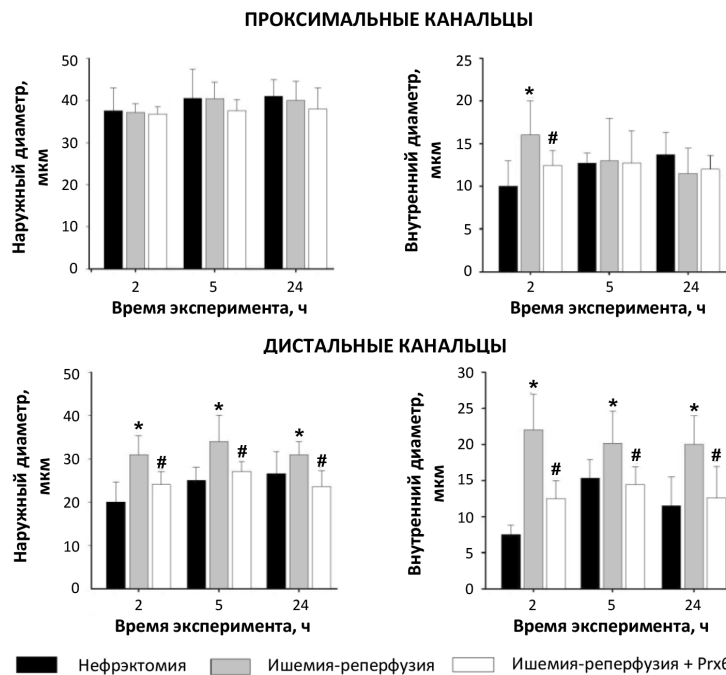
Влияние Prx6 на морфологические изменения в почке при реперфузии было подтверж-

дено вариабельностью иммуносигнала KIM-1 в течение реперфузии (рис. 4, см. с. 80). В интактной паренхиме иммуносигнал KIM-1 был слабо детектируем, после ИРП почек синтез KIM-1 резко возрос, что привело к значительному усилению сигнала уже через 2 ч реперфузии. С увеличением времени реперфузии отмечена тенденция к росту площади паренхимы с иммуносигналом к KIM-1. Основные места локализации KIM-1 – эпителий извитых канальцев, где сигнал локализован глобально. При использовании Prx6 отмечалось уменьшение площади с иммуносигналом к KIM-1 в эпи-



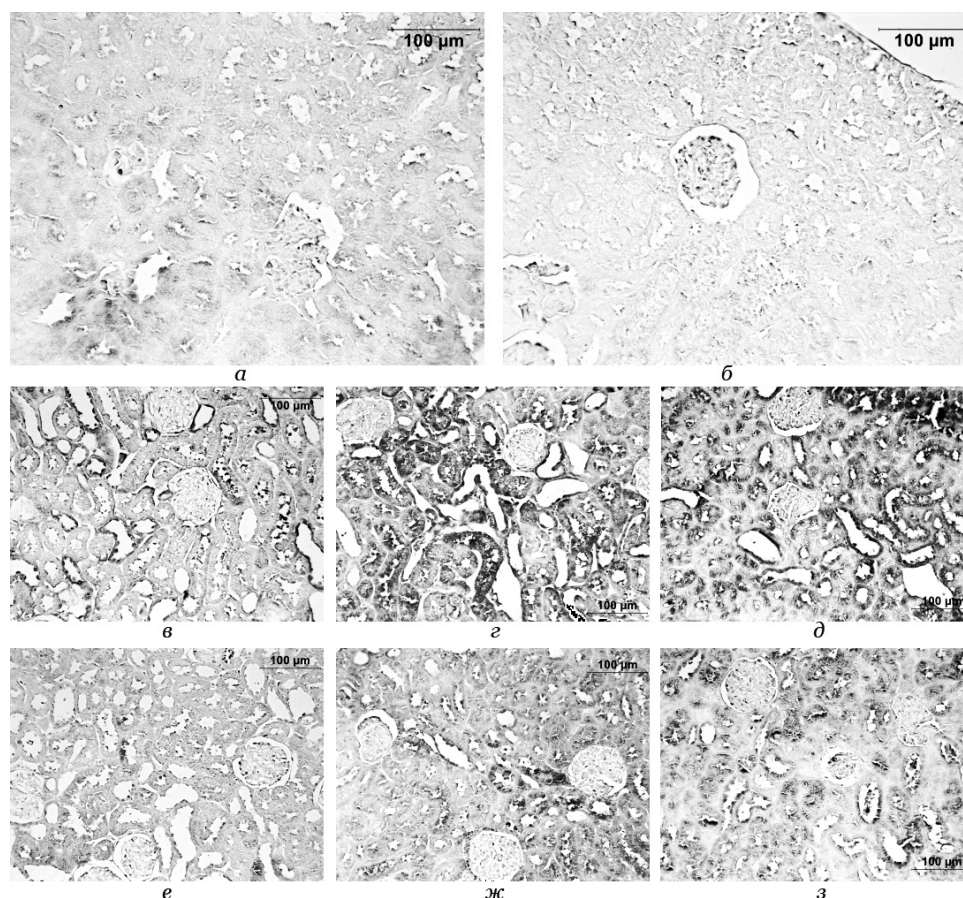
**Рис. 2.** Динамика морфометрических показателей почечного тельца при односторонней нефрэктомии, ишемии-реперфузии почки и ишемии-реперфузии почки с предварительным введением Prx6 у крыс (установлены статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ): \* – относительно данных при нефрэктомии; # – относительно данных при ишемии-реперфузии)

**Fig. 2.** Dynamics of morphometric parameters of renal corpuscles in unilateral nephrectomy, renal ischemia-reperfusion, and renal ischemia-reperfusion with prior administration of Prx6 in rats (statistically significant differences were established ( $p < 0.05$ ): \* – for nephrectomy; # – for ischemia-reperfusion)



**Рис. 3.** Динамика морфометрических показателей извитых канальцев нефронов при односторонней нефрэктомии, ишемии-реперфузии почки и ишемии-реперфузии почки с предварительным введением Prx6 у крыс (установлены статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ): \* – относительно данных при нефрэктомии; # – относительно данных при ишемии-реперфузии)

**Fig. 3.** Dynamics of morphometric parameters of the convoluted tubules of nephrons in unilateral nephrectomy, renal ischemia-reperfusion, and renal ischemia-reperfusion with prior administration of Prx6 in rats (statistically significant differences were established ( $p < 0.05$ ): \* – for nephrectomy; # – for ischemia-reperfusion)



**Рис. 4.** Иммуносигнал KIM-1 в ренальной паренхиме крыс в эксперименте с ишемически-реперфузионным поражением почки (Ab KIM-1 1:100 (Abcam), увеличение  $\times 200$ ): *a* – интактная паренхима, положительный контроль; *b* – интактная паренхима, отрицательный контроль; *v–d* – реперфузионное поражение правой почки после ишемии: *v* – через 2 ч, *z* – через 5 ч, *d* – через 24 ч; *e–з* – реперфузионное поражение правой почки при введении Prx6 перед ишемией: *e* – через 2 ч, *ж* – через 5 ч, *з* – через 24 ч

**Fig. 4.** KIM-1 immunosignal in the renal parenchyma of rats in an experiment with renal ischemia-reperfusion injury (Ab KIM-1 1:100 (Abcam),  $\times 200$  magnification)

тели извитых канальцев: сигнал чаще сегментарный, реже – по периметру всего канальца.

Морфологические изменения нефронов при реперфузии отразились на их функциональности, что привело к росту концентраций мочевины и креатинина в крови (см. *таблицу*).

В крови интактных крыс концентрация мочевины составила 24 мг/дл, креатинина –

0,28 мг/дл. После нефрэктомии концентрации этих метаболитов увеличились в 2 раза. ИРП привело к еще большему росту концентраций этих метаболитов в крови: через 24 ч реперфузии концентрация мочевины оказалась в 3 раза выше, а креатинина – в 1,5 раза выше, чем при нефрэктомии. Напротив, при использовании Prx6 концентрации мочевины и креатинина

**ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИЙ МОЧЕВИНЫ И КРЕАТИНИНА В КРОВИ КРЫС ( $M \pm SD$ , мг/дл)  
ПРИ ОДНОСТОРОННЕЙ НЕФРЭКТОМИИ, ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ПОЧКИ  
И ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ПОЧКИ С ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ Prx6**  
**DYNAMICS OF UREA AND CREATININE CONCENTRATIONS  
IN THE BLOOD OF RATS ( $M \pm SD$ , mg/dl) IN UNILATERAL NEPHRECTOMY,  
RENAL ISCHEMIA-REPERFUSION, AND RENAL ISCHEMIA-REPERFUSION  
WITH PRIOR ADMINISTRATION OF Prx6**

Время эксперимента, ч	Экспериментальная группа крыс		
	Нефрэктомия	Ишемия-реперфузия	Ишемия-реперфузия + Prx6
<i>Концентрация мочевины</i>			
2	66,0±10,0	69,0±1,7	46,0±4,4*#
5	32,5±1,5	133,0±12,0*	113,0±8,0*
24	44,5±7,5	138,0±20,0*	95,0±13,0*#
<i>Концентрация креатинина</i>			
2	0,55±0,05	0,85±0,10*	0,46±0,09#
5	0,60±0,05	0,79±0,10*	0,70±0,02*
24	0,52±0,05	0,80±0,06*	0,60±0,10*#

*Примечание.* Установлены статистически значимые отличия между группами ( $p < 0,05$ ): \* – относительно групп нефрэктомии в пределах одного периода эксперимента; # – относительно групп ишемии-реперфузии в пределах одного периода эксперимента.

через 24 ч реперфузии были в 1,5 раза ниже, чем при ИРП, однако выше, чем при нефрэктомии. Несмотря на общую динамику к снижению при использовании Prx6, через 5 ч реперфузии концентрации этих метаболитов оставались на уровне значений при ИРП.

**Обсуждение.** Нефрон – структурно-функциональная единица почки. Нефрон реагирует перестройкой работы и морфологическими изменениями не только на поражение своих структурных компонентов, но и на изменение метаболизма в организме [10, 11]. Среди множества клинических причин поражения нефронов можно выделить общность этиологических процессов, связанных с патогенезом ишемии и реперфузии. В настоящее время для снижения повреждающего действия ИРП и повышения устойчивости клеток к этому поражению наиболее предпочтительным подходом является использование препаратов антиоксидантного действия, т. к. в патогенезе ИРП триггером всех патобиохимических процессов служит

окислительный стресс, а усиленная продукция АФК на фоне снижения эндогенной антиоксидантной защиты организма является главным повреждающим фактором для структурно-функциональной целостности клеток и тканей [1, 4, 12]. Среди препаратов антиоксидантного действия внимание исследователей в качестве терапевтического агента привлекает семейство белков-ферментов пероксиредоксинов [5, 6, 13], особенно его представитель Prx6 с доказанной антиоксидантной эффективностью при свободнорадикальных патологиях [2, 3, 8, 9]. В исследованиях, описывающих нефропротекторный эффект экзогенного пероксиредоксина 6 при ИРП указано, что предварительное введение этого антиоксиданта перед ишемией приводит к уменьшению выраженности поражения компонентов паренхимы почки и сохранению ее фильтрационной способности через 24 ч реперфузии [3]. Тем не менее известно, что именно в начальный момент реперфузии запускаются каскад патологических процессов

и развитие поражения. Так, было показано, что после ишемии, уже через 15 мин реперфузии, в тонком кишечнике происходят поражение микроциркуляторного русла в апикальной области ворсинок и падение уровня перфузии ткани кровью [2]. В настоящей работе были исследованы морфологические и функциональные особенности перестройки нефронов почки после ишемии с началом реперфузионного периода на фоне применения экзогенного Rrx6.

В связи с тем, что была использована модель ИРП единственной почки, важно было определить влияние нефрэктомии на состояние здоровой почки. В течение 24 ч после нефрэктомии не было отмечено изменения в морфологии нефронов оставшейся почки, но выявлен рост концентраций мочевины и креатинина в крови, что указывает на увеличение азотной нагрузки на единственную почку и ухудшение ее экскреторной функции. Напротив, после ишемии, через 2 ч реперфузии, наблюдалось поражение почечных клубочков с тенденцией к нарастанию в течение 24 ч – увеличение площади почечных телец и уменьшение площади капилляров клубочка, что привело к росту площади Боуменова пространства, которое достигло максимума через 2 ч реперфузии. Уменьшение площади сосудистых клубочков при ИРП происходило вследствие снижения притока крови: капилляры спадались, их просвет почти полностью закрывался. Такая картина, по-видимому, указывает на выключение нефрона из процесса фильтрации и последующую декомпенсацию клубочковой функции. Наблюдалось расширение извитых канальцев, особенно дистального сегмента. Это происходило вследствие гидрорической дистрофии нефроцитов, их некроза и десквамации. Наибольшее поражение нефронов отмечено через 24 ч реперфузии.

Использование Rrx6 привело к снижению поражения нефронов при реперфузии. Через 2 ч реперфузии не выявлено очагов поражения нефронов, отмечены нормализация площади почечных телец, сосудистого клубочка, сохранение площади просвета Боуменовой

капсулы и нормализация показателей извитых канальцев. Установлено уменьшение тубулярных структур с иммуносигналом к KIM-1. Белок KIM-1 является маркером почечного повреждения, а его наиболее высокая активация идентифицируется в тубулярном эпителии после повреждения [14]. Снижение поражения компонентов нефрона наблюдалось в течение всего периода реперфузии. Однако во всех экспериментальных группах при ИРП отмечен структурный полиморфизм нефронов. Такая картина может указывать на активный компенсаторно-адаптационный процесс, в результате чего происходит замещение работы дистрофических элементов нефрона за счет интенсификации функций нефронов с относительно сохраненной структурой. Снижение поражения нефронов с началом реперфузионного периода на фоне использования Rrx6 способствовало улучшению функциональности нефронов. При ИРП наблюдалось увеличение концентраций мочевины и креатинина в крови в течение 24 ч, что указывает на ухудшение экскреторной функции почки вследствие поражения тубулярных структур. Использование Rrx6 привело к снижению концентраций этих метаболитов уже в ранний реперфузионный период и их сохранению на этом уровне в течение 24 ч. Тем не менее даже на фоне использования Rrx6 при ИРП концентрации этих метаболитов оставались выше, чем при нефрэктомии.

Таким образом, экзогенный Rrx6, при его внутривенном введении перед ишемией почки, снижает поражение нефронов с началом реперфузии. Это способствует улучшению компенсаторно-приспособительных свойств нефронов в течение реперфузионного периода и сохранению их функциональности. Реализацию Rrx6 своих протекторных свойств с началом реперфузии связывают с его мощными антиоксидантными свойствами, преимущественно с пероксидазной активностью, которая позволяет нейтрализовать гиперпродукцию АФК.

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



## Список литературы

1. Plotnikov E.Y., Kazachenko A.V., Vyssokikh M.Y., Vasileva A.K., Tevirkun D.V., Isaev N.K., Kirpatovsky V.I., Zorov D.B. The Role of Mitochondria in Oxidative and Nitrosative Stress During Ischemia/Reperfusion in the Rat Kidney // *Kidney Int.* 2007. Vol. 72, № 12. P. 1493–1502. DOI: [10.1038/sj.ki.5002568](https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002568)
2. Шарпов М.Г., Гордеева А.Е., Гончаров Р.Г., Тихонова И.В., Равин В.К., Темнов А.А., Фесенко Е.Е., Новоселов В.И. Влияние экзогенного пероксиредоксина 6 на состояние мезентеральных сосудов и тонкого кишечника при ишемически-реперфузионном поражении // *Биофизика.* 2017. Т. 62, вып. 6. С. 1208–1220.
3. Goncharov R.G., Rogov K.A., Temnov A.A., Novoselov V.I., Sharapov M.G. Protective Role of Exogenous Recombinant Peroxiredoxin 6 Under Ischemia-Reperfusion Injury of Kidney // *Cell Tissue Res.* 2019. Vol. 378, № 2. P. 319–332. DOI: [10.1007/s00441-019-03073-z](https://doi.org/10.1007/s00441-019-03073-z)
4. Granger D.N., Kvietys P.R. Reperfusion Injury and Reactive Oxygen Species: The Evolution of a Concept // *Redox Biol.* 2015. № 6. P. 524–551. DOI: [10.1016/j.redox.2015.08.020](https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.08.020)
5. Yingzhong C., Lin C., Chunbin W. Clinical Effects of Cyclosporine A on Reperfusion Injury in Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *SpringerPlus.* 2016. Vol. 5, № 1. Art. № 1117. DOI: [10.1186/s40064-016-2751-y](https://doi.org/10.1186/s40064-016-2751-y)
6. Valasani K.R., Sun Q., Fang D., Zhang Z., Yu Q., Guo Y., Li J., Roy A., ShiDu Yan S. Identification of a Small Molecule Cyclophilin D Inhibitor for Rescuing  $\text{A}\beta$ -Mediated Mitochondrial Dysfunction // *ACS Med. Chem. Lett.* 2016. Vol. 7, № 3. P. 294–299. DOI: [10.1021/acsmchemlett.5b00451](https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.5b00451)
7. Sharapov M.G., Glushkova O.V., Parfenyuk S.B., Gudkov S.V., Lunin S.M., Novoselova E.G. The Role of TLR4/NF- $\kappa$ B Signaling in the Radioprotective Effects of Exogenous Prdx6 // *Arch. Biochem. Biophys.* 2021. Vol. 702. Art. № 108830. DOI: [10.1016/j.abb.2021.108830](https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108830)
8. Turovsky E.A., Varlamova E.G., Plotnikov E.Y. Mechanisms Underlying the Protective Effect of the Peroxiredoxin-6 Are Mediated via the Protection of Astrocytes During Ischemia/Reoxygenation // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, № 16. Art. № 8805. DOI: [10.3390/ijms22168805](https://doi.org/10.3390/ijms22168805)
9. Mu R., Ye S., Lin R., Li Y., Guo X., An L. Effects of Peroxiredoxin 6 and Its Mutants on the Isoproterenol Induced Myocardial Injury in H9C2 Cells and Rats // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2022. Vol. 2022. Art. no. 2576310. DOI: [10.1155/2022/2576310](https://doi.org/10.1155/2022/2576310)
10. Юлдашев А.Ю., Рахманов Р.Р., Юлдашев А.А., Таринова М.В. Гистофизиология поверхностных и юкстамедуллярных сосудистых клубочков почек после острой массивной кровопотери // *Нефрология.* 2007. Т. 11, № 2. С. 68–71.
11. Чиниева М.И. Морфологические изменения структур канальцевой и сосудистой систем почек при белковой нагрузке // *Арх. внутр. медицины.* 2018. Т. 8, № 3. С. 219–222. DOI: [10.20514/2226-6704-2018-8-3-219-222](https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-3-219-222)
12. Lee Y.J. Knockout Mouse Models for Peroxiredoxins // *Antioxidants.* 2020. Vol. 9, № 2. Art. № 182. DOI: [10.3390/antiox9020182](https://doi.org/10.3390/antiox9020182)
13. Li L., Yu A.-Q. The Functional Role of Peroxiredoxin 3 in Reactive Oxygen Species, Apoptosis, and Chemoresistance of Cancer Cells // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 141, № 12. P. 2071–2077. DOI: [10.1007/s00432-015-1916-3](https://doi.org/10.1007/s00432-015-1916-3)
14. Bonventre J.V. Kidney Injury Molecule-1: A Translation Journey // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 2014. Vol. 125. P. 293–299.

## References

1. Plotnikov E.Y., Kazachenko A.V., Vyssokikh M.Y., Vasileva A.K., Tevirkun D.V., Isaev N.K., Kirpatovsky V.I., Zorov D.B. The Role of Mitochondria in Oxidative and Nitrosative Stress During Ischemia/Reperfusion in the Rat Kidney. *Kidney Int.*, 2007, vol. 72, no. 12, pp. 1493–1502. DOI: [10.1038/sj.ki.5002568](https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002568)
2. Sharapov M.G., Gordeeva A.E., Goncharov R.G., Tikhonova I.V., Ravin V.K., Temnov A.A., Fesenko E.E., Novoselov V.I. The Effect of Exogenous Peroxiredoxin 6 on the State of Mesenteric Vessels and the Small Intestine in Ischemia–Reperfusion Injury. *Biophysics*, 2017, vol. 62, no. 6, pp. 998–1008.

3. Goncharov R.G., Rogov K.A., Temnov A.A., Novoselov V.I., Sharapov M.G. Protective Role of Exogenous Recombinant Peroxiredoxin 6 Under Ischemia-Reperfusion Injury of Kidney. *Cell Tissue Res.*, 2019, vol. 378, no. 2, pp. 319–332. DOI: [10.1007/s00441-019-03073-z](https://doi.org/10.1007/s00441-019-03073-z)
4. Granger D.N., Kvietys P.R. Reperfusion Injury and Reactive Oxygen Species: The Evolution of a Concept. *Redox Biol.*, 2015, no. 6, pp. 524–551. DOI: [10.1016/j.redox.2015.08.020](https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.08.020)
5. Yingzhong C., Lin C., Chunbin W. Clinical Effects of Cyclosporine A on Reperfusion Injury in Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *SpringerPlus*, 2016, vol. 5, no. 1. Art. no. 1117. DOI: [10.1186/s40064-016-2751-y](https://doi.org/10.1186/s40064-016-2751-y)
6. Valasani K.R., Sun Q., Fang D., Zhang Z., Yu Q., Guo Y., Li J., Roy A., ShiDu Yan S. Identification of a Small Molecule Cyclophilin D Inhibitor for Rescuing A $\beta$ -Mediated Mitochondrial Dysfunction. *ACS Med. Chem. Lett.*, 2016, vol. 7, no. 3, pp. 294–299. DOI: [10.1021/acsmmedchemlett.5b00451](https://doi.org/10.1021/acsmmedchemlett.5b00451)
7. Sharapov M.G., Glushkova O.V., Parfenyuk S.B., Gudkov S.V., Lunin S.M., Novoselova E.G. The Role of TLR4/NF- $\kappa$ B Signaling in the Radioprotective Effects of Exogenous Prdx6. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2021, vol. 702. Art. no. 108830. DOI: [10.1016/j.abb.2021.108830](https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108830)
8. Turovsky E.A., Varlamova E.G., Plotnikov E.Y. Mechanisms Underlying the Protective Effect of the Peroxiredoxin-6 Are Mediated via the Protection of Astrocytes During Ischemia/Reoxygenation. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22, no. 16. Art. no. 8805. DOI: [10.3390/ijms22168805](https://doi.org/10.3390/ijms22168805)
9. Mu R., Ye S., Lin R., Li Y., Guo X., An L. Effects of Peroxiredoxin 6 and Its Mutants on the Isoproterenol Induced Myocardial Injury in H9C2 Cells and Rats. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2022, vol. 2022. Art. no. 2576310. DOI: [10.1155/2022/2576310](https://doi.org/10.1155/2022/2576310)
10. Yuldashev A.Yu., Rakhmanov R.R., Yuldashev A.A., Tarinova M.V. Gistofiziologiya poverkhnostnykh i yukstamedullyarnykh sosudistykh klubochkov pochek posle ostroy massivnoy krovopoteri [Histophysiology of the Superficial and Juxtamedullary Vascular Renal Glomeruli After Acute Massive Blood Loss]. *Nefrologiya*, 2007, vol. 11, no. 2, pp. 68–71.
11. Chinieva M.I. Morphological Changes of Structures of Tubular and Vascular Kidney Systems on Protein Load. *Russ. Arch. Intern. Med.*, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 219–222. DOI: [10.20514/2226-6704-2018-8-3-219-222](https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-3-219-222)
12. Lee Y.J. Knockout Mouse Models for Peroxiredoxins. *Antioxidants*, 2020, vol. 9, no. 2, Art. no. 182. DOI: [10.3390/antiox9020182](https://doi.org/10.3390/antiox9020182)
13. Li L., Yu A.-Q. The Functional Role of Peroxiredoxin 3 in Reactive Oxygen Species, Apoptosis, and Chemoresistance of Cancer Cells. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 2015, vol. 141, no. 12, pp. 2071–2077. DOI: [10.1007/s00432-015-1916-3](https://doi.org/10.1007/s00432-015-1916-3)
14. Bonventre J.V. Kidney Injury Molecule-1: A Translation Journey. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*, 2014, vol. 125, pp. 293–299.

DOI: 10.37482/2687-1491-Z130

*Alina E. Gordeeva*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7421-9406>  
*Ezhena A. Kurganova*\*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4466-8750>  
*Vladimir I. Novoselov*\* ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8485-5481>

\*Pushchino Scientific Center for Biological Research  
of the Russian Academy of Sciences  
(Pushchino, Moscow Region, Russian Federation)  
\*\*Pushchino State Institute of Natural Sciences  
(Pushchino, Moscow Region, Russian Federation)

### EFFECT OF PEROXIREDOXIN 6 ON NEPHRONS IN THE EARLY REPERFUSION PERIOD AFTER RENAL ISCHEMIA IN RATS

Renal reperfusion injury develops rapidly after ischemia relief. It is with the onset of reperfusion that a cascade of pathological processes is launched, which means that measures to protect the kidney have to be taken as early as in this period. The **aim** of the paper was to study the effect of

exogenous peroxiredoxin 6 (Prx6) on the morphofunctional state of nephrons in the initial reperfusion period following ischemia. **Materials and methods.** The right kidney of rats was subjected to 45-minute ischemia with prior left-sided nephrectomy and examined after 2, 5 and 24 hours of reperfusion. Exogenous Prx6 was administered intravenously 15 minutes before ischemia. **Results.** The research showed that nephrectomy has no effect on the morphology of a single kidney, but leads to an increase in urea and creatinine in the blood within 24 hours. We noted signs of morphological and functional damage to nephrons after 2 hours of reperfusion, which tend to increase in the course of 24 hours. In addition, we observed a rise in blood creatinine and urea concentrations, an increase in the areas of renal corpuscles, glomeruli, and Bowman's capsule, as well as dystrophic changes in nephrocytes and an increase in the immunosignal area of the kidney injury molecule-1 (KIM-1). When exogenous Prx6 was used, we observed normalization of the size of nephron components, a decrease in KIM-1 immunosignal and an improvement in the kidney's excretory function both in the early reperfusion period and after 24 hours. Thus, exogenous Prx6 reduces damage to nephrons during the early reperfusion period, which improves their compensatory and adaptive properties in ischemia-reperfusion injury.

**Keywords:** renal ischemia-reperfusion, morphofunctional changes in nephrons, peroxiredoxins, urea, creatinine, kidney injury molecule-1 (KIM-1).

Received 21 July 2022  
Accepted 2 November 2022  
Published 9 February 2023

Поступила 21.07.2022  
Принята 02.11.2022  
Опубликована 09.02.2023

---

**Corresponding author:** Alina Gordeeva, address: ul. Institutskaya 3, Pushchino, 142290, Moskovskaya obl., Russian Federation; e-mail: gordeeva1310@yandex.ru

**For citation:** Gordeeva A.E., Kurganova E.A., Novoselov V.I. Effect of Peroxiredoxin 6 on Nephrons in the Early Reperfusion Period After Renal Ischemia in Rats. *Journal of Medical and Biological Research*, 2023, vol. 11, no. 1, pp. 75–85. DOI: 10.37482/2687-1491-Z130