

РОЛЬ БЛОКАДЫ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТ-ЗАВИСИМЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ НА РЕНОПРОТЕКТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ РЕСВЕРАТРОЛА ПРИ ЦИСПЛАТИН-ИНДУЦИРОВАННОМ ОСТРОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК

**Нетребенко А. С. ORCID ID 0000-0003-2212-0508,
Покровский М. В. ORCID ID 0000-0002-2761-6249,
Степенко Ю. В. ORCID ID 0000-0002-7414-7326,
Бессмертный М. Д., Скурятин Д. С. ORCID ID 0009-0001-1599-4795,
Скурятин Е. И. ORCID ID 0009-0001-5193-4618**

*Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
Белгород, Российская Федерация, e-mail: AlexNetrebenko@mail.ru*

Цисплатин – широко применяемый химиотерапевтический препарат, способный оказывать повреждающее действие на почечную паренхиму, что приводит к нарушению гомеостаза. В ряде исследований доказано, что природный фитоалексин ресвератрол обладает ренопротективными свойствами и способен снижать тяжесть цисплатин-индуцированного острого повреждения почек. Однако механизмы, благодаря которым ресвератрол реализует свой защитный потенциал, до конца не установлены. Цель исследования – определить роль блокады АТФ-зависимых калиевых каналов на ренопротективное действие ресвератрола при моделировании цисплатин-индуцированного острого повреждения почек. Эксперимент выполнен на 50 белых лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 250–300 г, которые были рандомизированы на пять групп ($n = 10$). Острое почечное повреждение моделировалось с помощью цисплатина в дозе 5 мг/кг, который животным вводили внутрибрюшинно в 1-й и 8-й дни эксперимента. С целью ренопротекции ежедневно внутрижелудочно вводили ресвератрол в дозе 12 мг/кг. Блокирование АТФ-зависимых калиевых каналов осуществляли путем внутрижелудочного применения глибенкламида в дозе 5 мг/кг за 30 мин до введения ресвератрола. Спустя 14 суток после первого введения цисплатина оценивали лабораторные и инструментальные показатели функции почек. Адекватное функционирование АТФ-зависимых калиевых каналов играет ключевую роль в реализации ренопротекторных свойств ресвератрола при воспроизведении цисплатин-индуцированного острого повреждения почек. Совместное применение глибенкламида с целью блокировки K^{+}_{ATP} каналов и природного фитоалексина ресвератрола сопровождалось ухудшением защитных свойств последнего: нарастал уровень азотемии, падала скорость клубочковой фильтрации, усиливалась канальцевая дисфункция, снижался уровень микроциркуляции в почечной паренхиме. Также отмечено, что на фоне прогрессирующей гипоксии возрастал уровень протеинурии. АТФ-зависимые калиевые каналы играют важную роль в осуществлении ренопротективного действия ресвератрола при моделировании цисплатин-индуцированного острого повреждения почек.

Ключевые слова: ресвератрол, аденозинтрифосфат-зависимые калиевые каналы, цисплатин, острое повреждение почек, микроциркуляция.

THE ROLE OF BLOCKADE OF ADENOSINE TRIPHOSPHATE-DEPENDENT POTASSIUM CHANNELS ON THE RENOPROTECTIVE EFFECT OF RESVERATROL IN CISPLATIN-INDUCED ACUTE KIDNEY INJURY

**Netrebenko A. S. ORCID ID 0000-0003-2212-0508,
Pokrovskiy M. V. ORCID ID 0000-0002-2761-6249,
Stepenko Yu. V. ORCID ID 0000-0002-7414-7326,
Bessmertnyy M. D., Skuryatin D. S. ORCID ID 0009-0001-1599-4795,
Skuryatina E. I. ORCID ID 0009-0001-5193-4618**

*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education
“Belgorod State National Research University”,
Belgorod, Russian Federation, e-mail: AlexNetrebenko@mail.ru*

Cisplatin is a widely used chemotherapeutic drug that can damage the renal parenchyma, leading to disruption of homeostasis. Resveratrol has been shown to have renoprotective properties and can reduce the

severity of cisplatin-induced acute kidney injury But the mechanism of resveratrol's protective effect remains unclear. The aim of the study: to determine the role of blockade of ATP-dependent potassium channels on the renoprotective effect of resveratrol in modeling cisplatin-induced acute kidney injury. Materials and methods. The experiment was performed on 50 male Wistar rats weighing 250-300g, randomized into 5 groups (n = 10). Acute kidney injury was modeled using cisplatin at a dose of 5 mg/kg, administered intraperitoneally on days 1 and 8 of the experiment. For renal protection, resveratrol was administered intragastrically daily at a dose of 12 mg/kg. ATP-dependent potassium channels were blocked by intragastric administration of glibenclamide at a dose of 5 mg/kg 30 minutes before resveratrol administration. Renal function was assessed on day 14. Results. Adequate functioning of ATP-dependent potassium channels plays a key role in the renoprotective properties of resveratrol in the simulation of cisplatin-induced acute kidney injury. Combined use of glibenclamide and the resveratrol was accompanied by a deterioration in the protective properties of the latter: increased azotemia, a decrease in glomerular filtration rate, increased tubular dysfunction, and a decrease of the renal microcirculation. Proteinuria also increased against the background of progressive hypoxia. Conclusions. ATP-dependent potassium channels play a key role in the renoprotective effect of resveratrol in the model of cisplatin-induced acute kidney injury.

Keywords: resveratrol, adenosine triphosphate-dependent potassium channels, cisplatin, acute kidney injury, microcirculation.

Введение

Нефрон – основная структурная единица почки, в которой осуществляются процессы, играющие ключевую роль в поддержании гомеостаза [1]. Многие лекарственные препараты могут оказывать повреждающее действие на почечную паренхиму, что приводит к нарушению образования мочи и, как следствие, выраженному белковому и водно-электролитному дисбалансу [2].

К таким медикаментам относится цисплатин – широко применяемый химиотерапевтический препарат, показанный при лечении более чем 10 типов злокачественных опухолей [3, 4]. Он обладает мощной антиканцерогенной активностью: цисплатин связывается с ДНК, что приводит к нарушению функционирования опухолевых клеток и, как следствие, их гибели [5]. Однако у данного препарата есть и ряд нежелательных побочных эффектов, одним из которых является нефротоксичность: по статистике у каждого третьего пациента на фоне применения цисплатина развивается повреждение почек [6]. Это обусловлено склонностью цисплатина накапливаться в почечной паренхиме, вызывая разрушение структурных элементов нефрона [7]. Возникает гиперазотемия, гиперкалиемия, гипопроteinемия, что крайне негативно сказывается на функционировании всех органов и тканей и может привести к развитию летальных осложнений [8].

В современной фармакологии давно идет разработка эффективной сопроводительной терапии для пациентов, получающих цисплатин. В клинической практике был опробован ряд лекарственных средств, доказавших свою цитопротективную активность и способных снизить негативное влияние химиотерапии на функцию почек. К ним относится амифостин [9, 10]. Однако его использование сопровождается рядом побочных эффектов, самым грозным из которых является персистирующая артериальная гипотензия, что в значительной степени ограничивает его применение, особенно у пациентов старческого возраста, перенесших инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения [11].

Перспективным можно считать поиск новых лекарственных средств растительного происхождения, обладающих достоверным нефропротективным и противовоспалительным потенциалом и лишенных вышеперечисленных недостатков. В группу этих веществ входит природный фитоалексин ресвератрол (транс-ресвератрол). Однозначным преимуществом можно считать весьма обширную базу растений, служащих источником для синтеза ресвератрола [12, 13]. Он содержится в винограде, арахисе, фисташках, какао, а в меньших количествах – в чернике и голубике [14]. Именно этим обусловлена его значительная распространенность и низкая стоимость на отечественном фармацевтическом рынке. В ряде исследований уже достоверно подтверждена цитопротективная, антиапоптотическая и противовоспалительная активность ресвератрола. Он значительно снижал риск перехода острого повреждения почек в хроническую почечную недостаточность после эпизода ишемии-реперфузии: кратковременное применение ресвератрола повлияло на постишемический восстановительный ответ и ускорило репарацию канальцев за счет снижения окислительного стресса и повреждения митохондрий. Кроме того, ресвератрол воздействовал на воспаление и профибротические сигналы во время дезадаптивного патологического ответа, нормализуя оба процесса [15]. В другом исследовании ресвератрол значительно снизил смертность крыс с сепсисом и облегчил острое повреждение почек, вероятно, за счет снижения стресса эндоплазматического ретикулума и смягчения воспалительной реакции: через 12 ч после перфорации кишечника ресвератрол значительно снизил уровни TNF- α , IL-1 β и IL-6 в сыворотке крови у крыс, в то же время повысив уровень IL-10 [16]. Использование ресвератрола при цисплатин-индуцированном остром повреждении почек сопровождалось выраженными дозозависимыми нефропротективными эффектами, проявившимися в снижении уровня креатинина и мочевины плазмы крови, росте скорости клубочковой фильтрации, нормализации фракционной экскреции натрия и улучшении показателя уровня микроциркуляции в паренхиме почек [17]. Все вышеперечисленные исследования подтверждают значительный нефропротективный потенциал ресвератрола при различных патологических состояниях, однако механизм его реализации до сих пор остается неустановленным.

Цель исследования – изучить роль блокады АТФ-зависимых калиевых каналов на ренопротективное действие ресвератрола при моделировании цисплатин-индуцированного острого повреждения почек крыс в эксперименте.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено на базе Научно-исследовательского института фармакологии живых систем НИУ «БелГУ» с соблюдением международной конвенции об обращении с лабораторными животными “European Convention for the Protection of Vertebral

Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. ETS N123” с учетом протокола “CETS N170” и установленными нормами Российской Федерации. Для участия в эксперименте были отобраны 50 белых лабораторных крыс-самцов линии Wistar массой 250–300 г, прошедших карантинный режим (14 дней) и не имеющих внешних признаков заболеваний. Протокол эксперимента был одобрен местным независимым этическим комитетом Белгородского государственного национального исследовательского университета (Протокол № 01-10i/24 от 01.10.2024).

С целью воспроизведения острого почечного повреждения животным внутрибрюшинно вводили цисплатин (Фармасинтез-Норд, Россия) в дозе 5 мг/кг в 1-й и 8-й день эксперимента. В качестве нефропротектора ежедневно внутривентрикулярно через зонд давали ресвератрол (Sigma Aldrich, КНР) в дозе 12 мг/кг в виде суспензии в 0,05 % растворе карбоксиметилцеллюлозы натрия в течение 14 суток. Блок АТФ-зависимых калиевых каналов осуществлялся с помощью глибенкламида (Манинил, Берлин-Хеми АГ, Германия), который также вводили внутривентрикулярно в дозе 5 мг/кг за 30 мин до введения ресвератрола. Цисплатин, ресвератрол и глибенкламид применены в дозировках, которые использовались ранее в ходе исследований отечественными и зарубежными авторами [17–19]. Режим введения обоснован фармакокинетическим профилем препаратов.

Животные были случайным образом разделены на 5 групп по 10 крыс в каждой:

группа 1 – интактные животные;

группа 2 – группа воспроизведения цисплатин-индуцированного острого повреждения почек (животным внутрибрюшинно вводили цисплатин 5 мг/кг);

группа 3 – группа воспроизведения цисплатин-индуцированного острого повреждения почек в сочетании с блоком АТФ-зависимых калиевых каналов (животным вводили цисплатин 5 мг/кг внутрибрюшинно и глибенкламид в дозе 5 мг/кг внутривентрикулярно);

группа 4 – группа коррекции цисплатин-индуцированного острого повреждения почек при помощи ресвератрола (животным вводили цисплатин 5 мг/кг внутрибрюшинно и ресвератрол в дозе 12 мг/кг внутривентрикулярно);

группа 5 – группа коррекции цисплатин-индуцированного острого повреждения почек при помощи ресвератрола на фоне блока АТФ-зависимых калиевых каналов (животным вводили цисплатин 5 мг/кг внутрибрюшинно, ресвератрол в дозе 12 мг/кг внутривентрикулярно и глибенкламид в дозе 5 мг/кг внутривентрикулярно).

На время эксперимента крысы находились в пластиковых клетках, по 5 животных в каждой, с обеспечением свободного доступа к пище и воде, на сбалансированном питании

для данного вида. За 12 ч до окончания экспериментальной части исследования крыс переводили в ветеринарные метаболические клетки для сбора мочи.

На 14-е сутки после первого введения цисплатина животных погружали в общий наркоз (хлоралгидрат (Sigma-Aldrich, КНР) в дозировке 300 мг/кг массы тела внутривентрально) в специализированном помещении со стабильной температурой не менее 25 °С. Осуществляли фиксацию подопытных на подогреваемом ветеринарном столе, после чего выполняли срединную тораколапаротомию с разрезом по белой линии живота. Аккуратно мобилизовали петли кишечника, вскрывали брюшное пространство, с обеих сторон выделяли почечное тело с элементами почечной ножки. Показатели микроциркуляции в почечной паренхиме определяли с помощью лазерного диагностического аппарата «ЛАЗМА СТ» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия), включающего анализаторы периферического кровотока, лимфотока и коферментов ткани «ЛАЗМА-Д», позиционировали периферический датчик в области среднего сегмента почки, не затрагивая зону ренальных сосудов. Значение уровня микроциркуляции выражалось в перфузионных единицах (ПЕд). С целью выполнения биохимического исследования из правого желудочка сердца осуществлялся забор крови. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и фракционной экскреции натрия (ФЭН) производился по стандартным формулам. Биохимический анализ крови и мочи выполняли фотоколориметрическим методом с использованием стандартных наборов реактивов на биохимическом анализаторе OLYMPUS AU400 (Diagnostic Systems Group of Olmps America Inc., Япония). Общий анализ мочи с оценкой уровня протеинурии производили на анализаторе Iris iRicell (Beckman Coulter, США) с анализатором физико-химических свойств мочи IRIS iChemVELOCITY.

Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Определение типа распределения производилось с помощью критерия Шапиро – Уилка. При нормальном распределении подсчитывали среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего (m). Равенство дисперсий проверялось критерием Левена. Для анализа межгрупповых различий использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Различия считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$. При выявлении статистически значимых различий ($p < 0,05$) проводили попарные сравнения с помощью теста Тьюки (Tukey HSD). Все расчеты произведены с использованием пакета программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 10.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате внутривентрального введения цисплатина зафиксирован трехкратный рост показателей азотемии в сравнении с группой интактных животных, что в совокупности с дисфункцией процессов фильтрации и реабсорбции сигнализирует о развитии острого

почечного повреждения (ОПП) согласно современным критериям KDIGO, 2012 (таблица) [20]. Дополнительный блок АТФ-зависимых калиевых каналов при помощи глибенкламида не приводил к достоверному улучшению функции почек. При использовании ресвератрола с целью нефропротекции зарегистрировано снижение показателей азотемии: они были в 1,5 раза ниже, чем в группе моделирования патологии. Однако блок АТФ-зависимых калиевых каналов приводил к достоверному нивелированию его защитного влияния: уровень креатинина достигал $106,4 \pm 4,4$ мкмоль/л, а мочевины – $18,3 \pm 1,6$ ммоль/л.

Изучение параметров состояния процессов фильтрации и реабсорбции продемонстрировало схожие тенденции: моделирование острого повреждения почек сопровождалось падением СКФ до $0,08 \pm 0,01$ мл/мин и ростом ФЭН до $6,13 \pm 0,36$ %. Дополнение к терапии глибенкламида не приводило к улучшению исследуемых показателей (таблица). Ресвератрол способствовал уменьшению негативного влияния цисплатина на функциональную активность почечной ткани: зарегистрирован рост скорости клубочковой фильтрации в 3 раза, сопровождающийся снижением уровня фракционной экскреции натрия в 1,63 раза. По аналогии с динамикой азотемии, блокирование K^+_{ATP} каналов приводило к статистически значимому ухудшению ренопротективного потенциала ресвератрола: СКФ составила $0,14 \pm 0,02$ мл/мин, а ФЭН – $5,18 \pm 0,34$ %.

В анализах мочи животных интактной группы белок не определялся. Введение цисплатина приводило к нарушению проницаемости сосудистой стенки и развитию острого канальцевого некроза, что подтверждается уровнем протеинурии $1,1 \pm 0,2$ г/л. Глибенкламид не оказывал влияния на данный показатель (таблица). Коррекция цисплатин-индуцированного острого почечного повреждения с помощью ресвератрола приводила к статистически значимому снижению протеинурии до $0,4 \pm 0,1$ г/л. Однако нарушение функционирования K^+_{ATP} каналов совместно с введением ресвератрола сопровождалось увеличением концентрации белка в моче, сопоставимой с показателем группы моделирования патологии.

Влияние блока аденозинтрифосфат-зависимых калиевых каналов на показатели, отражающие функцию почек, при коррекции цисплатин-индуцированного острого повреждения почек с помощью ресвератрола

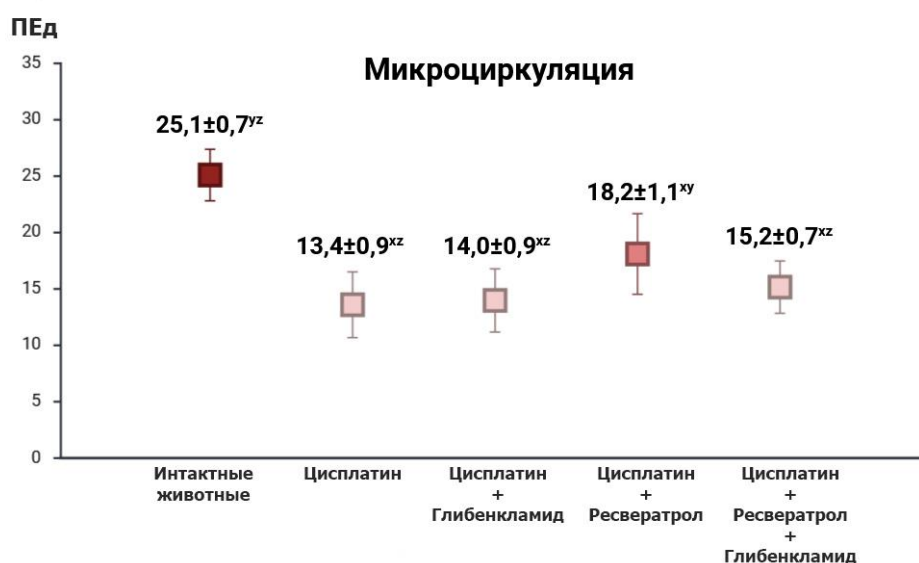
Группы животных	Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	Мочевина плазмы крови, ммоль/л	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	Фракционная экскреция натрия, %	Протеинурия, г/л
Интактные животные	$44,4 \pm 1,8^{yz}$	$6,1 \pm 0,3^{yz}$	$0,75 \pm 0,02^{yz}$	$0,29 \pm 0,02^{yz}$	н/о

Группа цисплатин-индуцированного ОПП	$124,0 \pm 8,6^{xz}$	$20,3 \pm 1,2^{xz}$	$0,08 \pm 0,01^{xz}$	$6,13 \pm 0,36^{xz}$	$1,1 \pm 0,2^{xz}$
Группа цисплатин-индуцированного ОПП + блок K^+_{ATP} каналов	$122,2 \pm 5,2^{xz}$	$21,1 \pm 1,0^{xz}$	$0,09 \pm 0,01^{xz}$	$6,03 \pm 0,28^{xz}$	$1,0 \pm 0,1^{xz}$
Группа цисплатин-индуцированного ОПП + ренопротекция ресвератролом	$91,0 \pm 5,0^{xy}$	$13,8 \pm 1,2^{xy}$	$0,22 \pm 0,02^{xy}$	$3,76 \pm 0,30^{xy}$	$0,4 \pm 0,1^{xy}$
Группа цисплатин-индуцированного ОПП + ренопротекция ресвератролом + блок K^+_{ATP} каналов	$106,4 \pm 4,4^{xz}$	$18,3 \pm 1,6^{xz}$	$0,14 \pm 0,02^{xyz}$	$5,18 \pm 0,34^{xz}$	$0,9 \pm 0,2^{xz}$

Примечание: составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

^x – $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных, ^y – $p < 0,05$ в сравнении с группой моделирования цисплатин-индуцированного острого повреждения почек, ^z – $p < 0,05$ в сравнении с группой коррекции цисплатин-индуцированного острого повреждения почек с помощью ресвератрола.

Показатель микроциркуляции в почечной паренхиме в группе интактных животных составил $25,1 \pm 0,7$ ПЕд. Воспроизведение цисплатин-индуцированного острого почечного повреждения сопровождалось двукратным снижением данного параметра (рисунок). У животных, которым на фоне моделирования патологии дополнительно давали глибенкламид, микроциркуляция не улучшалась. Ренопротекция с помощью ресвератрола способствовала восстановлению микроциркуляции до уровня $18,2 \pm 1,1$ ПЕд, однако блок K^+_{ATP} каналов тотально нивелировал данный эффект.



Влияние блока аденозинтрифосфат-зависимых калиевых каналов на уровень микроциркуляции в почечной паренхиме при коррекции цисплатин-индуцированного острого

повреждения почек с помощью ресвератрола.^x – $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных,^y – $p < 0,05$ в сравнении с группой моделирования цисплатин-индуцированного острого повреждения почек,^z – $p < 0,05$ в сравнении с группой коррекции цисплатин-индуцированного острого повреждения почек с помощью ресвератрола.

Примечание: составлен авторами по результатам данного исследования

Изучение роли ионных каналов, особенно АТФ-зависимых калиевых каналов, в реализации защитного потенциала природного фитоалексина ресвератрола сохраняет актуальность и по сегодняшний день. Еще в 2006 г. группой ученых под руководством Aleksandra Novakovic было доказано, что ресвератрол способен оказывать релаксирующее действие на стенку аорты крыс, активируя АТФ-зависимые калиевые каналы [21]. В ходе дальнейших экспериментов выявлено, что ресвератрол оказывает выраженное нейропротективное действие и уменьшает объем повреждения тканей гиппокампа за счет нормализации функционирования K^+ АТФ каналов мембраны митохондрий [22]. Ресвератрол облегчал ток крови по пупочной вене, снижая риск повреждения плода [23]. Установлено, что ключевую роль в данном процессе играла активация АТФ-зависимых калиевых каналов, так как добавление к терапии глибенкламида субтотально блокировало вазодилатацию. Но не все данные были однозначны. При диагностике кардиопротективных свойств ресвератрола установлено, что совместное его использование с глибенкламидом не приводило к значительному увеличению частоты и длительности эпизодов аритмии, обусловленных ишемией-реперфузией миокарда [24].

Следует помнить, что глибенкламид относится к широко используемым средствам для лечения сахарного диабета 2 типа. Следовательно, попытка нефропротекции с помощью ресвератрола у пациентов, получающих лекарственную противоопухолевую терапию цисплатином и принимающих с целью контроля уровня глюкозы крови производные сульфонилмочевины (глибенкламид и др.), может оказаться неэффективной.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов. В работе не выполнялось гистологическое исследование ткани почек, что ограничивает глубину анализа ренопротективного действия. Также мы не оценивали степень прямого влияния глибенкламида на функцию почек у интактных животных, не использовали режим введения с его однократным приемом, так как модель цисплатин-индуцированного острого повреждения почек подразумевает двукратные инъекции цитостатика. Перечисленные ограничения определяют направления для дальнейших исследований, включая расширение дизайна эксперимента.

Заключение

Изучение вклада ионных каналов митохондриальной мембраны в развитие и прогрессирование патологических процессов при токсическом повреждении элементов нефрона находится в центре внимания ученых всего мира. Согласно результатам исследования установлено, что адекватное функционирование АТФ-зависимых калиевых каналов играет важную роль в реализации ренопротекторных свойств ресвератрола при воспроизведении цисплатин-индуцированного острого повреждения почек. Совместное применение глибенкламида с целью блокировки K^+ АТФ каналов и природного фитоалексина ресвератрола сопровождалось однозначным ухудшением защитных свойств последнего: значительно нарастал уровень азотемии, падала скорость клубочковой фильтрации, усиливалась канальцевая дисфункция, снижался уровень микроциркуляции в почечной паренхиме. Также отмечено, что на фоне прогрессирующей нефропатии возрастал уровень протеинурии.

Дальнейшие исследования помогут в большей степени раскрыть патогенез острого почечного повреждения, вызванного цисплатином, и определить возможные молекулярные мишени для таргетного нефропротективного воздействия.

Список литературы

1. Jiang M., Bai M., Lei J., Xie Y., Xu S., Jia Z., Zhang A. Mitochondrial dysfunction and the AKI-to-CKD transition // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020. Vol. 319. Is. 6. P. F1105–F1116. DOI: 10.1152/ajprenal.00285.2020.
2. Бурнашева Е. В., Шатохин Ю. В., Снежко И. В., Мацуга А. А. Поражение почек при противоопухолевой терапии // *Нефрология*. 2018. Т. 22 (5). С. 17–24. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-17-24.
3. Ghosh S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug // *Bioorg Chem*. 2019. Vol. 88. Art. 102925. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.102925.
4. Заикина Е. В., Воловик В. Г., Енгибарян М. А., Кононенко В. И., Курбанова Л. З., Лысенко И. Б., Пандова О. В., Николаева Н. В., Касьяненко В. Н. Оценка чувствительности первичных клеточных линий рака слизистой оболочки органов ротовой полости к цисплатину // *Современные проблемы науки и образования*. 2022. № 5. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=31932> (дата обращения: 30.08.2026). DOI: 10.17513/spno.31932.
5. El-Sheikh A., Khired Z. Interactions of Analgesics with Cisplatin: Modulation of Anticancer Efficacy and Potential Organ Toxicity // *Medicina (Kaunas)*. 2022. Vol. 58. Is. 1. P. 46. DOI: 10.3390/medicina58010046.

6. Gupta S., Glezerman I. G., Hirsch J. S., Chen K. L., Devaraj N., Wells S. L., Seitter R. H., Kaunfer S. A., Jose A. M., Rao S. P., Ortega J. L., Green-Lingren O., Hayden R., Bendapudi P. K., Chute D. F., Sise M. E., Jhaveri K. D., Page V. D., Abramson M. H., Xu W., Sehgal K., Reynolds K. L., Bansal A., Abudayyeh A., Leaf D. E. Derivation and external validation of a simple risk score for predicting severe acute kidney injury after intravenous cisplatin: cohort study // *BMJ*. 2024. Vol. 384. P. e077169. DOI: 10.1136/bmj-2023-077169.
7. Zhu Y., Xu W., Wan C., Deng B., Xie Y., Yang B., Jiang H., Zhang C. NAT10 Promotes Tubular Epithelial Cell Senescence in Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury by Regulating DDX17 // *Int J Biol Sci*. 2026. Vol. 22. Is. 4. P. 2177–2195. DOI: 10.7150/ijbs.127909.
8. Volovat S., Apetrii M., Stefan A., Vlad C., Voroneanu L., Hogas M., Haisan A., Volovat C., Hogas S. Cisplatin and AKI: an ongoing battle with new perspectives-a narrative review // *Int Urol Nephrol*. 2023. Vol. 55. Is. 5. P. 1205–1209. DOI: 10.1007/s11255-022-03418-8.
9. Duan Z., Cai G., Li J., Chen X. Cisplatin-induced renal toxicity in elderly people // *Ther Adv Med Oncol*. 2020. Vol. 12. P. 1758835920923430. DOI: 10.1177/1758835920923430.
10. Asna N., Lewy H., Ashkenazi I. E. Time dependent protection of amifostine from renal and hematopoietic cisplatin induced toxicity // *Life Sci*. 2005. Vol. 76. Is. 16. P. 1825–1834. DOI: 10.1016/j.lfs.2004.09.028.
11. Barutca S., Meydan N., Akar H., Yavasoglu I., Kadikoylu G., Bolaman Z. Efficacy and tolerability of amifostine in elderly cancer patients // *Curr Ther Res Clin Exp*. 2004. Vol. 65. Is. 1. P. 113–124. DOI: 10.1016/S0011-393X(04)90011-2.
12. Tian B., Liu J. Resveratrol: a review of plant sources, synthesis, stability, modification and food application // *J Sci Food Agric*. 2020. Vol. 100. Is. 4. P. 1392–1404. DOI: 10.1002/jsfa.10152.
13. Riccio B. V. F., Spósito L., Carvalho G. C., Ferrari P. C., Chorilli M. Resveratrol isoforms and conjugates: A review from biosynthesis in plants to elimination from the human body // *Arch Pharm (Weinheim)*. 2020. Vol. 353. Is. 12. P. e2000146. DOI: 10.1002/ardp.202000146.
14. Hurst W. J., Glinski J. A., Miller K. B., Apgar J., Davey M. H., Stuart D. A. Survey of the trans-resveratrol and trans-piceid content of cocoa-containing and chocolate products // *J Agric Food Chem*. 2008. Vol. 56. Is. 18. P. 8374–8378. DOI: 10.1021/jf801297w.
15. Martínez-Rojas M. Á., Balcázar H., Ponce-Nava M. S., González-Soria I., Marquina-Castillo B., Pérez-Villalva R., Bobadilla N. A. A short treatment with resveratrol after a renal ischaemia-reperfusion injury prevents maladaptive repair and long-term chronic kidney disease in rats // *The Journal of physiology*. 2024. Vol. 602. Is. 8. P. 1835–1852. DOI: 10.1113/JP285979.
16. Luo C. J., Luo F., Bu Q. D., Jiang W., Zhang W., Liu X. M., Che L., Luan H., Zhang H., Ma R. X., Sun J. P., Xu Y. Protective effects of resveratrol on acute kidney injury in rats with sepsis

// Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2020. Vol. 164. Is. 1. P. 49–56. DOI: 10.5507/bp.2019.006.

17. Нетребенко А. С., Покровский М. В. Нефропротективное действие ресвератрола при цисплатин-индуцированном остром повреждении почек // Фармакокинетика и Фармакодинамика. 2026. Т. 2. С. 73–78. DOI: 10.37489/2587-7836-2026-2-73-78.

18. Gong Q., Wang M., Jiang Y., Zha C., Yu D., Lei F., Luo Y., Feng Y., Yang S., Li J., Du L. The abrupt pathological deterioration of cisplatin-induced acute kidney injury: Emerging of a critical time point // Pharmacol Res Perspect. 2021. Vol. 9. Is. 6. P. e00895. DOI: 10.1002/prp2.895.

19. Kostina D. A., Pokrovskaya T. G., Poltev V. Y. Renoprotective effect of carbamylated darbepoetin and udenafil in ischemia-reperfusion of rat kidney due to the effect of preconditioning and inhibition of nuclear factor kappa B // Research Results in Pharmacology. 2021. Vol. 7. Is. 1. P. 1–19. DOI: 10.3897/rrpharmacology.7.63059.

20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // Kidney inter. Suppl. 2012. Vol. 2. P. 1–138.

21. Novakovic A., Bukarica L. G., Kanjuh V., Heinle H. Potassium channels-mediated vasorelaxation of rat aorta induced by resveratrol // Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006. Vol. 99. Is. 5. P. 360–364. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2006.pto_531.x.

22. Della-Morte D., Dave K. R., DeFazio R. A., Bao Y. C., Raval A. P., Perez-Pinzon M. A. Resveratrol pretreatment protects rat brain from cerebral ischemic damage via a sirtuin 1-uncoupling protein 2 pathway // Neuroscience. 2009. Vol. 159. Is. 3. P. 993–1002. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.01.017.

23. Protić D., Beleslin-Čokić B., Spremović-Rađenović S., Radunović N., Heinle H., Sćepanović R., Gojković Bukarica L. The different effects of resveratrol and naringenin on isolated human umbilical vein: the role of ATP-sensitive K⁺ channels // Phytother Res. 2014. Vol. 28. Is. 9. P. 1412–1418. DOI: 10.1002/ptr.5145.

24. Kaya S. T., Bozdogan O., Ozarslan T. O., Taskin E., Eksioglu D., Erim F., Firat T., Yasar S. The protection of resveratrol and its combination with glibenclamide, but not berberine on the diabetic hearts against reperfusion-induced arrhythmias: the role of myocardial K_{ATP} channel // Arch Physiol Biochem. 2019. Vol. 125. Is. 2. P. 114–121. DOI: 10.1080/13813455.2018.1440409.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Financing: The research was performed without external funding.