

Л.В. ВИХАРЕВА, Е.И. НОВИКОВ, А.А. ГОРЮНОВ,
А.Е. БОЙКО, Д.И. ПЕТРОВ**КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ РЕГЕНЕРАЦИИ ПОЧКИ
КАК ДЕТЕРМИНАНТЫ ИСХОДА
ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ**

Ключевые слова: почка, ишемия-реперфузия, регенерация, острое повреждение почек, сигнальные пути, анастаз, программируемое клеточное возрождение.

Процессы ишемии и последующей реперфузии лежат в основе значительной доли случаев острого повреждения почек, а также являются преобладающим фактором риска неблагоприятных исходов при трансплантации органа. Недостаточное понимание молекулярных основ и детерминант данного процесса в значительной степени замедляет появление новых стратегий, направленных на сохранение функции почки. Настоящий обзор посвящен анализу клеточных и молекулярных процессов, определяющих регенеративный ответ почечной ткани после ишемии-реперфузии, а также факторов, влияющих на баланс между восстановлением структуры нефрона и развитием патологического ремоделирования и хронической дисфункции органа. В работе рассматриваются ключевые этапы повреждения почки при гипоксии и последующей реоксигенации, включая энергетический дефицит, нарушение митохондриальной функции, оксидативный стресс, воспалительный ответ и активацию различных форм программируемой клеточной гибели. Особое внимание уделено ранней постреперфузионной стадии как критическому периоду переключения от повреждения к регенерации, в котором центральную роль играют врожденные и адаптивные иммунные клетки, поляризация макрофагов, эндотелиальная дисфункция и восстановление микроциркуляции. В ключевой части обзора обобщены современные представления о клеточных источниках регенерации почечных канальцев и молекулярных механизмах, лежащих в основе этого процесса. Проводится анализ участия сигнальных путей Wnt/ β -catenin, Notch и Hippo–YAP/TAZ в регуляции клеточной пластичности, пролиферации и дифференцировки. Отдельный раздел посвящен перспективным концепциям обратимости клеточной гибели, таким как анастаз и программируемое клеточное возрождение, которые потенциально расширяют регенеративный пул клеток. Подчеркивается, что пространственно-временная координация этих процессов является ключевым фактором, определяющим исход ишемически-реперфузионного повреждения почки.

Введение. Способность тканей к восстановлению представляет собой фундаментальное свойство, обеспечивающее гомеостатическую устойчивость организма. Именно процессы регенерации во многом определяют клинический прогноз и исход большого спектра заболеваний и состояний. Особый интерес эти процессы представляют в органах с выраженной клеточной специализацией и устойчивой тканевой архитектоникой, таких как почка. Несмотря на высокую структурную сложность, клетки канальцев почки обладают значительной, хотя и ограниченной способностью к репарации после острого повреждения [11]. Эффективность данного процесса напрямую коррелирует с условиями, при которых возникает патогенное воздействие, и временем его экспозиции [10].

В контексте почечной патологии одним из наиболее распространенных и клинически значимых триггеров острого повреждения, напрямую затрагивающего

механизмы репарации, является ишемия-реперфузия. В ходе развития этого состояния реализуются универсальные молекулярные и клеточные механизмы повреждения, которые служат плацдармом для запуска скоординированных реакций, составляющих основу репаративного процесса [50].

Актуальность ишемии-реперфузии в клинической практике обусловлена высокой частотой встречаемости, особенно в трансплантологии, где фазы ишемии и последующего восстановления кровотока составляют неотъемлемый этап хирургического вмешательства [38, 51]. В соответствии со статистикой Российского трансплантологического общества, в 2025 г. в Российской Федерации было выполнено 1 957 операций по трансплантации почек [6]. Данный показатель превышает совокупное количество трансплантаций всех прочих органов, что свидетельствует о доминирующей роли данного вида вмешательства в отечественной практике. Более того, эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой распространенности ишемии-реперфузии в структуре причин острого повреждения почек (ОПП), включая сепсис, гиповолемический и кардиогенный шок [46, 50]. По данным N.H. Lameire et al., ишемически-реперфузионное повреждение составляет примерно 30–35% всех случаев ОПП, при том что это состояние в том или ином виде развивается примерно в 57,3% случаев госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии (согласно работе С.И. Бередникова и соавт.) [1, 37].

Несмотря на высокую клиническую распространенность ишемически-реперфузионного повреждения почки, терапевтические возможности целенаправленного влияния на исход этого процесса по-прежнему остаются ограниченными. В значительной степени это связано с недостаточным пониманием механизмов, которые не только лежат в основе первичного повреждения, но и определяют характер регенеративного ответа почечной ткани.

Целью обзора является систематический анализ ключевых клеточных и молекулярных процессов, участвующих в повреждении и регенерации почечной ткани после ишемии-реперфузии, с акцентом на механизмы, определяющие судьбу нефрона в постишемический период, и баланс между восстановлением структуры и функции почки и развитием патологического ремоделирования.

Проведен систематический анализ отечественных и зарубежных научных публикаций, посвященных клеточным и молекулярным механизмам регенерации почки при ишемически-реперфузионном повреждении. Поиск литературы осуществлялся в электронных базах данных PubMed, Scopus и eLIBRARY по названиям, аннотациям и ключевым словам с использованием русско- и англоязычных поисковых запросов: «почка», «ишемия-реперфузия», «острое повреждение почек», «регенерация», «репарация», «гипоксия», «реоксигенация», «анастаз», «программируемое клеточное возрождение», «kidney», «ischemia-reperfusion injury», «acute kidney injury», «renal regeneration», «repair», «cell plasticity», «anastasis», «programmed cell survival». Критериями включения являлись наличие данных о клеточных и молекулярных механизмах ишемически-реперфузионного повреждения почки, процессах регенерации и репарации нефрона, участии иммунных клеток и сигнальных путей в регуляции восстановительных процессов, а также исследования, посвященные новым концепциям обратимости клеточной гибели. В анализ включались оригинальные исследования, систематические обзоры и метаанализы, опубликованные преимущественно за последние 10–15 лет. Критерии исключения – дублирующиеся публикации, работы с ограниченной методологической ценностью, а также исследования, не соответствующие тематике обзора.

Механизмы повреждения почки при ишемии-реперфузии. Патогенез повреждения почечной ткани в условиях ишемии-реперфузии развивается вследствие последовательного воздействия двух факторов: исходной гипоксии и последующей реоксигенации. Ишемия представляет собой острое снижение доставки крови в ткани, которое в течение короткого времени приводит к выраженным нарушениям энергетического обмена и формирует предпосылки для усиленного повреждения после восстановления кровотока. Первичные изменения затрагивают метаболические, ионные и морфологические характеристики клеток [41, 47, 50].

На субклеточном уровне ключевым последствием ишемии является выраженный энергетический дефицит. Ограничение поступления кислорода нарушает синтез АТФ и вызывает переход клеточного метаболизма на анаэробный гликолиз с накоплением лактата [5]. Наиболее уязвимыми в этом отношении оказываются клетки проксимальных канальцев и толстого восходящего отдела петли Генле, что связано с их высокой метаболической активностью и значительной плотностью митохондрий [16, 48]. Ионные нарушения, возникающие вследствие угнетения Na^+/K^+ -АТФазы, сопровождаются внутриклеточным накоплением Na^+ и осмотическим отеком клетки [44]. На световом и электронно-микроскопическом уровне на этом этапе выявляются увеличение объема клеток, дестабилизация межклеточных контактов и десквамация отдельных эпителиоцитов в просвет канальца [17, 25].

Дополнительным следствием энергетического дефицита является нарушение работы эндоплазматической сети, так называемый стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР-стресс), ведущий к нарушению энергезависимых процессов фолдинга белковых молекул [15]. Вследствие избытка дефектных белков клетка теряет способность поддерживать нормальный гомеостаз, что нарушает ее функции и в конечном счете может приводить к активации программ апоптоза или других путей гибели [70].

Эндотелиальные клетки, в свою очередь, утрачивают барьерную функцию и начинают экспрессировать лейкоцитарные молекулы адгезии (ICAM, VCAM), а на морфологическом уровне демонстрируют характерные изменения: набухание, потерю гликокаликса, разрыхление межклеточных контактов и формирование микропузырьков на поверхности [66]. Утрата барьерной функции и снижение продукции NO способствуют формированию стаза и микротромбоза, что морфологически проявляется сужением просвета сосудов и агрегацией форменных элементов крови, это приводит к усиленному нарушению кровотока (феномен «no-reflow») [58].

Реперфузия знаменует критический этап повреждения: восстановление доставки кислорода приводит к резкому усилению генерации активных форм кислорода (АФК) [10, 41, 62]. Быстрое окисление сукцината вызывает перегрузку компонентов дыхательной цепи и появление обратного потока электронов через комплекс I (RET), генерирующий супероксид [18, 47]. Значительный вклад в продукцию АФК вносит и ксантиноксидаза, которая образуется из ксантиндегидрогеназы вследствие Ca^{2+} -перегрузки при ишемии [53].

Также усиливаются и ионные нарушения: несмотря на восстановление АТФ, Na^+/K^+ -насос в первые минуты работает преимущественно в режиме коррекции ацидоза: Na^+/H^+ -обменник активно выводит протоны водорода H^+ , что увеличивает поступление Na^+ внутрь клетки, это усиливает натриевую перегрузку [17, 24].

Со стороны клубочкового барьера эти процессы сопровождаются уплотнением и слиянием ножек подоцитов, что приводит к нарушению целостности

почечного фильтра. На ультраструктурном уровне отмечаются дезорганизация актина, утрата белков щелевой диафрагмы (Neph1, ZO-1, nephrin, podocin), а также их перераспределение из мембраны в цитоплазму, что сопровождается разобщением межклеточных контактов и развитием протеинурии [60].

Кроме усиления некроза и апоптоза, реперфузия инициирует дополнительные, неапоптотические пути гибели клеток, которые существенно усугубляют повреждение ткани. Так, некроптоз активируется в условиях выраженного окислительного стресса, когда резкое повышение уровня АФК и провоспалительных цитокинов, прежде всего TNF- α , приводит к запуску сигнального каскада RIPK1/RIPK3/MLKL, вызывающего контролируемый разрыв клеточной мембраны и высвобождение воспалительных медиаторов [42]. Пироптоз развивается вследствие активации рецептора NLRP3 (семейство внутриклеточных рецепторов распознавания паттернов) под действием молекулярных паттернов повреждения, образующихся при первичном разрушении клеток. Это приводит к сборке инфламмасомы, активации каспаз, формированию пор в мембране и выбросу IL-1 β и IL-18, усиливающих воспалительную реакцию [2]. Ферроптоз, напротив, является железозависимой формой гибели клеток, при которой накопление Fe²⁺, усиленное образование АФК и прогрессирующая липидная пероксидация развиваются на фоне снижения активности антиоксидантной системы GPX4 и истощения запасов глутатиона [69].

Ранняя постреперфузионная стадия: переход от повреждения к регенерации. Переход к репаративным процессам в почке начинается в самые ранние часы после восстановления кровотока. Первичными триггерами этого перехода служат такие процессы, как уменьшение активности оксидативного стресса, высвобождение большого количества клеточного детрита и появление в очаге иммунных клеток, распознающих молекулярные паттерны повреждения и выделяющих биологически активные вещества, необходимые для запуска регенерации в микроокружении [26, 32, 57, 62].

Нейтрофилы и провоспалительные макрофаги M1-типа, инфильтрируя ткань почки в ответ на повреждение, играют первоначально защитную роль: они обеспечивают фагоцитоз некротического материала и первичные воспалительные реакции [26, 30]. Активация лейкоцитарных рецепторов распознавания паттернов (РРП) из семейства TLR (toll-like receptor), особенно TLR4 и TLR3, запускает внутриклеточный каскад, ведущий к активации NF- κ B, что заставляет клетку синтезировать провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6, IL-8 и др.) [43, 57]. На раннем этапе восстановления воспалительный каскад усиливает вторичное повреждение почечной ткани и временно ухудшает функцию почек, однако он также является необходимым этапом репарации, поскольку иммунные клетки, в частности макрофаги, продуцируют цитокины (в частности, факторы роста), способствующие регенерации [9, 59]. Примечательно, что первоначальный состав продуктов клеточного распада также во многом определяет исход реперфузии. Повышенная концентрация HMOX1 (англ. high mobility group box 1), гистонов и бигликанов задает вектор развития выраженного воспалительного ответа (способствует выработке провоспалительных цитокинов), вторичного повреждения почечных канальцев и, как следствие, предопределяет неблагоприятный исход [21].

Ключевым ранним событием, определяющим переход к репарации, становится поляризация макрофагов в сторону альтернативно активированного (M2) фенотипа. Эти клетки секретируют факторы роста (IGF-1, PDGF), которые

напрямую стимулируют пролиферацию и миграцию эпителиальных и эндотелиальных клеток, обеспечивая восстановление [30]. Напротив, затяжная активация нейтрофилов и M1-макрофагов поддерживает хроническое воспаление, усугубляет тканевое повреждение и блокирует регенерацию, что в итоге способствует развитию фиброза и прогрессированию хронической болезни почек [14, 31]. Однако роль M1/M2-макрофагов в восстановлении может в значительной степени меняться в зависимости от общего вектора процессов повреждения и восстановления [13]. Так, при формировании хронического воспаления основным источником профиброгенного TGF- β в почке на поздних этапах ремоделирования служат преимущественно M2-, а не M1-макрофаги, тогда как M1-фенотип на ранней стадии может, напротив, способствовать деградации избыточного внеклеточного матрикса за счет секреции матриксных металлопротеиназ [67]. Соответственно, исход во многом определяется микроокружением и характером первоначального повреждения: длительная ишемия, сопровождающаяся высокой концентрацией молекулярных паттернов повреждения (DAMPs), поддерживает провоспалительный M1-фенотип на ранних стадиях и препятствует репарации. На поздних же стадиях избыточная поляризация M2-макрофагов может приводить к гиперэкспрессии профибротических цитокинов, таких как TGF- β и CTGF [21, 44, 67].

Еще одним важнейшим аспектом для запуска адекватной регенерации также является полноценное восстановление кровотока и нивелирование «*post-reflow*» феномена. Адекватное кровоснабжение в момент регенерации обеспечивает необходимый приток питательных веществ и эвакуацию продуктов клеточного распада. Это обязательное условие для энергоемких процессов пролиферации и ресинтеза мембранных структур [58]. Восстановление почечных капилляров происходит во многом за счет пролиферации резидентных эндотелиальных клеток и перicyтов, выживших в ходе повреждения [33]. Кроме того, в регенерации капиллярной сети в значительной степени задействованы пришлые клетки, изначально обладающие стволовыми свойствами. Они рекрутируются из костного мозга и носят название эндотелиальных прогениторных клеток (англ. — *endothelial progenitor cells*, EPC) [36, 49].

Таким образом, уже на ранних этапах происходит частичная детерминация пути, по которому пойдет восстановление: полная регенерация или хронизация процесса с формированием фиброза. Именно продолжительность и активность начального воспалительного ответа задают траекторию для последующих, более тонких регуляторных механизмов, определяя, сможет ли система в целом переключиться на продуктивную репарацию [26, 32, 62].

Клеточные источники и молекулярные механизмы, лежащие в основе регенерации. После острого реперфузионного повреждения почечных канальцев восстановление функциональной паренхимы путем восполнения клеточного пула является фундаментальным аспектом регенерации. На сегодняшний день выделяют два основных не взаимоисключающих механизма, лежащих в основе этого процесса: обратную дифференцировку (дедифференцировку) выживших эпителиоцитов и пролиферацию резидентных клеток-предшественниц [1, 4, 40].

В пользу первой модели свидетельствуют данные, согласно которым восстановление эпителиальной выстилки канальцев во многом обеспечивается за счет популяции выживших в ходе повреждения эпителиальных клеток, преимущественно локализованных в S3-сегменте проксимальных канальцев [34].

В исследованиях описывается их способность к молекулярно-фенотипической перестройке после повреждения: утрачивая признаки терминальной дифференцировки (исчезновение щеточной каемки, нарушение апикально-базальной полярности, снижение экспрессии маркеров зрелого эпителия), клетки приобретают черты эмбрионального состояния [29, 34, 40]. Это подтверждается индукцией экспрессии (реэкспрессии) эмбриональных и мезенхимальных маркеров, таких как виментин, Pax-2 и NCAM [31]. В процессе регенерации клетки снова постепенно приобретают зрелые черты: восстанавливается клеточная полярность, а также специализированные морфофункциональные характеристики, что приводит к реституции целостности и функции нефрона [4, 12, 34]. Работы последних лет свидетельствуют, что в процессе регенерации формируется популяция так называемых «рассеянных тубулярных клеток» (англ. – scattered tubular cells, STC), обладающих репаративным фенотипом [23]. Эксперименты с методом lineage-tracing (метод генетического мечения клеточных линий) доказали, что эти клетки не являются статичной субпопуляцией, а образуются в процессе восстановления из любых выживших тубулярных клеток, представляя собой транзиторный, индуцированный фенотип [54]. После восстановления архитектоники ткани STC подвергаются обратной дифференцировке в зрелые функциональные эпителиоциты.

Непосредственной молекулярной основой этих процессов выступает каскад скоординированной активации сигнальных путей, которые определяют судьбу клеток в условиях ишемии-реперфузии. Наиболее важное значение имеют три сигнальные системы, активируемые в почке при регенерации: Wnt/ β -catenin, Notch и Hippo–YAP/TAZ [22, 28, 29, 63]. Эти каскады взаимодействуют между собой, формируя динамичную сеть регуляции, в которой временная последовательность и степень активности каждого пути определяют исход повреждения.

Одним из ключевых является путь Wnt/ β -catenin. В норме он практически не функционирует во взрослой почке, но при остром повреждении, включая ишемию-реперфузию, он транзиторно активируется [63]. При этом происходит выброс Wnt-лигандов (в почке – прежде всего Wnt4 и Wnt7b), которые воздействуют на соседние эпителиоциты, заставляя их менять свои транскрипционные программы [52, 63]. Главным образом в клетках активируются гены пролиферации (c-MYC, Cyclin D1, Axin2 и др.), пути дедифференцировки, в частности Lgr5, Msi1, а также гены семейства SOX, отвечающие за стволовую программу [35]. Клинические перспективы изучения этого пути подтверждаются работами по его фармакологической модуляции: малая молекула ICG-001 и ее аналог PRI-724 избирательно блокируют взаимодействие β -catenin с коактиватором CBP, подавляя транскрипцию профибротических генов-мишеней (Snail1, PAI-1, MMP-7). Данный подход демонстрирует антифибротический эффект на моделях тубулоинтерстициального повреждения почки и рассматривается как перспективное направление таргетной терапии [39].

Подобную роль в процессе регенерации играет еще один эволюционно консервативный путь – Notch. В остром периоде его активация также способствует пролиферации и восстановлению тубулярного эпителия, что ускоряет функциональное восстановление почки. Причем, согласно наблюдениям S. Gupta et al., повышение уровня экспрессии Delta-1 (Notch-лиганда) на ранней фазе повреждения при ишемии-реперфузии было локализовано исключительно в проксимальном канальце [27]. Это согласуется с ранее упомянутой работой R. Kramann et al., где приводятся доказательства, что главной нишей

регенерации функциональных эпителиоцитов в почке является S3-сегмент проксимального канальца нефрона [34].

Схожую парадигму транзиторной активации демонстрирует и другой сигнальный путь – Hippo-YAP/TAZ. После повреждения почечных канальцев происходит транзиторная активация и транслокация в ядро белков YAP и TAZ, где они взаимодействуют с транскрипционными факторами TEAD и запускают экспрессию генов, стимулирующих пролиферацию, выживание и восстановление эпителиальных клеток [28, 65]. Кроме того, TAZ также защищает тубулярные клетки от апоптоза и способствует репарации через подавление стресс-активированных путей, таких как p38 и JNK [61]. Терапевтический потенциал модуляции этого каскада также подтвержден экспериментально: фармакологическое ингибирование YAP вертепорфином на модели почечной ишемии-реперфузии у мышей ослабляло макрофагальную инфильтрацию, снижая выраженность дезадаптивной репарации канальцев и последующего хронического воспаления [68].

Принципиально, что указанные сигнальные системы функционируют не изолированно, а образуют взаимосвязанную регуляторную сеть с многочисленными точками конвергенции. Так, активация Wnt/ β -catenin подавляет компоненты комплекса Hippo (LATS1/2), что обеспечивает ядерную транслокацию YAP/TAZ и синергичное усиление пролиферативного сигнала [22, 28]. В свою очередь, Notch-зависимая экспрессия Hes1 способна ограничивать активность β -catenin-мишеней, формируя негативную обратную связь, которая предотвращает избыточную дедифференцировку эпителиоцитов [22]. Кроме того, все три пути конвергируют на уровне регуляции выживания клеток в условиях стресса: β -catenin и YAP/TAZ напрямую индуцируют экспрессию антиапоптотических факторов семейства Bcl-2 (в частности, Mcl-1 и Bcl-xL), тем самым повышая порог запуска программируемой клеточной гибели [28, 65]. Это обстоятельство является особенно значимым, поскольку именно баланс между про- и антиапоптотическими факторами определяет, будет ли инициированная программа гибели необратимо реализована или клетка сохранит потенциал для возврата к жизнеспособному состоянию.

В то же время обсуждаемые сигнальные каскады не являются исключительной прерогативой канальцевого эпителия: Wnt-лиганды активно секретируются также перицитами, резидентными интерстициальными фибробластами и макрофагами, а их рецепция в этих же клеточных популяциях запускает программу миофибробластической дифференцировки, лежащую в основе тубуло-интерстициального фиброза [22]. Один и тот же лиганд-рецепторный каскад может выполнять противоположные функции в зависимости от клеточного контекста: в эпителии Wnt/ β -catenin преимущественно поддерживает пролиферативно-репаративную программу, тогда как в перицитах и фибробластах его устойчивая активация индуцирует трансдифференцировку в миофибробласты с развитием фиброза даже в отсутствие дополнительного повреждающего стимула [19]. Это подчеркивает необходимость рассматривать данные пути как сложную интегральную систему, а не изолированный эпителиальный механизм. Это подтверждается экспериментальными данными о попытках фармакологической модуляции этих каскадов: ингибирование γ -секретазы (в частности, DBZ и DAPT) блокирует протеолитическую активацию Notch и опосредованно подавляет TGF- β /Smad2/3-зависимый фиброгенез при обструктивной нефропатии, что рассматривается как потенциальная терапевтическая стратегия торможения прогрессирования почечного фиброза [64].

Другой большой кластер работ в области регенерации почки сосредоточен на изучении резидентной популяции клеток-предшественников (прогениторных клеток), выполняющих функцию фиксированного «резерва», ответственного за репарацию тубулярного эпителия (в отечественной литературе этот феномен иногда описывают как «провизорность» ткани почки) [3, 4]. В ряде исследований клетки, экспрессирующие CD133 и CD24, обнаруживаются в различных отделах нефрона и демонстрируют пролиферативный потенциал, устойчивость к повреждению и способность дифференцироваться в тубулярный эпителий [7, 8]. Однако их непосредственная роль в регенерации остается дискуссионной, поскольку, как уже упоминалось, современные данные, полученные методами lineage-tracing и одноклеточного РНК-секвенирования, свидетельствуют, что основной механизм восстановления заключается не в активации специализированного резерва, а в дедифференцировке и пролиферации выживших зрелых тубулярных эпителиоцитов [34, 54].

Возможно, что различие между описанными регенеративными стратегиями может проявляться по-разному в зависимости от условий и выраженности повреждения ткани. Преобладание регенерации посредством дедифференцировки и пролиферации зрелых эпителиоцитов канальцев, вероятно, характерно для случаев умеренного (сублетального) повреждения, поскольку сохранение жизнеспособности этих клеток является необходимым условием для запуска восстановительных процессов. Вовлечение же резидентных прогениторных популяций, устойчивых к повреждению, может отражать более глубокое и протяженное повреждение, сопровождающееся истощением регенеративного потенциала основной массы зрелых клеток. Однако данное предположение в настоящее время не имеет прямого экспериментального подтверждения и требует дальнейших целенаправленных исследований.

Косвенным аргументом в пользу такой гипотезы может служить появление новых данных о молекулярных механизмах, позволяющих клеткам выживать в условиях сублетального повреждения и сохранять способность к последующей регенерации. В рамках этой дискуссии представляют интерес недавно описанные процессы, связанные с обратимостью клеточной гибели, которые потенциально могут расширять пул выживших эпителиоцитов при умеренно выраженном ишемически-реперфузионном повреждении. Таким процессом является феномен анастаза (англ. anastasis), который еще не имеет широкого признания в медико-биологическом сообществе. Это процесс обратимого восстановления клетки из состояния начавшейся программируемой клеточной гибели (в частности, апоптоза) [56]. Сам термин «анастаз», происходящий от греческого слова «воскрешение» (ἀνάστασις), был впервые предложен H.L. Tang et al. в 2012 г. для описания явления, при котором клетка, миновав ключевые контрольные точки апоптоза, возвращалась к нормальному жизненному циклу [55]. И хотя феномен анастаза активно исследуется в онкологии и клеточной биологии, его потенциальная роль в регенерации остается малоизученной [45]. В частности, на сегодняшний день отсутствуют убедительные данные, подтверждающие существование этого процесса в тканях почки, включая модели острого повреждения. Еще более актуальным это направление исследований становится благодаря появлению новых данных о программируемом клеточном возрождении (англ. programmed cell revival). Это схожий процесс, описанный в 2025 г. K. Dhar et al., который наделяет клетки способностью восстанавливать органеллы, цитоскелет, транскрипционный профиль и функциональную активность после

запуска путей гибели [20]. Вероятно, этот путь может формировать частные механизмы анастаза или представлять собой самостоятельный, более комплексный феномен, который предполагает целенаправленную реконструкцию всей клеточной организации.

В силу этого углубленное изучение этих процессов в контексте почечной регенерации выглядит крайне перспективным, так как анастаз и клеточное возрождение могут влиять на исход почечного повреждения, расширяя пул клеток, способных к репаративной пролиферации, что теоретически повышает эффективность регенерации тубулярного эпителия [34].

Обсуждение. Анализ представленных данных позволяет заключить, что детерминированность структур взрослой почки не является окончательной, в то же время характер и пространственно-временная динамика молекулярных перестроек формируют траекторию восстановления. Эпителиальные клетки проксимальных канальцев в ответ на ишемически-реперфузионное повреждение проходят стадию выраженной дедифференцировки, которая отражает направленный адаптивный регресс к более примитивному фенотипу, определяющему регенеративный потенциал нефрона [54].

Вместе с тем ряд ключевых вопросов в данной области остается предметом дискуссий. Прежде всего не решен вопрос об относительном вкладе дедифференцировки зрелых эпителиоцитов и активации резидентных прогениторов в восстановление тубулярного эпителия. Данные lineage-tracing демонстрируют доминирующую роль первого механизма, однако большинство этих исследований выполнено в моделях умеренного повреждения [34, 54]. При более тяжелой ишемии значительная доля эпителиоцитов необратимо погибает, в этом случае вклад $CD133^+/CD24^+$ прогениторов может оказаться существенно более значимым [7]. Однако подобная зависимость пока не имеет систематической экспериментальной разработки. Не менее дискуссионным остается вопрос о том, когда регенеративная активация сигнальных путей Wnt и YAP/TAZ переходит в патологическую: данные L. Xiao et al., а также M. Edeling et al. указывают на принципиальную роль длительности активации, однако молекулярный «переключатель» между регенеративной и профибротической программами до сих пор не идентифицирован [22, 63].

Отдельную проблему составляет интерпретация феноменов анастаза и программируемого клеточного возрождения в контексте почечной регенерации. С одной стороны, теоретических препятствий для протекания этого процесса в клетках нефрона нет. С другой – отсутствие прямых данных по почечным моделям не позволяет исключить, что выживание части клеток после запуска апоптоза объясняется просто конкуренцией про- и антиапоптотических сигналов в микроокружении, а не целенаправленной программой анастаза. Установление вклада каждого из механизмов требует углубленного анализа динамики клеточных и молекулярных процессов в моделях ишемии-реперфузии почки, что составляет одну из ключевых задач последующих работ.

Выводы. Исход ишемически-реперфузионного повреждения почки определяется координацией сигнальных, метаболических и воспалительных процессов, которые задают баланс между повреждением и регенерацией. Ключевым элементом этого перехода выступает дедифференцировка эпителиальных клеток канальцев, обеспечивающая запуск восстановительных программ. В этой связи все большее значение приобретает понимание тонкой регуляции данных процессов, включая временную динамику сигнальных сетей и эпигенетические

механизмы. При этом особая перспектива видится в изучении новых механизмов потенциальной обратимости клеточной гибели, расширяющих представления о пластичности почечной ткани и возможностях ее восстановления.

Литература

1. Бердников С.И., Васина Н.В. Острое почечное повреждение 2020: эпидемиология, критерии диагностики, показания, сроки начала и модальность заместительной почечной терапии // Анестезиология и реаниматология. 2020. № 5. С. 63–69. DOI: 10.17116/anaesthesiology202005163.
2. Влияние доставки оксида азота на процессы апоптоза, некроптоза и пироптоза в почечной паренхиме при моделировании искусственного кровообращения: экспериментальное исследование / М.А. Те, Н.О. Каменщиков, Ю.К. Подоксенов и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2024. Т. 21, № 3. С. 26–33. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-3-26-33.
3. Имплантационный рост и провизорность / С.М. Пантелеев, Г.С. Соловьев, В.Л. Янин и др. СПб.: РИЦ «Айвекс», 2014. 160 с.
4. Регенерация клеток почки: дедифференцировка тубулярного эпителия, резидентные стволовые клетки и возможные ниши для почечных предшественников / Н.В. Андрианова, М.И. Буян, Л.Д. Зорова и др. // International Journal of Molecular Sciences. 2019. Т. 20, № 24. 6326. DOI: 10.3390/ijms20246326.
5. Роль пируватдегидрогеназного комплекса в развитии ишемически-реперфузионного синдрома / К.А. Попов, Я.Е. Денисова, И.М. Быков и др. // Кубанский научный медицинский вестник. 2022. № 4. С. 75–93.
6. Статистика в РФ за 2026 г. [Электронный ресурс] // НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова. URL: <https://www.transpl.ru/about/statistics/> (дата обращения: 07.12.2025).
7. Al-Marsoum S., Mehus A.A., Shrestha S. et al. Proteasomes Are Critical for Maintenance of CD133+CD24+ Kidney Progenitor Cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, vol. 24(17), Art. 13303. DOI: 10.3390/ijms-241713303.
8. Angelotti M.L., Ronconi E., Ballerini L. et al. Characterization of renal progenitors committed toward tubular lineage and their regenerative potential in renal tubular injury. *Stem Cells*, 2012, vol. 30(8), pp. 1714–1725. DOI: 10.1002/stem.1130.
9. Bakker P.J., Butter L.M., Claessen N. et al. A tissue-specific role for Nlrp3 in tubular epithelial repair after renal ischemia/reperfusion. *Am. J. Pathol.*, 2014, vol. 184(7), pp. 2013–2022. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.04.005.
10. Baraldi O., Bianchi F., Menghi V. et al. An in vitro model of renal inflammation after ischemic oxidative stress injury: nephroprotective effects of a hyaluronan ester with butyric acid on mesangial cells. *J. Inflamm. Res.*, 2017, vol. 10, pp. 135–142. DOI: 10.2147/JIR.S138431.
11. Benigni A., Morigi M., Remuzzi G. Kidney regeneration. *Lancet*, 2010, vol. 375(9722), pp. 1310–1317. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60237-1.
12. Bonventre J.V. Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003, vol. 14(Suppl 1), pp. S55–S61. DOI: 10.1097/01.asn.0000067652.51441.21.
13. Chen T., Cao Q., Wang Y. et al. M2 macrophages in kidney disease: biology, therapies, and perspectives. *Kidney Int*, 2019, vol. 95(4), pp. 760–773. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.041.
14. Chen H., Liu N., Zhuang S. Macrophages in Renal Injury, Repair, Fibrosis Following Acute Kidney Injury and Targeted Therapy. *Front. Immunol.*, 2022, vol. 13, Art. 934299. DOI: 10.3389/fimmu.2022.934299.
15. Chen X., Shi C., He M. et al. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2023, vol. 8(1), Art. 352. DOI: 10.1038/s41392-023-01570-w.
16. Chevalier R.L. The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: role of the glomerulotubular junction. *Am. J. Physiol.-Renal Physiol.*, 2016, vol. 311(1), pp. F145–F161. DOI: 10.1152/ajprenal.00164.2016.
17. Chihanga T., Ma Q., Nicholson J.D. et al. NMR spectroscopy and electron microscopy identification of metabolic and ultrastructural changes to the kidney following ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol.-Renal Physiol.*, 2018, vol. 314(2), pp. F154–F166. DOI: 10.1152/ajprenal.00363.2017.
18. Chouchani E.T., Pell V.R., Gaude E. et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature*, 2014, vol. 515(7527), pp. 431–435. DOI: 10.1038/nature13909.
19. DiRocco D.P., Kobayashi A., Taketo M.M. et al. Wnt4/β-catenin signaling in medullary kidney myofibroblasts. *J Am Soc Nephrol*. 2013, vol. 24(9), pp. 1399–1412. DOI: 10.1681/ASN.2012050512.
20. Dhar K., Jena K.K., Mehto S. et al. Programmed cell revival from imminent cell death enhances tissue repair and regeneration. *EMBO J.*, 2025, vol. 44(19), pp. 5244–5289. DOI: 10.1038/s44318-025-00540-y.

21. Dwyer G.K., Turnquist H.R. Untangling Local Pro-Inflammatory, Reparative, and Regulatory Damage-Associated Molecular-Patterns (DAMPs) Pathways to Improve Transplant Outcomes. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12, Art. 611910. DOI: 10.3389/fimmu.2021.611910.
22. Edeling M., Ragi G., Huang S. et al. Developmental signalling pathways in renal fibrosis: the roles of Notch, Wnt and Hedgehog. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2016, vol. 12(7), pp. 426–439. DOI: 10.1038/nrneph.2016.54.
23. Eymael J., van den Broek M., Miesen L. et al. Human scattered tubular cells represent a heterogeneous population of glycolytic dedifferentiated proximal tubule cells. *J. Pathol.*, 2023, vol. 259(2), pp. 149–162. DOI: 10.1002/path.6029.
24. Fischesser D.M., Bo B., Benton R.P. et al. Controlling Reperfusion Injury With Controlled Reperfusion: Historical Perspectives and New Paradigms. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 2021, vol. 26(6), pp. 504–523. DOI: 10.1177/10742484211046674.
25. Fogo A.B., Lusco M.A., Najafian B. et al. AJKD Atlas of Renal Pathology: Ischemic Acute Tubular Injury. *Am. J. Kidney Dis.*, 2016, vol. 67(5), Art. e25. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.03.003.
26. Gu L., Tao Y., Chen C. et al. Initiation of the inflammatory response after renal ischemia/reperfusion injury during renal transplantation. *Int. Urol. Nephrol.*, 2018, vol. 50(11), pp. 2027–2035. DOI: 10.1007/s11255-018-1918-6.
27. Gupta S., Li S., Abedin M.J. et al. Effect of Notch activation on the regenerative response to acute renal failure. *Am. J. Physiol.-Renal Physiol.*, 2010, vol. 298(1), pp. F209–F215. DOI: 10.1152/ajprenal.00451.2009.
28. Habshi T., Shelke V., Kale A. et al. Hippo signaling in acute kidney injury to chronic kidney disease transition: Current understandings and future targets. *Drug Discov. Today*, 2023, vol. 28(8), Art. 103649. DOI: 10.1016/j.drudis.2023.103649.
29. Hallman M.A., Zhuang S., Schnellmann R.G. Regulation of dedifferentiation and redifferentiation in renal proximal tubular cells by the epidermal growth factor receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2008, vol. 325(2), pp. 520–528. DOI: 10.1124/jpet.107.134031.
30. Han H.I., Skvarca L.B., Espiritu E.B. et al. The role of macrophages during acute kidney injury: destruction and repair. *Pediatr. Nephrol.*, 2019, vol. 34(4), pp. 561–569. DOI: 10.1007/s00467-017-3883-1.
31. Huen S.C., Moeckel G.W., Cantley L.G. Macrophage-specific deletion of transforming growth factor- β 1 does not prevent renal fibrosis after severe ischemia-reperfusion or obstructive injury. *Am. J. Physiol.-Renal Physiol.*, 2013, vol. 305(4), pp. F477–F484. DOI: 10.1152/ajprenal.00624.2012.
32. Jansen M.P., Emal D., Teske G.J. et al. Release of extracellular DNA influences renal ischemia reperfusion injury by platelet activation and formation of neutrophil extracellular traps. *Kidney Int.*, 2017, vol. 91(2), pp. 352–364. DOI: 10.1016/j.kint.2016.08.006.
33. Jung Y.J., Kim D.H., Lee A.S. et al. Peritubular capillary preservation with COMP-angiopoietin-1 decreases ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury. *Am. J. Physiol.-Renal Physiol.*, 2009, vol. 297(4), pp. F952–F960. DOI: 10.1152/ajprenal.00064.2009.
34. Kramann R., Kusaba T., Humphreys B.D. Who regenerates the kidney tubule? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2015, vol. 30(6), pp. 903–910. DOI: 10.1093/ndt/gfu281.
35. Kuncewitch M., Yang W.L., Corbo L. et al. WNT Agonist Decreases Tissue Damage and Improves Renal Function After Ischemia-Reperfusion. *Shock*, 2015, vol. 43(3), pp. 268–275. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000293.
36. Kwon O., Miller S., Li N. et al. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells and endothelial cells may contribute to endothelial repair in the kidney immediately after ischemia-reperfusion. *J. Histochem. Cytochem.*, 2010, vol. 58(8), pp. 687–694. DOI: 10.1369/jhc.2010.956011.
37. Lameire N.H., Bagga A., Cruz D. et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet*, 2013, vol. 382(9887), pp. 170–179. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60647-9.
38. Lasorsa F., Rutigliano M., Milella M. et al. Ischemia–Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, vol. 25(8), Art. 4332. DOI: 10.3390/ijms25084332.
39. Li S.S., Sun Q., Hua M.R. et al. Targeting the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway as a Potential Therapeutic Strategy in Renal Tubulointerstitial Fibrosis. *Front Pharmacol.*, 2021, vol. 12, Art. 19880. DOI: 10.3389/fphar.2021.719880.
40. Lin F., Moran A., Igarashi P. Intrarenal cells, not bone marrow-derived cells, are the major source for regeneration in postischemic kidney. *J. Clin. Invest.*, 2005, vol. 115(7), pp. 1756–1764. DOI: 10.1172/JCI23015.
41. Lindeman J.H., Wijermars L.G., Kostidis S. et al. Results of an explorative clinical evaluation suggest immediate and persistent post-reperfusion metabolic paralysis drives kidney ischemia reperfusion injury. *Kidney Int.*, 2020, vol. 98(6), pp. 1476–1488. DOI: 10.1016/j.kint.2020.07.026.
42. Linkermann A., Hackl M.J., Kunzendorf U. et al. Necroptosis in immunity and ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Transplant.*, 2013, vol. 13(11), pp. 2797–2804. DOI: 10.1111/ajt.12448.

43. Ludes P.O., de Roquetaillade C., Chousterman B.G. et al. Role of Damage-Associated Molecular Patterns in Septic Acute Kidney Injury, From Injury to Recovery. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12, Art. 606622. DOI: 10.3389/fimmu.2021.606622.
44. Maryam B., Smith M.E., Miller S.J. et al. Macrophage Ontogeny, Phenotype, and Function in Ischemia Reperfusion-Induced Injury and Repair. *Kidney360*, 2024, vol. 5(3), pp. 459–470. DOI: 10.34067/KID.0000000000000376.
45. Mohammed R.N., Khosravi M., Rahman H.S. et al. Anastasis: cell recovery mechanisms and potential role in cancer. *Cell Commun. Signal.*, 2022, vol. 20(1), Art. 81. DOI: 10.1186/s12964-022-00880-w.
46. Murphy E., Eisner D.A. Regulation of intracellular and mitochondrial sodium in health and disease. *Circ. Res.*, 2009, vol. 104(3), pp. 292–303. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.189050.
47. Ostermann M., Lumletgul N., Jeong R. et al. Acute kidney injury. *Lancet*, 2025, vol. 405(10474), pp. 241–256. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02385-7.
48. Pan Y., Zhu J. Mitochondria in Renal Ischemia-Reperfusion Injury: From Mechanisms to Therapeutics. *Biomedicines*, 2026, vol. 14(2), Art. 310. DOI: 10.3390/biomedicines14020310.
49. Patschan D., Kribben A., Müller G.A. Postischemic microvasculopathy and endothelial progenitor cell-based therapy in ischemic AKI: update and perspectives. *Am. J. Physiol.-Renal Physiol.*, 2016, vol. 311(2), pp. F382–F394. DOI: 10.1152/ajprenal.00232.2016.
50. Polichnowski A.J., Griffin K.A., Licea-Vargas H. et al. Pathophysiology of unilateral ischemia-reperfusion injury: importance of renal counterbalance and implications for the AKI-CKD transition. *Am. J. Physiol.-Renal Physiol.*, 2020, vol. 318(5), pp. F1086–F1099. DOI: 10.1152/ajprenal.00590.2019.
51. Ponticelli C. Ischaemia-reperfusion injury: a major protagonist in kidney transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2014, vol. 29(6), pp. 1134–1140. DOI: 10.1093/ndt/gft488.
52. Schunk S.J., Floege J., Fliser D. et al. WNT- β -catenin signalling – a versatile player in kidney injury and repair. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2021, vol. 17(3), pp. 172–184. DOI: 10.1038/s41581-020-00343-w.
53. Soliman E., Elshazly S.M., Shewaikh S.M. et al. Reno- and hepato-protective effect of allopurinol after renal ischemia/reperfusion injury: Crosstalk between xanthine oxidase and peroxisome proliferator-activated receptor gamma signaling. *Food Chem. Toxicol.*, 2023, vol. 178, Art. 113868. DOI: 10.1016/j.fct.2023.113868.
54. Stamellou E., Leuchtle K., Moeller M.J. Regenerating tubular epithelial cells of the kidney. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2021, vol. 36(11), pp. 1968–1975. DOI: 10.1093/ndt/gfaa103.
55. Tang H.L., Tang H.M., Mak K.H. et al. Cell survival, DNA damage, and oncogenic transformation after a transient and reversible apoptotic response. *Mol. Biol. Cell*, 2012, vol. 23(12), pp. 2240–2252. DOI: 10.1091/mbc.E11-11-0926.
56. Tang H.M., Talbot C.C. Jr., Fung M.C. et al. Molecular signature of anastasis for reversal of apoptosis. *F1000Res.*, 2017, vol. 6, Art. 43. DOI: 10.12688/f1000research.10568.2.
57. Thurman J.M. Triggers of inflammation after renal ischemia/reperfusion. *Clin. Immunol.*, 2007, vol. 123(1), pp. 7–13. DOI: 10.1016/j.clim.2006.09.008.
58. Tóth A., Jeney V. Hypoxia-Induced Changes in Endothelial Cell Phenotype and Function. *Anti-oxid. Redox Signal.*, 2025, vol. 43(16-18), pp. 849–868. DOI: 10.1089/ars.2025.1022.
59. Vallés P.G., Gil Lorenzo A.F., García R.D. et al. Toll-like Receptor 4 in Acute Kidney Injury. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, vol. 24(2), Art. 1415. DOI: 10.3390/ijms24021415.
60. Wagner M.C., Rhodes G., Wang E. et al. Ischemic injury to kidney induces glomerular podocyte effacement and dissociation of slit diaphragm proteins Neph1 and ZO-1. *J. Biol. Chem.*, 2008, vol. 283(51), pp. 35579–35589. DOI: 10.1074/jbc.M805507200.
61. Wu C.L., Chang C.C., Yang T.H. et al. Tubular transcriptional co-activator with PDZ-binding motif protects against ischemic acute kidney injury. *Clin. Sci.*, 2020, vol. 134(13), pp. 1593–1612. DOI: 10.1042/CS20200223.
62. Wu L., Xiong X., Wu X. et al. Targeting Oxidative Stress and Inflammation to Prevent Ischemia-Reperfusion Injury. *Front. Mol. Neurosci.*, 2020, vol. 13, Art. 28. DOI: 10.3389/fnmol.2020.00028.
63. Xiao L., Zhou D., Tan R.J. et al. Sustained Activation of Wnt/ β -Catenin Signaling Drives AKI to CKD Progression. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2016, vol. 27(6), pp. 1727–1740. DOI: 10.1681/ASN.2015040449.
64. Xiao Z., Zhang J., Peng X. et al. The Notch γ -secretase inhibitor ameliorates kidney fibrosis via inhibition of TGF- β /Smad2/3 signaling pathway activation. *Int J Biochem Cell Biol.*, 2014, vol. 55, pp. 65–71. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.08.009.
65. Xu J., Li P.X., Wu J. et al. Involvement of the Hippo pathway in regeneration and fibrogenesis after ischaemic acute kidney injury: YAP is the key effector. *Clin. Sci.*, 2016, vol. 130(5), pp. 349–363. DOI: 10.1042/CS20150385.
66. Yu H., Kalogeris T., Korthuis R.J. Reactive species-induced microvascular dysfunction in ischemia/reperfusion. *Free Radic. Biol. Med.*, 2019, vol. 135, pp. 182–197. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.02.031.
67. Zeng J., Zhang Y., Huang C. Macrophages polarization in renal inflammation and fibrosis animal models (Review). *Mol Med Rep*, 2024, vol. 29(2), Art. 29. DOI: 10.3892/mmr.2023.13152.

68. Zheng Z., Li C., Shao G. et al. Hippo-YAP/MCP-1 mediated tubular maladaptive repair promote inflammation in renal failed recovery after ischemic AKI. *Cell Death Dis.*, 2021, vol. 12(8), Art. 754. DOI: 10.1038/s41419-021-04041-8.

69. Zhou L., Han S., Guo J. et al. Ferroptosis-A New Dawn in the Treatment of Organ Ischemia-Reperfusion Injury. *Cells*, 2022, vol. 11(22), Art. 3653. DOI: 10.3390/cells11223653.

70. Zhu L.R., Cui W., Liu H.P. Research progress and advances in endoplasmic reticulum stress regulation of acute kidney injury. *Ren. Fail.*, 2024, vol. 46(2), Art. 2433160. DOI: 10.1080/0886022X.2024.2433160.

ВИХАРЕВА ЛАРИСА ВЛАДИМИРОВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии, директор института фундаментальной медицины, Тюменский государственный медицинский университет, Россия, Тюмень (vikharevalv@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6864-4417>).

НОВИКОВ ЕВГЕНИЙ ИГОРЕВИЧ – заведующий МНИЛ «МорфоЛаб» института фундаментальной медицины, Тюменский государственный медицинский университет, Россия, Тюмень (enovikov307@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5931-3648>).

ГОРЮНОВ АНТОН АНАТОЛЬЕВИЧ – аспирант направления «Клеточная биология», лаборант МНИЛ «МорфоЛаб» института фундаментальной медицины, Тюменский государственный медицинский университет, Россия, Тюмень (Simsom2@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4564-1625>).

БОЙКО АНГЕЛИНА ЕВГЕНЬЕВНА – врач-терапевт участковый, Городская поликлиника № 3, Россия, Тюмень (angeblina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2919-0521>).

ПЕТРОВ ДАНИИЛ ИВАНОВИЧ – ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Тюменский государственный медицинский университет, Россия, Тюмень (tgmu@tyumsmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2705-1927>).

Larisa V. VIKHAREVA, Evgeniy I. NOVIKOV, Anton A. GORYUNOV,
Angelina E. BOYKO, Daniil I. PETROV

CELLULAR AND MOLECULAR ASPECTS OF KIDNEY REGENERATION AS FACTORS DETERMINING THE OUTCOME OF ISCHEMIC REPERFUSION INJURY

Key words: kidney, ischemia-reperfusion, regeneration, acute kidney injury, signaling pathways, anastasis, programmed cell regeneration.

The processes of ischemia and subsequent reperfusion underlie a significant part of cases of acute kidney injury, they are also the predominant risk factor for adverse outcomes during organ transplantation. Insufficient understanding of molecular foundations and determinants of this process significantly slows down the emergence of new strategies aimed at preserving kidney function. This review is devoted to the analysis of cellular and molecular processes that determine the regenerative response of renal tissue after ischemia-reperfusion, as well as factors affecting the balance between restoration of the nephron structure and the development of pathological remodeling and chronic organ dysfunction. The paper examines the key stages of kidney damage in hypoxia and subsequent reoxygenation, including energy deficiency, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, inflammatory response and activation of various forms of programmed cell death. Special attention is paid to the early post-reperfusion stage as a critical period of switching from damage to regeneration, in which innate and adaptive immune cells, polarization of macrophages, endothelial dysfunction and restoration of microcirculation play the central role. The key part of the review summarizes modern views of cellular sources of renal tubule regeneration and molecular mechanisms underlying this process. The involvement of the Wnt/ β -catenin, Notch and Hippo–YAP/TAZ signaling pathways in regulation of cell plasticity, proliferation and differentiation is analyzed. A separate section is devoted to promising concepts of cell death reversibility, such as anastasis and programmed cell regeneration, which potentially expand the regenerative pool of cells. It is emphasized that spatiotemporal coordination of these processes is a key factor determining the outcome of ischemic reperfusion injury to the kidney.

References

1. Berdnikov S.I., Vasina N.V. *Ostroee pochechnoe povrezhdenie 2020: epidemiologiya, kriterii diagnostiki, pokazaniya, sroki nachala i modal'nost' zamestitel'noi pochechnoi terapii* [Acute kidney injury 2020: epidemiology, diagnostic criteria, indications, timing and modality of renal replacement therapy

initiation]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*, 2020, no. 5, pp. 63–69. DOI: 10.17116/anaesthesiology202005163.

2. Te M.A., Kamenshchikov N.O., Podoksenov Yu.K. et al. *Vliyanie dostavki oksida azota na protsessy apoptoza, nekroptoza i piroptoza v pochechnoi parenkhime pri modelirovanii iskusstvennogo krovoobrashcheniya: eksperimental'noe issledovanie* [Effect of nitric oxide delivery on apoptosis, necrosis and pyroptosis processes in the renal parenchyma during modeling of cardiopulmonary bypass: an experimental study]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*, 2024, vol. 21, no. 3, pp. 26–33. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-3-26-33.

3. Panteleev S.M., Solov'ev G.S., Yanin V.L. et al. *Implantatsionnyi rost i provizornost'* [Implantation growth and provisional structures]. St. Petersburg, Aiveks Publ., 2014, 160 p.

4. Andrianova N.V., Buyan M.I., Zorova L.D. et al. *Regeneratsiya kletok pochki: dedifferentsirovka tubulyarnogo epiteliya, rezidentnye stvolovye kletki i vozmozhnye nishi dlya pochechnykh predshestvennikov* [Kidney Cells Regeneration: Dedifferentiation of Tubular Epithelium, Resident Stem Cells, and Possible Niches for Renal Progenitors]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, vol. 20, no. 24, 6326. DOI: 10.3390/ijms20246326.

5. Popov K.A., Denisova Ya.E., Bykov I.M. et al. *Rol' piruvatdegidrogenaznogo kompleksa v razviti ishemicheskii-reperfuzionnogo sindroma* [The role of the pyruvate dehydrogenase complex in the development of ischemia-reperfusion syndrome]. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*, 2022, no. 4, pp. 75–93.

6. *Statistika v RF za 2026 g.* [Statistics Russian Federation. 2026]. Available at: <https://www.transpl.ru/about/statistics/> (Accessed Date: 2025, Dec. 7).

7. Al-Marsoum S., Mehus A.A., Shrestha S. et al. Proteasomes Are Critical for Maintenance of CD133+CD24+ Kidney Progenitor Cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, vol. 24(17), Art. 13303. DOI: 10.3390/ijms241713303.

8. Angelotti M.L., Ronconi E., Ballerini L. et al. Characterization of renal progenitors committed toward tubular lineage and their regenerative potential in renal tubular injury. *Stem Cells*, 2012, vol. 30(8), pp. 1714–1725. DOI: 10.1002/stem.1130.

9. Bakker P.J., Butter L.M., Claessen N. et al. A tissue-specific role for Nlrp3 in tubular epithelial repair after renal ischemia/reperfusion. *Am. J. Pathol.*, 2014, vol. 184(7), pp. 2013–2022. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.04.005.

10. Baraldi O., Bianchi F., Menghi V. et al. An in vitro model of renal inflammation after ischemic oxidative stress injury: nephroprotective effects of a hyaluronan ester with butyric acid on mesangial cells. *J. Inflamm. Res.*, 2017, vol. 10, pp. 135–142. DOI: 10.2147/JIR.S138431.

11. Benigni A., Morigi M., Remuzzi G. Kidney regeneration. *Lancet*, 2010, vol. 375(9722), pp. 1310–1317. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60237-1.

12. Bonventre J.V. Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2003, vol. 14(Suppl 1), pp. S55–S61. DOI: 10.1097/01.asn.0000067652.51441.21.

13. Chen T., Cao Q., Wang Y et al. M2 macrophages in kidney disease: biology, therapies, and perspectives. *Kidney Int*, 2019, vol. 95(4), pp. 760–773. DOI: 10.1016/j.kint.2018.10.041.

14. Chen H., Liu N., Zhuang S. Macrophages in Renal Injury, Repair, Fibrosis Following Acute Kidney Injury and Targeted Therapy. *Front. Immunol.*, 2022, vol. 13, Art. 934299. DOI: 10.3389/fimmu.2022.934299.

15. Chen X., Shi C., He M. et al. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2023, vol. 8(1), Art. 352. DOI: 10.1038/s41392-023-01570-w.

16. Chevalier R.L. The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease: role of the glomerulotubular junction. *Am. J. Physiol.-Renal Physiol.*, 2016, vol. 311(1), pp. F145–F161. DOI: 10.1152/ajprenal.00164.2016.

17. Chihanga T., Ma Q., Nicholson J.D. et al. NMR spectroscopy and electron microscopy identification of metabolic and ultrastructural changes to the kidney following ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol.-Renal Physiol.*, 2018, vol. 314(2), pp. F154–F166. DOI: 10.1152/ajprenal.00363.2017.

18. Chouchani E.T., Pell V.R., Gaude E. et al. Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS. *Nature*, 2014, vol. 515(7527), pp. 431–435. DOI: 10.1038/nature13909.

19. DiRocco DP, Kobayashi A, Taketo MM et al. Wnt4/β-catenin signaling in medullary kidney myofibroblasts. *J Am Soc Nephrol*. 2013, vol. 24(9), pp. 1399–1412. DOI: 10.1681/ASN.2012050512.

20. Dhar K., Jena K.K., Mehto S. et al. Programmed cell revival from imminent cell death enhances tissue repair and regeneration. *EMBO J.*, 2025, vol. 44(19), pp. 5244–5289. DOI: 10.1038/s44318-025-00540-y.

21. Dwyer G.K., Turnquist H.R. Untangling Local Pro-Inflammatory, Reparative, and Regulatory Damage-Associated Molecular-Patterns (DAMPs) Pathways to Improve Transplant Outcomes. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12, Art. 611910. DOI: 10.3389/fimmu.2021.611910.

22. Edeling M., Ragi G., Huang S. et al. Developmental signalling pathways in renal fibrosis: the roles of Notch, Wnt and Hedgehog. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2016, vol. 12(7), pp. 426–439. DOI: 10.1038/nrneph.2016.54.

23. Eymael J., van den Broek M., Miesen L. et al. Human scattered tubular cells represent a heterogeneous population of glycolytic dedifferentiated proximal tubule cells. *J. Pathol.*, 2023, vol. 259(2), pp. 149–162. DOI: 10.1002/path.6029.
24. Fischesser D.M., Bo B., Benton R.P. et al. Controlling Reperfusion Injury With Controlled Reperfusion: Historical Perspectives and New Paradigms. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 2021, vol. 26(6), pp. 504–523. DOI: 10.1177/10742484211046674.
25. Fogo A.B., Lusco M.A., Najafian B. et al. AJKD Atlas of Renal Pathology: Ischemic Acute Tubular Injury. *Am. J. Kidney Dis.*, 2016, vol. 67(5), Art. e25. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.03.003.
26. Gu L., Tao Y., Chen C. et al. Initiation of the inflammatory response after renal ischemia/reperfusion injury during renal transplantation. *Int. Urol. Nephrol.*, 2018, vol. 50(11), pp. 2027–2035. DOI: 10.1007/s11255-018-1918-6.
27. Gupta S., Li S., Abedin M.J. et al. Effect of Notch activation on the regenerative response to acute renal failure. *Am. J. Physiol.-Renal Physiol.*, 2010, vol. 298(1), pp. F209–F215. DOI: 10.1152/ajprenal.00451.2009.
28. Habshi T., Shelke V., Kale A. et al. Hippo signaling in acute kidney injury to chronic kidney disease transition: Current understandings and future targets. *Drug Discov. Today*, 2023, vol. 28(8), Art. 103649. DOI: 10.1016/j.drudis.2023.103649.
29. Hallman M.A., Zhuang S., Schnellmann R.G. Regulation of dedifferentiation and redifferentiation in renal proximal tubular cells by the epidermal growth factor receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2008, vol. 325(2), pp. 520–528. DOI: 10.1124/jpet.107.134031.
30. Han H.I., Skvarca L.B., Espiritu E.B. et al. The role of macrophages during acute kidney injury: destruction and repair. *Pediatr. Nephrol.*, 2019, vol. 34(4), pp. 561–569. DOI: 10.1007/s00467-017-3883-1.
31. Huen S.C., Moeckel G.W., Cantley L.G. Macrophage-specific deletion of transforming growth factor- β 1 does not prevent renal fibrosis after severe ischemia-reperfusion or obstructive injury. *Am. J. Physiol.-Renal Physiol.*, 2013, vol. 305(4), pp. F477–F484. DOI: 10.1152/ajprenal.00624.2012.
32. Jansen M.P., Emal D., Teske G.J. et al. Release of extracellular DNA influences renal ischemia reperfusion injury by platelet activation and formation of neutrophil extracellular traps. *Kidney Int.*, 2017, vol. 91(2), pp. 352–364. DOI: 10.1016/j.kint.2016.08.006.
33. Jung Y.J., Kim D.H., Lee A.S. et al. Peritubular capillary preservation with COMP-angiopoietin-1 decreases ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury. *Am. J. Physiol.-Renal Physiol.*, 2009, vol. 297(4), pp. F952–F960. DOI: 10.1152/ajprenal.00064.2009.
34. Kramann R., Kusaba T., Humphreys B.D. Who regenerates the kidney tubule? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2015, vol. 30(6), pp. 903–910. DOI: 10.1093/ndt/gfu281.
35. Kunczewich M., Yang W.L., Corbo L. et al. WNT Agonist Decreases Tissue Damage and Improves Renal Function After Ischemia-Reperfusion. *Shock*, 2015, vol. 43(3), pp. 268–275. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000293.
36. Kwon O., Miller S., Li N. et al. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells and endothelial cells may contribute to endothelial repair in the kidney immediately after ischemia-reperfusion. *J. Histochem. Cytochem.*, 2010, vol. 58(8), pp. 687–694. DOI: 10.1369/jhc.2010.956011.
37. Lameire N.H., Bagga A., Cruz D. et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet*, 2013, vol. 382(9887), pp. 170–179. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60647-9.
38. Lasorsa F., Rutigliano M., Milella M. et al. Ischemia–Reperfusion Injury in Kidney Transplantation: Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, vol. 25(8), Art. 4332. DOI: 10.3390/ijms25084332.
39. Li S.S., Sun Q., Hua M.R. et al. Targeting the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway as a Potential Therapeutic Strategy in Renal Tubulointerstitial Fibrosis. *Front Pharmacol.*, 2021, vol. 12. Art. 719880, DOI: 10.3389/fphar.2021.719880.
40. Lin F., Moran A., Igarashi P. Intrarenal cells, not bone marrow-derived cells, are the major source for regeneration in postischemic kidney. *J. Clin. Invest.*, 2005, vol. 115(7), pp. 1756–1764. DOI: 10.1172/JCI23015.
41. Lindeman J.H., Wijermars L.G., Kostidis S. et al. Results of an explorative clinical evaluation suggest immediate and persistent post-reperfusion metabolic paralysis drives kidney ischemia reperfusion injury. *Kidney Int.*, 2020, vol. 98(6), pp. 1476–1488. DOI: 10.1016/j.kint.2020.07.026.
42. Linkermann A., Hackl M.J., Kunzendorf U. et al. Necroptosis in immunity and ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Transplant.*, 2013, vol. 13(11), pp. 2797–2804. DOI: 10.1111/ajt.12448.
43. Ludes P.O., de Roquetaillade C., Chousterman B.G. et al. Role of Damage-Associated Molecular Patterns in Septic Acute Kidney Injury, From Injury to Recovery. *Front. Immunol.*, 2021, vol. 12, Art. 606622. DOI: 10.3389/fimmu.2021.606622.
44. Maryam B., Smith M.E., Miller S.J. et al. Macrophage Ontogeny, Phenotype, and Function in Ischemia Reperfusion-Induced Injury and Repair. *Kidney360*, 2024, vol. 5(3), pp. 459–470. DOI: 10.34067/KID.0000000000000376.
45. Mohammed R.N., Khosravi M., Rahman H.S. et al. Anastasis: cell recovery mechanisms and potential role in cancer. *Cell Commun. Signal.*, 2022, vol. 20(1), Art. 81. DOI: 10.1186/s12964-022-00880-w.

46. Murphy E., Eisner D.A. Regulation of intracellular and mitochondrial sodium in health and disease. *Circ. Res.*, 2009, vol. 104(3), pp. 292–303. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.108.189050.
47. Ostermann M., Lumlertgul N., Jeong R. et al. Acute kidney injury. *Lancet*, 2025, vol. 405(10474), pp. 241–256. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02385-7.
48. Pan Y., Zhu J. Mitochondria in Renal Ischemia-Reperfusion Injury: From Mechanisms to Therapeutics. *Biomedicines*, 2026, vol. 14(2), Art. 310. DOI: 10.3390/biomedicines14020310.
49. Patschan D., Kribben A., Müller G.A. Postischemic microvasculopathy and endothelial progenitor cell-based therapy in ischemic AKI: update and perspectives. *Am. J. Physiol.-Renal Physiol.*, 2016, vol. 311(2), pp. F382–F394. DOI: 10.1152/ajprenal.00232.2016.
50. Polichnowski A.J., Griffin K.A., Licea-Vargas H. et al. Pathophysiology of unilateral ischemia-reperfusion injury: importance of renal counterbalance and implications for the AKI-CKD transition. *Am. J. Physiol.-Renal Physiol.*, 2020, vol. 318(5), pp. F1086–F1099. DOI: 10.1152/ajprenal.00590.2019.
51. Ponticelli C. Ischaemia-reperfusion injury: a major protagonist in kidney transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2014, vol. 29(6), pp. 1134–1140. DOI: 10.1093/ndt/gft488.
52. Schunk S.J., Floege J., Fliser D. et al. WNT- β -catenin signalling – a versatile player in kidney injury and repair. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2021, vol. 17(3), pp. 172–184. DOI: 10.1038/s41581-020-00343-w.
53. Soliman E., Elshazly S.M., Shewaikh S.M. et al. Reno- and hepato-protective effect of allopurinol after renal ischemia/reperfusion injury: Crosstalk between xanthine oxidase and peroxisome proliferator-activated receptor gamma signaling. *Food Chem. Toxicol.*, 2023, vol. 178, Art. 113868. DOI: 10.1016/j.fct.2023.113868.
54. Stamellou E., Leuchte K., Moeller M.J. Regenerating tubular epithelial cells of the kidney. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2021, vol. 36(11), pp. 1968–1975. DOI: 10.1093/ndt/gfaa103.
55. Tang H.L., Tang H.L., Mak K.H. et al. Cell survival, DNA damage, and oncogenic transformation after a transient and reversible apoptotic response. *Mol. Biol. Cell*, 2012, vol. 23(12), pp. 2240–2252. DOI: 10.1091/mbc.E11-11-0926.
56. Tang H.M., Talbot C.C. Jr., Fung M.C. et al. Molecular signature of anastasis for reversal of apoptosis. *F1000Res.*, 2017, vol. 6, Art. 43. DOI: 10.12688/f1000research.10568.2.
57. Thurman J.M. Triggers of inflammation after renal ischemia/reperfusion. *Clin. Immunol.*, 2007, vol. 123(1), pp. 7–13. DOI: 10.1016/j.clim.2006.09.008.
58. Tóth A., Jeney V. Hypoxia-Induced Changes in Endothelial Cell Phenotype and Function. *Antioxid. Redox Signal.*, 2025, vol. 43(16-18), pp. 849–868. DOI: 10.1089/ars.2025.1022.
59. Vallés P.G., Gil Lorenzo A.F., García R.D. et al. Toll-like Receptor 4 in Acute Kidney Injury. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, vol. 24(2), Art. 1415. DOI: 10.3390/ijms24021415.
60. Wagner M.C., Rhodes G., Wang E. et al. Ischemic injury to kidney induces glomerular podocyte effacement and dissociation of slit diaphragm proteins Nephrin and ZO-1. *J. Biol. Chem.*, 2008, vol. 283(51), pp. 35579–35589. DOI: 10.1074/jbc.M805507200.
61. Wu C.L., Chang C.C., Yang T.H. et al. Tubular transcriptional co-activator with PDZ-binding motif protects against ischemic acute kidney injury. *Clin. Sci.*, 2020, vol. 134(13), pp. 1593–1612. DOI: 10.1042/CS20200223.
62. Wu L., Xiong X., Wu X. et al. Targeting Oxidative Stress and Inflammation to Prevent Ischemia-Reperfusion Injury. *Front. Mol. Neurosci.*, 2020, vol. 13, Art. 28. DOI: 10.3389/fnmol.2020.00028.
63. Xiao L., Zhou D., Tan R.J. et al. Sustained Activation of Wnt/ β -Catenin Signaling Drives AKI to CKD Progression. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2016, vol. 27(6), pp. 1727–1740. DOI: 10.1681/ASN.2015040449.
64. Xiao Z., Zhang J., Peng X. et al. The Notch γ -secretase inhibitor ameliorates kidney fibrosis via inhibition of TGF- β /Smad2/3 signaling pathway activation. *Int J Biochem Cell Biol.*, 2014, vol. 55, pp. 65–71. DOI: 10.1016/j.biocel.2014.08.009.
65. Xu J., Li P.X., Wu J. et al. Involvement of the Hippo pathway in regeneration and fibrogenesis after ischaemic acute kidney injury: YAP is the key effector. *Clin. Sci.*, 2016, vol. 130(5), pp. 349–363. DOI: 10.1042/CS20150385.
66. Yu H., Kalogeris T., Korthuis R.J. Reactive species-induced microvascular dysfunction in ischemia/reperfusion. *Free Radic. Biol. Med.*, 2019, vol. 135, pp. 182–197. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.02.031.
67. Zeng J., Zhang Y., Huang C. Macrophages polarization in renal inflammation and fibrosis animal models (Review). *Mol Med Rep*, 2024, vol. 29(2), Art. 29. DOI: 10.3892/mmr.2023.13152.
68. Zheng Z., Li C., Shao G. et al. Hippo-YAP/MCP-1 mediated tubular maladaptive repair promote inflammation in renal failed recovery after ischemic AKI. *Cell Death Dis.*, 2021, vol. 12(8), Art. 754. DOI: 10.1038/s41419-021-04041-8.
69. Zhou L., Han S., Guo J. et al. Ferroptosis-A New Dawn in the Treatment of Organ Ischemia-Reperfusion Injury. *Cells*, 2022, vol. 11(22), Art. 3653. DOI: 10.3390/cells11223653.
70. Zhu L.R., Cui W., Liu H.P. Research progress and advances in endoplasmic reticulum stress regulation of acute kidney injury. *Ren. Fail.*, 2024, vol. 46(2), Art. 2433160. DOI: 10.1080/08860-22X.2024.2433160.

LARISA V. VIKHAREVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Human Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Director, Institute of Fundamental Medicine, Tyumen State Medical University, Russia, Tyumen (vikharevalv@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6864-4417>).

EVGENIY I. NOVIKOV – Head of the Youth Research Laboratory "MorphoLab", Institute of Fundamental Medicine, Tyumen State Medical University, Russia, Tyumen (enovikov307@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5931-3648>).

ANTON A. GORYUNOV – Post-Graduate Student, Cell Biology Program, Laboratory Assistant, Youth Research Laboratory "MorphoLab", Institute of Fundamental Medicine, Tyumen State Medical University, Russia, Tyumen (Simsom2@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-4564-1625>).

ANGELINA E. BOYKO – District Physician, City Polyclinic No. 3, Russia, Tyumen (angeblina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2919-0521>).

DANIIL I. PETROV – Assistant Lecturer, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Tyumen State Medical University, Russia, Tyumen (tgmu@tyumsmu.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2705-1927>).

Формат цитирования: Клеточные и молекулярные аспекты регенерации почки как детерминанты исхода ишемически-реперфузионного повреждения [Электронный ресурс] / Л.В. Вихарева, Е.И. Новиков, А.А. Горюнов и др. // Acta medica Eurasica. 2026. № 3. С. 70–86. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2026/3/9>. DOI: 10.47026/2413-4864-2026-3-70-86.