



Влияние блокатора АТФ-зависимых калиевых каналов глибенкламида на нефропротективный эффект полидатына при цисплатин-индуцированном остром повреждении почек

Нетребенко А. С.¹, Покровский М. В.¹, Бессмертный Д. В.²

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
Белгород, Российская Федерация

²ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер», Белгород, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Острое повреждение почек — грозный патологический процесс, часто развивающийся на фоне химиотерапии цисплатином. Ранее была продемонстрирована способность фитоалексина полидатына к снижению негативного влияния цисплатина на функцию почек. Однако механизмы, благодаря которым реализуется нефропротективный потенциал полидатына, окончательно не установлены.

Цель. Изучить влияние блокатора АТФ-зависимых калиевых каналов глибенкламида на реализацию нефропротективного эффекта полидатына при моделировании цисплатин-индуцированного острого повреждения почек.

Материалы и методы. Исследование проведено на 50 белых лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 250–300 г, которые были разделены на 5 групп ($n = 10$). Моделирование острого почечного повреждения осуществлялось путём внутрибрюшинного введения цисплатина в дозе 5 мг/кг в 1-й и 8-й дни эксперимента. С целью нефропротекции ежедневно внутривенно вводили полидатин в дозе 12 мг/кг. Для блокировки АТФ-зависимых калиевых каналов использовался глибенкламид внутривенно в дозе 5 мг/кг за 30 минут до введения полидатына. Спустя 14 суток после первого введения цисплатина оценивали лабораторные и инструментальные показатели функции почек.

Результаты. Адекватное функционирование АТФ-зависимых калиевых каналов играет важную роль в реализации нефропротективных свойств полидатына при моделировании цисплатин-индуцированного острого повреждения почек. Введение глибенкламида с целью блока K^+_{ATP} -каналов совместно с полидатыном сопровождалось достоверным падением защитного потенциала последнего: возрастали показатели азотемии, ухудшались скорость клубочковой фильтрации и фракционная экскреция натрия, снижался уровень микроциркуляции в почках. На фоне падения показателя микроциркуляции также возрастал уровень протеинурии.

Выводы. АТФ-зависимые калиевые каналы имеют большое влияние на реализацию нефропротективного потенциала полидатына при моделировании цисплатин-индуцированного острого повреждения почек.

Ключевые слова: полидатин; АТФ-зависимые калиевые каналы; цисплатин; острое повреждение почек; микроциркуляция

Для цитирования:

Нетребенко А. С., Покровский М. В., Бессмертный Д. В. Влияние блокатора АТФ-зависимых калиевых каналов глибенкламида на нефропротективный эффект полидатына при цисплатин-индуцированном остром повреждении почек. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2026;(3):117–124. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-3-117-124>. EDN: RUMZGR

Поступила: 22.07.2026. В доработанном виде: 05.08.2026. Принята к печати: 09.09.2026. Опубликовано: 30.09.2026.

Influence of the ATP-sensitive potassium channel blocker glibenclamide on the nephroprotective effect of polydatin in cisplatin-induced acute kidney injury

Aleksandr S. Netrebenco¹, Mikhail V. Pokrovsky¹, Dmitriy V. Bessmertny²

¹Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

²Belgorod regional oncology clinic, Belgorod, Russian Federation

Abstract

Relevance. Acute kidney injury is a serious pathological process that often develops during treatment with cisplatin. The ability of the phytoalexin polydatin to reduce the negative impact of cisplatin on kidney function has previously been demonstrated. However, the mechanisms by which polydatin exerts its nephroprotective potential have not been fully elucidated.

Objective. To investigate the effect of the ATP-sensitive potassium channel blocker glibenclamide on the implementation of the nephroprotective effect of polydatin in modeling cisplatin-induced acute kidney injury.

Materials and methods. The study was conducted on 50 white laboratory male Wistar rats weighing 250–300g, which were divided into 5 groups ($n = 10$). Modeling of acute kidney injury was carried out by intraperitoneal administration of cisplatin at a dose of 5 mg/kg on the 1st and 8th days of the experiment. For the purpose of nephroprotection, polydatin was administered intragastrically daily at a dose of 12 mg/kg. To block ATP-sensitive potassium channels, glibenclamide was used intragastrically at a dose of 5 mg/kg 30 minutes before the administration of polydatin. 14 days after the first administration of cisplatin, laboratory and instrumental indicators of renal function were assessed.

Results. Adequate functioning of ATP-sensitive potassium channels plays a key role in the nephroprotective properties of polydatin in a model of cisplatin-induced acute kidney injury. Administration of glibenclamide to block ATP-sensitive potassium channels, combined with polydatin, was associated with a significant decrease in the protective potential of the latter: increased azotemia, deterioration of the glomerular filtration rate and fractional sodium excretion, and decreased renal microcirculation. Against the background of a decrease in the microcirculation index, the level of proteinuria also increased.

Conclusions. ATP-sensitive potassium channels have a significant influence on the implementation of the nephroprotective potential of polydatin in the modeling of cisplatin-induced acute kidney injury.

Keywords: polydatin; ATP-sensitive potassium channels; cisplatin; acute kidney injury; microcirculation

For citations:

Netrebenko AS, Pokrovsky MV, Bessmertnyy DV. Influence of the ATP-sensitive potassium channel blocker glibenclamide on the nephroprotective effect of polydatin in cisplatin-induced acute kidney injury. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2026;(3):117–124. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-3-117-124>. EDN: RUMZGR

Received: 22.07.2026. **Revision received:** 05.08.2026. **Accepted:** 09.09.2026. **Published:** 30.09.2026.

Введение / Introduction

Острое повреждение почек — грозный патологический процесс, при котором нарушается адекватная транспортная функция эпителия почечных канальцев и, как следствие, процессы реабсорбции и секреции веществ, что в значительной степени влияет на поддержание гомеостаза [1]. Данное осложнение часто развивается на фоне проведения лекарственной противоопухолевой терапии цисплатином [2, 3]. Наиболее чувствителен к повреждающим факторам эпителий проксимальных извитых канальцев, где в норме происходит реабсорбция большинства веществ: белков и аминокислот — до 100 %, глюкозы — до 100 %, натрия — около 65 % и т. д. [4, 5].

Применение цисплатина у каждого третьего пациента сопровождается развитием острого канальцевого некроза, что приводит к выраженным белковым и водно-электролитным нарушениям [6]. Данное осложнение обусловлено способностью цисплатина накапливаться в эпителии проксимальных канальцев, оказывая на него непосредственное повреждающее действие, что приводит к их гибели, развитию оксидативного стресса и воспаления [7, 8].

Поиск природных антиоксидантов, обладающих нефропротективным потенциалом, до сих пор остаётся крайне актуальной задачей [9]. В ряде исследований была продемонстрирована способность фитоалексина полидатаина к снижению негативного влияния цисплатина на функцию почек при моделировании острого почечного повреждения в эксперименте: выявлено достоверное улучшение показателей азотемии, скорости клубочковой фильтрации и фракционной экскреции натрия, а также рост уровня микроциркуляции в почечной паренхиме [10]. Безусловным положительным фактом является широкая распространённость и доступность природных источников полидатаина [11]. Однако механизм его ренопротективного действия окончательно не ясен и требует дальнейшего изучения.

Ионные каналы, особенно каналы семейства транзиторных рецепторных потенциалов (TRP), играют ключевую роль в реакциях клеток на стресс, таких как воспаление и апоптоз, и оказывают значительное влияние на инициацию и развитие заболеваний почек [12]. Доказано, что активация АТФ-зависимых калиевых каналов (K_{ATP}^{+} -каналов) при гипоксии эпителия

проксимальных канальцев нефрона способствует стабилизации мембранного потенциала, снижая риск перегрузки клеток ионами кальция и уменьшая оксидативный стресс [13]. При моделировании эндотелиальной дисфункции, приводящей к повреждению миокарда и паренхимы почек, введение селективного активатора митохондриальных K_{ATP}^{+} -каналов сопровождалось выраженным снижением альбуминурии, экскреции с мочой KIM-1 и улучшением гистологической картины ткани миокарда [14]. АТФ-зависимые калиевые каналы в значительной степени влияют на нефропротективный потенциал симвастатина, пептида, имитирующего α спираль В эритропоэтина, никорандила при ишемии-реперфузии почек [15, 16]

Однако роль АТФ-зависимых калиевых каналов в реализации нефропротективных свойств полидатаина при моделировании цисплатин-индуцированного острого повреждения почек остаётся неустановленной.

Цель / Objective

Изучить влияние блокатора АТФ-зависимых калиевых каналов глибенкламида на реализацию нефропротективного эффекта полидатаина при моделировании цисплатин-индуцированного острого повреждения почек.

Материалы и методы / Materials and methods

Исследование проведено на 50 белых лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 250–300 г в строгом соответствии с международной конвенцией об обращении с лабораторными животными «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS N170», а также нормами права Российской Федерации. Протокол эксперимента был одобрен местным независимым этическим комитетом Белгородского государственного национального исследовательского университета (Протокол № 01-10i/24 от 1 октября 2024 г.). Для участия в эксперименте отбирались животные, прошедшие карантинный режим (14 дней) и не имеющие внешних признаков заболеваний.

Моделирование острого почечного повреждения осуществлялось путём внутрибрюшинного введения

цисплатина (Фармасинтез-Норд, Россия) в дозе 5 мг/кг в 1-й и 8-й дни эксперимента. Для защиты паренхимы почек от токсического воздействия ежедневно внутрижелудочно через зонд вводили природный фитоалексин полидатин (Sigma Aldrich, КНР) в дозе 12 мг/кг в виде суспензии в 0,05 % растворе карбоксиметилцеллюлозы натрия в течение 14 суток. Для блокировки АТФ-зависимых калиевых каналов использовался глибенкламид (Манинил, Берлин-Хеми АГ, Германия), который также применяли внутрижелудочно в дозе 5 мг/кг за 30 минут до введения полидатаина. Цисплатин, полидатин и глибенкламид применялись в дозировках, которые использовались ранее в ходе исследований отечественными и зарубежными авторами [10, 17–22]. Режим введения обоснован фармакокинетическим профилем препаратов.

Животные были рандомизированы по массе и разделены на 5 групп по 10 особей в каждой:

1-я группа — интактные животные (ИЖ);

2-я группа — группа моделирования цисплатин-индуцированного острого повреждения почек (цис-ОПП, Цисплатин 5 мг/кг, Цис);

3-я группа — цис-ОПП + глибенкламид в дозе 5 мг/кг/сутки (Цис+Глиб);

4-я группа — цис-ОПП + полидатин в дозе 12 мг/кг/сутки (Цис+Пол);

5-я группа — цис-ОПП + глибенкламид в дозе 5 мг/кг/сутки + полидатин в дозе 12 мг/кг/сутки (Цис+Глиб+Пол).

Крысы содержались в пластиковых клетках, оснащённых специальными металлическими решётчатыми крышками, с секцией для кормления, по 5 особей в каждой, со свободным доступом к пище и воде, на сбалансированном питании для данного вида животных. За 12 часов до выведения из эксперимента крыс помещали в специализированные метаболические клетки для сбора мочи.

На 14-е сутки после первого введения цисплатина под тотальной анестезией (хлоралгидрат (Sigma-Aldrich, КНР) в дозировке 300 мг/кг массы тела внутрибрюшинно) в специализированном помещении с температурой окружающей среды не менее 25 °С, в положении на спине крыс фиксировали на специально оборудованном подогреваемом ветеринарном столе и выполняли срединную тораколапаротомию с разрезом по белой линии живота. Далее после аккуратной мобилизации органов брюшной полости вскрывали забрюшинное пространство, с обеих сторон выделяли почечное тело с элементами почечной ножки. Уровень микроциркуляции в паренхиме почек оценивали с помощью лазерного диагностического аппарата «ЛАЗМА СТ» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия), включающего анализаторы периферического кровотока, лимфотока и коферментов ткани «ЛАЗМА-Д», периферический датчик прикладывали к средней части почки, не затрагивая область ворот. Значения показателей микроциркуляции выражались в пер-

фузионных единицах (ПЕд). Из правого желудочка осуществляли забор крови для биохимического исследования. Расчёт скорости клубочковой фильтрации и фракционной экскреции натрия производился по стандартным формулам. Биохимический анализ крови и мочи выполняли фотокolorиметрическим 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). Учитывая нормальное распределение результатов, для анализа межгрупповых различий использовали параметрический метод (t -критерий Стьюдента). Различия считаются статистически значимыми при значениях $p < 0,05$. Все расчёты произведены с использованием табличного редактора Microsoft Excel 10.0, входящего в пакет программ Microsoft Office, включающий возможность статистической обработки данных.

Результаты / Results

При введении цисплатина в монорежиме был зарегистрирован значительный рост показателей азотемии (креатинин плазмы крови — $124,0 \pm 8,6$ мкмоль/л, мочевины — $20,3 \pm 1,2$ ммоль/л), что совместно с выраженными нарушениями процессов фильтрации и реабсорбции подтверждает развитие острого почечного повреждения согласно современным критериям KDIGO (2012 г.). Добавление к терапии глибенкламида не приводило к достоверным изменениям уровня креатинина и мочевины плазмы крови (табл. 1). На фоне ежедневного внутрижелудочного введения полидатаина показатели азотемии были примерно в 1,5 раза ниже, чем в группе моделирования цисплатин-индуцированного острого повреждения почек. В свою очередь использование глибенкламида с целью блокирования АТФ-зависимых калиевых каналов в значительной степени нивелировало нефропротективный эффект полидатаина: уровень креатинина возрастал до $102,8 \pm 4,2$ мкмоль/л, а мочевины — до $19,4 \pm 1,2$ ммоль/л.

При оценке процессов фильтрации и реабсорбции выявлены аналогичные тенденции: моделирование острого повреждения почек приводило к падению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до $0,08 \pm 0,01$ мл/мин и росту фракционной экскреции натрия (ФЭН) до $6,13 \pm 0,36$ %. В группе цис-ОПП + глибенкламид данные показатели были сопоставимы с группой моделирования ОПП. Полидатин оказывал

Таблица 1

Влияние глибенкламида на показатели, отражающие функцию почек, при коррекции цисплатин-индуцированного острого повреждения почек при помощи полидатына

Table 1

Effect of glibenclamide on parameters reflecting renal function during correction of cisplatin-induced acute kidney injury using polydatin

	Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	Мочевина плазмы крови, ммоль/л	Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	Фракционная экскреция натрия, %
Интактные животные	44,4±1,8 ^{yz}	6,1±0,3 ^{yz}	0,75±0,02 ^{yz}	0,29±0,02 ^{yz}
Цис-ОПП	124,0±8,6 ^{xz}	20,3±1,2 ^{xz}	0,08±0,01 ^{xz}	6,13±0,36 ^{xz}
Цис-ОПП + глибенкламид	122,2±5,2 ^{xz}	21,1±1,0 ^{xz}	0,09±0,01 ^{xz}	6,03±0,28 ^{xz}
Цис-ОПП + полидатин	85,7±4,6 ^{xy}	12,3±1,2 ^{xy}	0,28±0,02 ^{xy}	2,11±0,25 ^{xy}
Цис-ОПП + глибенкламид + полидатин	102,8±4,2 ^{xyz}	19,4±1,2 ^{xz}	0,19±0,02 ^{xyz}	4,63±0,23 ^{xyz}

Примечания: ^x — $p < 0,05$ в сравнении с группой интактных животных; ^y — $p < 0,05$ в сравнении с группой моделирования цисплатин-индуцированного ОПП; ^z — $p < 0,05$ в сравнении с группой коррекции цисплатин-индуцированного ОПП при помощи полидатына.
Notes: ^x — $p < 0.05$ in comparison with the group of intact animals; ^y — $p < 0.05$ in comparison with the group of animals with AKI; ^z — $p < 0.05$ in comparison with the group of correction of cisplatin-induced AKI using polydatin.

выраженный защитный эффект на функционирование элементов нефрона: отмечен рост скорости клубочковой фильтрации более чем в 3 раза, сопровождающийся трёхкратным снижением уровня фракционной экскреции натрия. А совместное использование полидатына и глибенкламида приводило к достоверному ухудшению изучаемых показателей: СКФ составила $0,19 \pm 0,02$ мл/мин, а ФЭН — $4,63 \pm 0,23$ %.

При оценке уровня микроциркуляции в почечной паренхиме установлено, что данный показатель в группе интактных животных составил $25,1 \pm 0,7$ ПЕд. Введение цисплатина приводило к двукратному падению уровня микроциркуляции (рис. 1). У животных, которым на фоне моделирования острого почечного повреждения к терапии добавляли глибенкламид, данный показатель практически не изменился и составил $14,0 \pm 0,9$ ПЕд. Нефропротекция полидатыном способствовала достоверному улучшению микроциркуляции до уровня $19,8 \pm 0,6$ ПЕд, однако совместное использование с ним глибенкламида с целью блока K_{ATP}^+ -каналов нивелировало данный эффект.

В группе интактных животных белок в исследуемых образцах мочи не определялся. Моделирование цисплатин-индуцированного острого почечного повреждения сопровождалось развитием острого канальцевого некроза, что приводило к значительному росту содержания белка в моче до $1,1 \pm 0,2$ г/л. Глибенкламид не оказывал влияния на данный показатель (рис. 2). Ежедневное внутрижелудочное введение природного фитоалексина полидатына в дозировке 12 мг/кг на фоне моделирования цисплатин-индуцированного повреждения почек крыс приводило к достоверному снижению протеинурии до $0,4 \pm 0,1$ г/л. А в группе животных, где в дополнение к нефропротективной терапии полидатыном также применяли глибенкламид

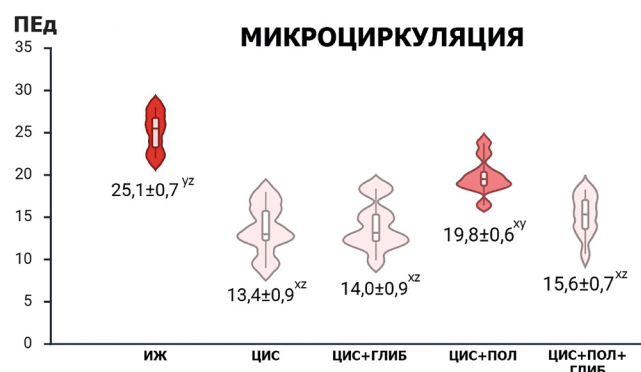


Рис. 1. Влияние глибенкламида на уровень микроциркуляции в почечной паренхиме при коррекции цисплатин-индуцированного ОПП с помощью полидатына

Fig. 1. Effect of glibenclamide on the level of microcirculation in the renal parenchyma during the correction of cisplatin-induced AKI using polydatin

Примечания: ИЖ — группа интактных животных; ЦИС — группа цисплатин 5 мг/кг; ЦИС+ГЛИБ — группа цисплатин 5 мг/кг + глибенкламид 5 мг/кг; ЦИС+ПОЛ — группа цисплатин 5 мг/кг + полидатин 12 мг/кг; ЦИС+ПОЛ+ГЛИБ — группа цисплатин 5 мг/кг + глибенкламид 5 мг/кг + полидатин 12 мг/кг; ^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 ОПП с помощью полидатына.

Notes: ИЖ — group of intact animals; ЦИС — group of cisplatin 5 mg/kg; ЦИС+ГЛИБ — group of cisplatin 5 mg/kg + glibenclamide 5 mg/kg; ЦИС+ПОЛ — group of cisplatin 5 mg/kg + polydatin 12 mg/kg; ЦИС+ПОЛ+ГЛИБ — group of cisplatin 5 mg/kg + polydatin 12 mg/kg + glibenclamide 5 mg/kg; ^x — $p < 0.05$ in comparison with the group of intact animals; ^y — $p < 0.05$ in comparison with the group of animals with AKI; ^z — $p < 0.05$ in comparison with the group of correction of cisplatin-induced AKI using polydatin.

с целью блокирования K_{ATP}^+ -каналов, уровень протеинурии достоверно не отличался от показателя группы моделирования цисплатин-индуцированного ОПП.

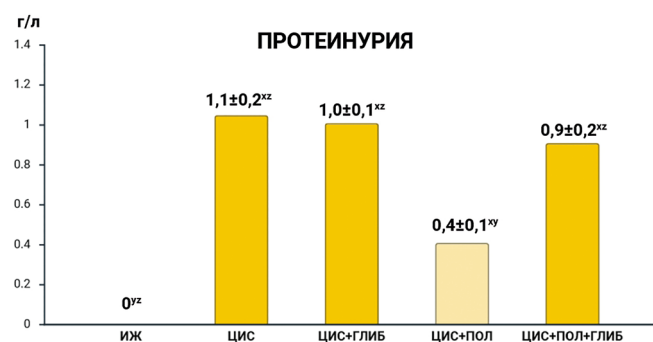


Рис. 2. Влияние глибенкламида на уровень протеинурии при коррекции цисплатин-индуцированного ОПП с помощью полидатына

Fig. 2. Effect of glibenclamide on proteinuria levels during correction of cisplatin-induced AKI using polydatin

Примечания: ИЖ — группа intactных животных, ЦИС — группа цисплатин 5 мг/кг; ЦИС+ГЛИБ — группа цисплатин 5 мг/кг + глибенкламид 5 мг/кг; ЦИС+ПОЛ — группа цисплатин 5 мг/кг + полидатин 12 мг/кг; ЦИС+ПОЛ+ГЛИБ — группа цисплатин 5 мг/кг + глибенкламид 5 мг/кг + полидатин 12 мг/кг; ^x — $p < 0,05$ в сравнении с группой intactных 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 ОПП с помощью полидатына.

Notes: ИЖ — group of intact animals; ЦИС — group of cisplatin 5 mg/kg; ЦИС+ГЛИБ — group of cisplatin 5 mg/kg + glibenclamide 5 mg/kg; ЦИС+ПОЛ — group of cisplatin 5 mg/kg + polydatin 12 mg/kg; ЦИС+ПОЛ+ГЛИБ — group of cisplatin 5 mg/kg + polydatin 12 mg/kg + glibenclamide 5 mg/kg; ^x — $p < 0.05$ in comparison with the group of intact animals; ^y — $p < 0.05$ in comparison with the group of animals with AKI; ^z — $p < 0.05$ in comparison with the group of correction of cisplatin-induced AKI using polydatin.

Обсуждение / Discussion

Изучение роли ионных каналов, в частности — АТФ-зависимых калиевых каналов, в реализации цитопротективного влияния природного фитоалексина полидатына находится в центре внимания учёных всего мира [23]. Ещё в 2009 году группой исследователей под руководством *Li-Ping Zhang* было установлено, что адекватное функционирование K_{ATP}^{+} -каналов имеет важное значение при защите кардиомиоцитов с помощью полидатына от ишемического/реперфузионного повреждения [24]. В ходе дальнейших экспериментов выявлено, что полидатин увеличивает ток ионов в K_{ATP}^{+} -каналах миоцитов желудочков, что, как предполагается, может быть причиной укорочения длительности потенциала действия и представлять собой ещё один ионный механизм антиаритмического и кардиопротективного действия полидатына [25]. Но не все данные были однозначны. Широко изучено влияние на ионные каналы ресвератрола, гликолизированной формой которого является полидатин. 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 [26].

Известно, что АТФ-зависимые калиевые каналы являются ключевыми эффекторами феномена фармакологического preconditionирования при ишемии—реперфузии почек. В результате активации митохондриальных K_{ATP}^{+} -каналов происходит оптимизация генерации АТФ, что предотвращает отёк митохондриального матрикса и значительно минимизирует процесс образования активных форм кислорода, защищая клетку от развития и прогрессирования оксидативного стресса [27, 28], а также уменьшается концентрация ионов кальция, что способствует закрытию митохондриальной поры [29]. Полидатин способен самостоятельно активировать K_{ATP}^{+} -каналы митохондрий, уменьшая негативное влияние эпизода ишемии—реперфузии на паренхиму почек [11]. Важно отметить схожесть основных патологических процессов, следующих за ишемически-реперфузионной травмой почек и токсическим повреждением их цисплатином, а именно: гибель эпителия проксимальных почечных канальцев, сопровождающейся апоптозом, развитием воспалительной реакции в паренхиме и повреждением сосудов микроциркуляторного русла. Можно предположить, что полидатин частично реализует свой нефропротективный потенциал за счёт активации АТФ-зависимых калиевых каналов, что приводит к уменьшению митохондриальной дисфункции и профилактирует развитие оксидативного стресса. Результаты нашего исследования косвенно подтверждают это предположение, так как введение глибенкламида с целью блокирования K_{ATP}^{+} -каналов при коррекции цисплатин-индуцированного острого почечного повреждения с помощью полидатына в значительной степени снижало ренопротективные возможности последнего.

В ходе эксперимента было установлено, что полидатин способствовал улучшению микроциркуляции в почечной паренхиме при моделировании цисплатин-индуцированного ОПП. Добавление к терапии глибенкламида нивелировало данный эффект. На фоне токсического действия цисплатина часто развивается эндотелиальная дисфункция, что в совокупности с блокировкой АТФ-зависимых калиевых каналов с помощью глибенкламида вызывает повреждение сосудов микроциркуляторного русла и приводит к гипоксии почечной паренхимы [30]. Происходит накопление лактата с развитием внутриклеточного ацидоза и активацией перекисного окисления липидов, что в совокупности с прямым деструктивным действием цисплатина приводит к гибели клетки и запускает каскад патологических воспалительных реакций [31]. Всё больше данных свидетельствуют о том, что апоптоз эпителия канальцев и прогрессирующее воспаление почечных структур в основном определяют прогрессирование и хронизацию почечной недостаточности [9]. К блокаторам АТФ-зависимых калиевых каналов относятся производные сульфонилмочевины — одни из наиболее распространённых препаратов для лечения

сахарного диабета 2 типа [32]. На основании нашего исследования и данных литературы можно предположить, что проведение нефропротекции полидатином при химиотерапии с использованием цисплатина у пациентов, принимающих с целью контроля уровня глюкозы крови производные сульфонилмочевины, возможно не будет приводить к профилактике развития острого повреждения почек, в частности за счёт сохраняющихся микроциркуляторных нарушений в почечной ткани [33].

Однако роль АТФ-зависимых калиевых каналов в реализации нефропротективного потенциала полидатына окончательно не определена и требует дальнейшего углублённого изучения.

Ограничения исследования / Study limitation

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов. Во-первых, эксперимент проведён только на самцах крыс линии Wistar, что не позволяет экстраполировать данные на другие виды животных, включая человека, а также исключает анализ возможных половых различий в ответе на терапевтические вмешательства. Во-вторых, для блокады АТФ-зависимых калиевых каналов использовался только глибенкламид — неселективный блокатор, который может влиять и на другие типы каналов, что требует подтверждения результатов с применением более специфических ингибиторов или генетических моделей. В-третьих, срок наблюдения составил 14 дней, что отражает лишь раннюю фазу острого повреждения и не

позволяет судить о долгосрочных исходах, например, о переходе ОПП в хроническую болезнь почек. Также мы не проводили гистологическую оценку почечной ткани и не определяли уровни специфических биомаркеров повреждения канальцев (KIM-1, NGAL, IL 18), что ограничивает глубину анализа нефропротективного действия. Наконец, изучена только одна доза полидатына и одна схема введения цисплатина, поэтому оптимальный режим коррекции и возможные побочные эффекты остаются неизученными. Перечисленные ограничения определяют направления для дальнейших исследований, включая оценку молекулярных механизмов, более длительное наблюдение и расширение дизайна эксперимента (разные дозы, другие виды животных).

Заключение / Conclusion

Согласно результатам исследования установлено, что адекватное функционирование АТФ-зависимых калиевых каналов играет важную роль в реализации нефропротективных свойств полидатына при моделировании цисплатин-индуцированного острого повреждения почек. Введение глибенкламида с целью блокады АТФ-зависимых калиевых каналов совместно с полидатином сопровождалось достоверным падением защитного потенциала последнего для паренхимы почек: возрастали показатели азотемии, ухудшались скорость клубочковой фильтрации и фракционная экскреция натрия, снижался уровень микроциркуляции в почечной паренхиме. Установлено, что на фоне падения показателя микроциркуляции также возрастал уровень протеинурии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в научно-исследовательскую работу и подготовку статьи, прочитали и одобрили окончательную версию перед публикацией. *Нетребенко А. С.* — разработка концепции поисково-аналитической работы, критический анализ источников литературы, написание обзорных разделов, экспериментальная работа; *Покровский М. В.* — научное консультирование при разработке модели эксперимента, критический анализ рукописи, внесение ценного интеллектуального содержания и утверждение окончательной версии; *Бессмертный Д. В.* — анализ источников литературы и публикаций о влиянии АТФ-зависимых калиевых каналов при различных патологических состояниях.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the research and analysis work and preparation of the article, read and approved the final version before publication. *Netrebenko AS* — development of the concept of search and analytical work, critical analysis of literary sources, writing review sections, experimental work; *Pokrovsky MV* — scientific advice in developing the experimental design, critical review of the manuscript, contribution of valuable intellectual content and approval of the final version; *Bessmertniy DV* — analysis of literary sources and publications on the influence of ATP-dependent potassium channels in various pathological conditions.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Funding

The authors declare no funding.

Соответствие принципам этики

Исследование в строгом соответствии с международной конвенцией об обращении с лабораторными животными «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS N170», а также нормами права Российской Федерации. Протокол эксперимента был одобрен местным независимым этическим комитетом Белгородского государственного национального исследовательского университета (Протокол № 01-10i/24 от 1 октября 2024 г.).

Ethics approval

The study was conducted in strict compliance with the European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (CETS N170) and Russian Federation law. The experimental protocol was approved by the local independent ethics committee of Belgorod State National Research University (Protocol No. 01-10i/24 dated October 1, 2024).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Нетребенко Александр Сергеевич — к. м. н., ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: AlexNetrebenko@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-2212-0508

Alexander S. Netrebenko — PhD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: AlexNetrebenko@mail.ru

ORCID ID: 0000-0003-2212-0508

Покровский Михаил Владимирович — д. м. н., профессор, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, руководитель Научно-исследовательского института фармакологии живых систем, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация

e-mail: mpokrovsky@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-2761-6249

РИНЦ SPIN-код: 9201-3580

Mikhail V. Pokrovsky — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Head of the Research Institute of Pharmacology of Living Systems, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

e-mail: mpokrovsky@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-2761-6249

RSCI SPIN code: 9201-3580

Бессмертный Дмитрий Васильевич — к. м. н., врач-онколог, ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер», Белгород, Российская Федерация

e-mail: Bessmertniy@oncology31.ru

ORCID ID: 0000-0001-6121-2128

Dmitry V. Bessmertniy — PhD, Cand. Sci. (Med.), oncologist, Belgorod Regional Oncology Dispensary, Belgorod, Russian Federation

e-mail: Bessmertniy@oncology31.ru

ORCID ID: 0000-0001-6121-2128

Список литературы / References

- Jiang M, Bai M, Lei J, et al. Mitochondrial dysfunction and the AKI-to-CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020 Dec 1;319(6):F1105-F1116. doi: 10.1152/ajprenal.00285.2020.
- Бурнашева Е.В., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Матсуга А.А. Поражение почек при противоопухолевой терапии. *Нефрология*. 2018;22(5):17-24. [Burnasheva EV, Shatokhin YV, Snezhko IV, Matsuga AA. Kidney injury in cancer therapy. *Nephrology* (Saint-Petersburg). 2018;22(5):17-24. (In Russ.)]. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-17-24
- Gupta S, Glezerman IG, Hirsch JS, et al. Derivation and external validation of a simple risk score for predicting severe acute kidney injury after intravenous cisplatin: cohort study. *BMJ*. 2024 Mar 27;384:e077169. doi: 10.1136/bmj-2023-077169. Erratum in: *BMJ*. 2024 Jun 20;385:q1207. doi: 10.1136/bmj.q1207.
- Чеботарева Н.В., Цыгин А.Н., Буланов Н.М. Синдром Фанкони у взрослых и детей. *Клиническая фармакология и терапия*. 2022;31(1):69-74. [Chebotareva N, Tsygin A, Bulanov N. Fanconi syndrome in adults and children. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2022;31(1):69-74. (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2022-1-69-74.
- Waikar SS, Mogg R, Baker AF, et al. Urinary Kidney Injury Biomarker Profiles in Healthy Individuals and After Nephrotoxic and Ischemic Injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2025 May;117(5):1272-1283. doi: 10.1002/cpt.3531.
- Pinard L, Adam JP, Chagnon M, et al. Hypokalemia, hypomagnesemia, and hyponatremia are associated with acute kidney injury in patients treated with cisplatin. *J Oncol Pharm Pract*. 2025 Jul;31(5):754-760. doi: 10.1177/10781552241262248.
- Сергеева Н.С., Кармакова Т.А., Савчина В.В. и др. KIM-1 и другие маркеры острого повреждения почек при цисплатин-индуцированной нефротоксичности. *Вестник РАМН*. 2024;79(4):327-337. [Sergeeva NS, Karmakova TA, Savchina VV, et al. KIM-1 and Other Markers of Acute Kidney Injury in Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(4):327-337. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn17959.
- Motwani SS, McMahon GM, Humphreys BD, et al. Development and Validation of a Risk Prediction Model for Acute Kidney Injury After the First Course of Cisplatin. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 1;36(7):682-688. doi: 10.1200/JCO.2017.75.7161.
- Fang CY, Lou DY, Zhou LQ, et al. Natural products: potential treatments for cisplatin-induced nephrotoxicity. *Acta Pharmacol Sin*. 2021 Dec;42(12):1951-1969. doi: 10.1038/s41401-021-00620-9. Epub 2021 Mar 9. Erratum in: *Acta Pharmacol Sin*. 2023 Feb;44(2):488. doi: 10.1038/s41401-022-01012-3.
- Netrebenko AS, Pokrovskaya TG, Netrebenko EG, et al. Modeling of cisplatin-induced acute kidney injury and its correction using polydatin. *Research Results in Pharmacology*. 2026;12(2): 35-45. doi: 10.18413/rrpharmacology.12.1072.
- Karami A, Fakhri S, Kooshki L, Khan H. Polydatin: Pharmacological Mechanisms, Therapeutic Targets, Biological Activities, and Health Benefits. *Molecules*. 2022 Oct 1;27(19):6474. doi: 10.3390/molecules27196474.
- Li CSZ, Yu B, Gao Q, et al. The critical role of ion channels in kidney disease: perspective from AKI and CKD. *Ren Fail*. 2025 Dec;47(1):2488139. doi: 10.1080/0886022X.2025.2488139.
- Rahgozar M, Willgoss DA, Gobé GC, Endre ZH. ATP-dependent K⁺ channels in renal ischemia reperfusion injury. *Ren Fail*. 2003 Nov;25(6):885-96. doi: 10.1081/jdi-120026024.
- Ho FJM, Siow CJR, Aljaibehi H, et al. UNI-494 treatment improves measures of renal dysfunction and cardiac pathology in male rats receiving L-NAME and angiotensin II. *Physiol Rep*. 2025 Nov;13(21):e70634. doi: 10.14814/phy2.70634.
- Dowlathshahi K, Ajami M, Pazoki-Toroudi H, Hajimiresmaei SJ. ATP-dependent potassium channels are implicated in simvastatin pretreatment-induced inhibition of apoptotic cell death after renal ischemia/reperfusion injury. *Med J Islam Repub Iran*. 2015 Mar 14;29:191.
- Netrebenko AS. Correction of renal ischemia/reperfusion injury with the combination of Infliximab and the erythropoietin-derived peptide mimetic pHBSP. *Research Results in Pharmacology*. 2023;9(2):85-97. doi: 10.18413/rrpharmacology.9.10032.
- Topcu A, Saral S, Mercantepe T, et al. The effects of apelin-13 against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Drug Chem Toxicol*. 2023 Jan;46(1):77-87. doi: 10.1080/01480545.2021.2011309.
- Gong Q, Wang M, Jiang Y, et al. The abrupt pathological deterioration of cisplatin-induced acute kidney injury: Emerging of a critical time point. *Pharmacol Res Perspect*. 2021 Dec;9(6):e00895. doi: 10.1002/prp2.895.
- Gong Q, Yin J, Wang M, et al. Comprehensive study of dexamethasone on albumin biogenesis during normal and pathological renal conditions. *Pharm Biol*. 2020 Dec;58(1):1252-1262. doi: 10.1080/13880209.2020.1855214.
- Kostina DA, Pokrovskaya TG, Poltev VY. 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;7(1):1-19. doi: 10.3897/rrpharmacology.7.63059.
- Shabelnikova A. Correction of ischemic damage to the retina on application of pharmacological preconditioning of recombinant erythropoietin. *Research Results in Pharmacology*. 2016;2(2):67-90. doi: 10.18413/2313-8971-2016-2-2-67-90.
- Даниленко Л.М. Роль митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов в кардиопротекторном эффекте никорандила на модели коронароокклюзионного инфаркта миокарда. *Сетевой журнал «Научный результат». Серия «Медицина и фармация»*. 2015;1(4(6)):40-44. [Danilenko LM. The role of mitochondrial atp-dependent potassium channels in the cardioprotective effect nicorandil on the model koronarolitkov myocardial infarctio. *Research Result. Medicine and pharmacy series*. 2015;1(4(6)):40-44. (In Russ.)]. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-40-44.
- Yu B, Jin L, Yao X, et al. TRPM2 protects against cisplatin-induced acute kidney injury and mitochondrial dysfunction via modulating autophagy. *Theranostics*. 2023 Jul 31;13(13):4356-4375. doi: 10.7150/thno.84655.
- Zhang LP, Yang CY, Wang YP, et al. ATP-sensitive potassium channel and mitochondrial permeability transition pore involve in cardioprotection of polydatin. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*. 2009;23(2):81-88. doi: 10.3867/j.issn.1000-3002.2009.02.001.
- Murphy E, Steenbergen C. Effect of polydatin on action potential in ventricular papillary muscle of rat and the underlying ionic mechanism. *Sheng Li Xue Bao*. 2011 Feb 25;63(1):48-54. PMID: 21340434.
- Kaya ST, Bozdogan O, Ozarslan TO, et al. The protection of resveratrol and its combination with glibenclamide, but not berberine on the diabetic hearts against reperfusion-induced arrhythmias: the role of myocardial KATP channel. *Arch Physiol Biochem*. 2019 May;125(2):114-121. doi: 10.1080/13813455.2018.1440409.
- Murphy E, Steenbergen C. Preconditioning: the mitochondrial connection. *Annu Rev Physiol*. 2007;69:51-67. doi: 10.1146/annurev.physiol.69.031905.163645.
- Liu Y, O'Rourke B. Opening of mitochondrial K(ATP) channels triggers cardioprotection. Are reactive oxygen species involved? *Circ Res*. 2001 Apr 27;88(8):750-2. doi: 10.1161/hh0801.090537.
- Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2014;13(4):24-33. [Levchenkova OS, Novikov VE, Pozhilova EV. Mitochondrial pore as a pharmacological target. *Vestnik of Smolensk state medical academy*. 2014;13(4):24-33. (In Russ.)].
- Oliveira BM, de Almeida LF, Deluque AL, et al. Calcitriol Reduces the Inflammation, Endothelial Damage and Oxidative Stress in AKI Caused by Cisplatin. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 14;23(24):15877. doi: 10.3390/ijms232415877.
- Gaballah RM, Sallam MY, Elblehi SS, et al. Empagliflozin mitigated cisplatin induced renal endothelial dysfunction in rats via repressing oxidative, inflammatory, apoptotic and fibrotic signals. *Biomed Pharmacother*. 2026 Jun;199:119436. doi: 10.1016/j.biopha.2026.119436.
- Adler AI, Coleman RL, Leal J, et al. Post-trial monitoring of a randomised controlled trial of intensive glycaemic control in type 2 diabetes extended from 10 years to 24 years (UKPDS 91). *Lancet*. 2024 Jul 13;404(10448):145-155. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00537-3.
- Hang X, Ma J, Wei Y, et al. Renal microcirculation and mechanisms in diabetic kidney disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 Jun 5;16:1580608. doi: 10.3389/fendo.2025.1580608.