

УДК 615.252.349.7

doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-7

Применение ингибиторов пролилгидроксилазы в лечении диабетической нефропатии (обзор литературы)

К. А. Логинова¹, О. Н. Сисина², Л. А. Койкова³, А. В. Котовский⁴

^{1,2,3,4}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

klogin88@mai.ru

Аннотация. Сахарный диабет представляет собой совокупность метаболических aberrаций, возникающих в результате абсолютной или относительной недостаточности секреции инсулина, и характеризуется хронической гипергликемией. Диабетическая нефропатия – распространенное микрососудистое осложнение, связанное с сахарным диабетом, является основным этиологическим фактором терминальной почечной недостаточности, тем самым значительно повышая клиническую смертность. Целью исследования является изучение эмпирических данных о применении ингибиторов пролилгидроксилазы в лечении сахарного диабета и, в частности, его осложнения – диабетической нефропатии. Анализ публикационного материала проведен за последние 10 лет с использованием ресурсов Pubmed и Российского индекса научного цитирования. Обзор отражает современные результаты исследований роксадустата в отношении диабетической нефропатии. Описаны патофизиологические основы сахарного диабета, которые включают множество патологических механизмов, в частности усиленное образование активных форм кислорода в митохондриях и метаболический дисбаланс. Сигнальный путь факторов, индуцируемых гипоксией (HIF), играет важную роль в регуляции обоих вышеупомянутых процессов. Роксадустат является активатором фактора, индуцируемого гипоксией-1 α , повышая транскрипционную эффективность индуцируемого гипоксией фактора 1 α за счет ингибирования индуцируемого гипоксией фактора пролилгидроксилазы (HIF-PHD). Хотя меры преодоления этих факторов могут замедлить прогрессирование диабетической нефропатии, их недостаточно, чтобы полностью остановить развитие этой болезни. Инновационные фармакотерапевтические подходы, направленные на лечение сахарного диабета, могут преодолеть это ограничение. Ингибиторы индуцируемого гипоксией фермента пролилгидроксилазы оказывают модулирующее влияние на сохранение метаболического гомеостаза в организме в условиях гипоксии, тем самым активируя множество нисходящих сигнальных путей, включая белок-переносчик глюкозы-1 (GLUT1), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), лактатдегидрогеназу (LDHA) и др.

Ключевые слова: гипергликемия, сахарный диабет, диабетическая нефропатия, роксадустат, индуцируемый гипоксией фактор

Для цитирования: Логинова К. А., Сисина О. Н., Койкова Л. А., Котовский А. В. Применение ингибиторов пролилгидроксилазы в лечении диабетической нефропатии (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2025. № 3. С. 70–83. doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-7

Using the prolyl hydroxylase inhibitors in diabetic nephropathy (literature review)

K.A. Loginova¹, O.N. Sisina², L.A. Koikova³, A.V. Kotovskiy⁴

© Логинова К. А., Сисина О. Н., Койкова Л. А., Котовский А. В., 2025. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Abstract. Diabetes mellitus is a set of metabolic aberrations resulting from absolute or relative insufficiency of insulin secretion and is characterized by chronic hyperglycemia. Diabetic nephropathy, a common microvascular complication associated with diabetes mellitus, is the main etiologic factor of end-stage renal failure, thereby significantly increasing clinical mortality. The purpose of this study is to examine empirical data on the use of prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of diabetes mellitus and, in particular, its complication, diabetic nephropathy. The analysis of published material was carried out over the past 10 years using Pubmed and Russian Science Citation Index resources. The review reflects the current results of roxadustat studies in relation to diabetic nephropathy, describes the pathophysiological basis of diabetes mellitus, which include many pathological mechanisms, in particular, increased formation of reactive oxygen species in mitochondria and metabolic imbalance. The hypoxia-inducible factor (HIF) signaling pathway plays an important role in the regulation of both of these processes. Roxadustat is an activator of hypoxia-inducible factor-1 α , increasing the transcriptional efficiency of hypoxia-inducible factor-1 α by inhibiting hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase (HIF-PHD). Although interventions targeting these factors can slow the progression of diabetic nephropathy, they are not sufficient to completely halt the progression of this disease. Innovative pharmacotherapeutic approaches aimed at the treatment of diabetes mellitus can significantly close this gap, compared to traditional risk factor reduction strategies. Inhibitors of the hypoxia-inducible enzyme prolyl hydroxylase have a modulating effect on maintaining metabolic homeostasis in the body under hypoxic conditions, thereby activating many downstream signaling pathways, including glucose transporter protein-1 (GLUT1), vascular endothelial growth factor (VEGF), lactate dehydrogenase (LDHA), and others.

Keywords: hyperglycemia, diabetes mellitus, diabetic nephropathy, roxadustat, hypoxia-inducible factor

For citation: Loginova K.A., Sisina O.N., Koikova L.A., Kotovskiy A.V. Using the prolyl hydroxylase inhibitors in diabetic nephropathy (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki* = *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2025;(3):70–83. (In Russ.). doi: 10.21685/2072-3032-2025-3-7

Сахарный диабет представляет собой группу метаболических расстройств [1], которые в основном характеризуются устойчивой гипергликемией [2]. Согласно последним данным Диабетического атласа Международной федерации диабета (IDF) на 2021 г. сахарным диабетом болеют более 537 млн человек в возрасте от 20 до 79 лет. По прогнозам, к 2030 г. это число вырастет до 643 млн, а к 2045 г. – до 783 млн [3]. Клинические исследования показывают, что приблизительно через 10 лет после старта сахарного диабета у 30–40 % пациентов разовьется минимум одно осложнение, что значительно повысит количество сопутствующих заболеваний и уровень смертности [4]. Недостаточная регуляция уровня глюкозы в крови значительно усугубляет осложнения, связанные с диабетом; кроме того, взаимосвязь между этими осложнениями еще больше подрывает гомеостаз глюкозы в крови, тем самым создавая пагубный цикл между осложнениями, связанными с диабетом, и регуляцией уровня глюкозы [5].

Клинические испытания роксдустата начались в ноябре 2005 г. [6], а в декабре 2018 г. было получено его первое одобрение регулирующими органами Китая, направленное на лечение анемии у лиц, проходящих гемодиализ.

лиз или перитонеальный диализ [7]. В России препарат получил клиническое одобрение в 2022 г. После получения разрешения препарат роксадустат стал вызывать растущий интерес исследователей и нефрологов в различных областях [8]. Помимо лечения почечной анемии, роксадустат может обладать защитной способностью против многих состояний, связанных с гипоксией, таких как нефропатии, кардиомиопатии, аномалии сетчатки и осложнения, связанные с заживлением ран [9].

Систематический обзор литературы проводился с использованием ресурсов Pubmed и Российского индекса научного цитирования по комбинации поисковых запросов: «гипергликемия», «сахарный диабет», «диабетическая нефропатия», «роксадустат», «индуцируемый гипоксией фактор»; «hyperglycemia», «diabetes mellitus», «diabetic nephropathy», «roxadustat», «inducible hypoxia factor». Это позволило идентифицировать и изучить 168 литературных источников за предшествующие 10 лет, из которых была отобрана и включена в библиографию 51 статья.

В патогенезе развития сахарного диабета и его осложнений центральную роль занимает гипоксия. Состояние гипоксии и подавление экспрессии HIF-1 α являются основными детерминантами, способствующими возникновению нарушений усвоения глюкозы и резистентности к инсулину в кардиомиоцитах людей, страдающих диабетом [10]. Тем не менее люди, проживающие на возвышенностях, менее склонны к нарушениям гомеостаза глюкозы и заболеванию сахарным диабетом 2-го типа. Это явление можно объяснить, как минимум, снижением доступности кислорода в таких высокогорных районах [11]. В жировой ткани вероятный механизм, посредством которого гипоксия может привести к снижению концентрации глюкозы в крови, связан с системой HIF-1 α , которая облегчает переход от аэробных к анаэробным метаболическим процессам. Увеличенная экспрессия митохондриальных активных форм кислорода представляет собой основной патогенный механизм, участвующий в осложнениях, связанных с диабетом [12]. При хроническом гипергликемическом состоянии повышенная регуляция экспрессии HIF-1 снижает чрезмерную генерацию активных форм кислорода в митохондриях и выполняет защитную функцию в модели эпителиальных клеток почек мышей против апоптоза [13]. Вышеупомянутые результаты показывают, что гипоксия не только вызывает метаболические нарушения, но и играет определенную роль в регулировании концентрации глюкозы. Кроме того, механизмы влияния гипоксии на метаболический гомеостаз могут быть связаны с продолжительностью и интенсивностью гипоксического воздействия, активностью HIF-1 α и нисходящими сигнальными путями, активируемыми ею в различных условиях. Гипоксия и сигнальный каскад HIF являются важнейшими факторами, влияющими на осложнения, связанные с диабетом [14].

Система HIF (фактор, индуцируемый гипоксией) представляет собой сложный механизм, который модулирует множество физиологических процессов в зависимости от содержания кислорода в тканях. Действительно, в условиях гипоксии эта система инициирует ряд физиологических реакций, направленных на улучшение доставки кислорода в клетки и сохранение их жизнеспособности. Этот ответ включает активацию широкого спектра генов, регулирующих эритропоэз, метаболизм железа, ангиогенез, метаболизм липидов и глюкозы, гликолиз, функцию митохондрий, воспалительных реакций

и иммунной функции, клеточной пролиферации и выживания, вазодилаторных механизмов и миграцию клеток [15]. Субъединицы индуцируемого гипоксией фактора (HIF) характеризуются наличием трех α -изоформ: HIF-1 α , HIF-2 α и HIF-3 α , а также HIF- β , которую еще называют ядерным транслокатором арилуглеводородных рецепторов. Экспрессия мРНК HIF-1 α обычно широко распространена в различных тканях, тогда как экспрессия мРНК HIF-2 α преимущественно обнаруживается в определенных органах, включая мозг, сердце, легкие, почки (как интерстициальные, так и клубочковые клетки почек), печень, поджелудочную железу и кишечник [16]. Паттерны экспрессии HIF-3 α в тканях остаются в значительной степени неоднозначными, хотя есть сообщения о повышенной экспрессии в ответ на гипоксию сердца, легких и почек [17].

HIF-1 представляет собой гетеродимерный фактор транскрипции, состоящий из двух отдельных субъединиц: HIF-1 α и HIF-1 β , которые широко экспрессируются в клетках млекопитающих. Субъединицы HIF- α подвергаются непрерывному гидроксигированию двух остатков пролина, опосредованному ферментами пролилгидроксилазы, которые обозначены как домен пролилгидроксилазы PHD1, PHD2 и PHD3. Эти ферменты гидроксилазы имеют различное внутриклеточное распределение в тканях человека: PHD1 и PHD2 расположены преимущественно в цитоплазме, тогда как PHD3 находится как в цитоплазме, так и в ядре [18]. Кроме того, было продемонстрировано, что PHD2 перемещается между цитозолем и ядром [19]. Гидроксигирование пролина в одном или обоих положениях способствует взаимодействию индуцируемого гипоксией фактора альфа (HIF- α) с белком-супрессором опухолей фон Гиппеля – Линдау (PvHL), который входит в состав комплекса, проявляющего активность убиквитинлигазы E3, что приводит к быстрому убиквитинированию и последующей деградации протеасомами [20]. Более того, субъединицы HIF- α могут быть гидроксигированы по остатку аспарагина, расположенного на С-конце. Данный процесс опосредуется ингибирующим фактором HIF [21]. Это изменение регулирует привлечение коактиваторов транскрипции HIF- α и способствует активации транскрипции определенных генов-мишеней HIF [22]. Коактиватор p300/CBP взаимодействует с HIF для полной его активации, независимо от стабильности белка [23]. Активированный HIF-1 α может способствовать гликолизу, регулируя его нисходящие целевые белки, такие как VEGF (стимулирует ангиогенез), GLUT1 (стимулирует транспорт глюкозы), LDHA (стимулирует гликолиз) и т.д. [24].

HIF- α взаимодействует в ядре с HIF- β . Впоследствии гетеродимерный комплекс HIF- α /HIF- β связывается с определенными участками ДНК [25]. В условиях гипоксии снижение ферментативной активности гидроксилазы способствует стабилизации и последующей транслокации белка HIF-1 α в ядро, тем самым обеспечивая транскрипционный ответ на снижение доступности кислорода [26]. Если гипоксия сохраняется, сигнал HIF вызывает адаптивный ответ, чтобы уменьшить потребность в кислороде и увеличить подачу кислорода с целью достижения нового баланса [27].

В последние годы появился новый класс препаратов – индуцируемых гипоксией ингибиторов пролилгидроксилазы (HIF-PHI), основанный на молекулярно-биологических исследованиях, описывающих механизмы, участвующие в зондировании кислорода, опосредованном HIF [28]. Эти препара-

ты, ингибирующие фермент пролилгидроксилазу, препятствуют деградации субъединицы HIF- α , тем самым способствуя ее димеризации субъединицей HIF- β . Кроме того, активация пути HIF ингибирует выработку гепсидина и также индуцирует транскрипцию генов, кодирующих переносчики железа (ферропортин, дуоденальный цитохром В, трансферрин и рецептор трансферрина) [29]. Роксадустат – это новый низкомолекулярный ингибитор пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора (HIF), принимаемый перорально [30, 31]. Обычно препарат вводят перорально (50 мг/доза) три раза в неделю. Доза может варьироваться в зависимости от состояния пациента, но не должна превышать 3,0 мг/кг [32]. Этот препарат обратимо связывается с HIF-пролилгидроксилазой, ферментом, который способствует деградации факторов транскрипции семейства HIF в нормоксических условиях. Ингибирование этих ферментов может привести к снижению деградации HIF и, следовательно, к повышению активности HIF [33].

Диабетическая нефропатия представляет собой прогрессирующее осложнение, возникающее в результате дисфункции сосудистых структур и нарушения архитектурной целостности почечной системы, что в конечном счете приводит к ухудшению функции почек в течение длительного периода времени [34]. Диабетическая нефропатия проявляется примерно у 40 % людей, которым поставлен диагноз «сахарный диабет», и является основной причиной терминальной стадии почечной недостаточности [35]. Диабетическая нефропатия обусловлена гипоксией почек, усиленным окислительным стрессом и нарушением передачи сигналов, коррелирует с дефицитом питательных веществ, которые в совокупности могут инициировать активацию HIF-1 α и ингибирование HIF-2 α . Изменение равновесия активности HIF-1 α /HIF-2 α играет важную роль в усилении провоспалительных и профибротических сигнальных путей в клубочковых клетках и почечных канальцах. Физиологическая реакция на гипоксию служит важнейшим адаптивным механизмом для почек, способствующим их адаптации к дефициту кислорода и различным патологическим состояниям. Достаточное поступление кислорода имеет решающее значение для многих биометаболических процессов и поддержания биологического гомеостаза. Гипоксия проявляется как следствие множества факторов, включая повышенное потребление кислорода, ремоделирование сосудов, нарушение функции микроциркуляторного русла, нарушение диффузии кислорода, связанное с накоплением внеклеточного матрикса, митохондриальная аномалия и анемия [36]. Эндотелиальные и капиллярные факторы являются главными предикторами в развитии диабетической болезни почек, оказывая влияние на баланс поставки/потребления кислорода в тканях. Поэтому гипоксия считается важным фактором в начале и прогрессировании заболевания [37]. Гипергликемия подавляет HIF-1 в почках через HIF-PHD-зависимый механизм. Восстановление функции HIF-1 ослабляет перепроизводство активных форм кислорода, несмотря на хронически высокий уровень глюкозы, и обеспечивает защиту от апоптоза и повреждения почек при сахарном диабете [38].

Главным повреждающим фактором почек при диабетической нефропатии является нарушение метаболизма кислорода. Клинические наблюдения показали, что высокая концентрация глюкозы может привести к окислительному стрессу в почечной ткани, вызывая чрезмерное производство митохондриальных активных форм кислорода. Гипоксия почек представляет собой

основной патологический механизм диабетической нефропатии, приводящий к нарушению функциональности канальцев и клубочков. HIF является важным фактором транскрипции, регулирующим внутрипочечную оксигенацию. Специфическая делеция почечного канальцевого HIF-1 α у мышей с диабетом усугубляет митохондриальную дисфункцию и накопление активных форм кислорода, что приводит к повреждению почечных канальцев [39]. Клинические исследования на моделях грызунов со стероид-индуцированным диабетом показали, что активация факторов, индуцируемых гипоксией (HIF), может оказывать защитное действие от повышенного окислительного стресса в почечных тканях, а также ингибировать и смягчать развитие диабетической нефропатии [40]. Воспалительные механизмы также могут ускорить возникновение и прогрессирование осложнений, связанных с сахарным диабетом. Диабетическая нефропатия сопровождается ростом уровня провоспалительных цитокинов и хемокинов, включая фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-1 β (IL-1 β) и интерлейкин-6 (IL-6).

Препараты группы ингибиторов пролилгидроксилазы (HIF-PHI), индуцируемых гипоксией, могут уменьшать воспаление и окислительный стресс при хронической болезни почек [41]. Роксадустат обратимо ингибирует три изофермента HIF-P4H, что, в свою очередь, приводит к стабилизации субъединиц HIF α . Взаимодействие HIF с чувствительными к гипоксии элементами приводит к усилению регуляции не только генов, способствующих эритропоэзу, но и генов, участвующих в метаболизме глюкозы, включая гены, кодирующие GLUT1 (Glut1, также называемый Slc2a1) и лактатдегидрогеназу A (Ldha). Недавние доклинические и клинические исследования показывают, что активация гипоксического ответа путем ингибирования HIF-P4H может способствовать улучшению метаболического здоровья. Например, в клинических исследованиях, посвященных почечной анемии, роксадустат продемонстрировал снижение уровня холестерина и триглицеридов в сыворотке крови при одновременном повышении соотношения липопротеидов высокой плотности к липопротеинам низкой плотности.

Модели мышей с дефицитом HIF-P4H2 показали улучшенную толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину, а пероральное введение ингибитора HIF-P4H мышам дикого типа приводило к снижению резистентности к инсулину и непереносимости глюкозы при соблюдении диеты с высоким содержанием жиров [42]. Роксадустат, усилитель транскрипции индуцируемого гипоксией фактора (HIF), устраняет почечную недостаточность на моделях мышей с диабетом, индуцированным цисплатином, за счет активации HIF-1 α [43], а также стабилизирует экспрессию HIF-1 α и HIF-2 α , тем самым смягчая апоптоз гломерулярных эндотелиальных клеток, вызванный гипергликемией [44]. Роксадустат продемонстрировал эффективность в замедлении прогрессирования хронической болезни почек за счет точной модуляции ангиогенеза, регулируемого сигнальными путями HIF-1 α /VEGFA/VEGFR1, и индукции антиоксидантной защиты, опосредованной HIF-1 α /SOD2, на экспериментальной модели мышей, демонстрирующей острое повреждение почек, вызванное ишемией и реперфузией [45]. Было высказано предположение, что предварительное лечение роксадустатом обеспечит защитный эффект от острого повреждения почек, вызванного фоллиевой кислотой, за счет стабилизации индуцируемого гипоксией фактора 1-альфа (HIF-1 α), тем самым усиливая механизмы антиоксидантной защиты [46]. Роксадустат смягчает острое

повреждение почек, вызванное ишемией и реперфузией, путем ингибирования пути повреждения митохондрий на моделях мышей [47]. Роксадустат способствует восстановлению после повреждения почек, улучшая митохондриальную дисфункцию, вызванную фолиевой кислотой [48]. Роксадустат оказывает защитное действие в отношении ишемии и реперфузионного повреждения почек за счет подавления воспалительных реакций [49]. Кроме того, документально подтверждено, что внеклеточные везикулы, образующиеся из клеток НК2 или НЕК293 после лечения роксадустатом, могут уменьшить повреждение и воспаление почечных канальцев. Это указывает на новый терапевтический потенциал роксадустата и внеклеточных везикул в лечении острой почечной недостаточности [50]. Роксадустат защищает от острой почечной недостаточности, вызванной ишемией, за счет повышения экспрессии CD73 и уменьшения активации инфламмасомы AIM2 [51].

Заключение

Роксадустат – это новый низкомолекулярный ингибитор пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора (HIF), принимаемый перорально. На сегодня накоплен значительный объем клинических данных, подтверждающих терапевтическую эффективность роксадустата при лечении пациентов с сахарным диабетом, включая его осложнение, диабетическую нефропатию.

Эффективность роксадустата зависит от специфического подтипа фактора, индуцируемого гипоксией (HIF). Активация различных подтипов HIF в одном и том же патологическом состоянии может привести к различным результатам: улучшение липидного профиля, толерантности к глюкозе и чувствительности к инсулину, усиление эритропоэза, замедление прогрессирования хронической болезни почек благодаря точечной модуляции ангиогенеза, усилению механизма антиоксидантной защиты и подавлению воспалительных реакций.

Кроме того, необходимо признать, что роксадустат оказывает определенные побочные эффекты, которые зависят от характера осложнений, продолжительности и тяжести гипоксии, а также от активированных сигнальных путей и других факторов.

Список литературы

1. Cho N. H., Shaw J. E., Karuranga S. [et al.]. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 // *Diabetes Res Clin Pract.* 2018. Vol. 138. P. 271–281. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023
2. Wojciechowska J., Krajewski W., Bolanowski M., Kręcicki T., Zatoński T. Diabetes and Cancer: a Review of Current Knowledge // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2016. Vol. 124 (5). P. 263–275. doi: 10.1055/s-0042-100910
3. Magliano D. J., Boyko E. J. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels : International Diabetes Federation, 2021. URL: <https://www.diabetesatlas.org>
4. Rathwa N., Patel R., Palit S. P. [et al.]. β -cell replenishment: Possible curative approaches for diabetes mellitus // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020. Vol. 30 (11). P. 1870–1881. doi: 10.1016/j.numecd.2020.08.006
5. Atif M., Saleem Q., Babar Z. U., Scahill S. Association between the Vicious Cycle of Diabetes-Associated Complications and Glycemic Control among the Elderly: A Systematic Review // *Medicina (Kaunas).* 2018. Vol. 54 (5). P. 73. doi: 10.3390/medicina54050073

6. Grzeszczak W., Szczyra D., Śnit M. Whether Prolyl Hydroxylase Blocker-Roxadustat-In the Treatment of Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease Is the Future? // *Int J Environ Res Public Health*. 2021. Vol. 18 (4). P. 1612. doi: 10.3390/ijerph18041612
7. Dhillon S. Roxadustat: First Global Approval // *Drugs*. 2019. Vol. 79 (5). P. 563–572. doi: 10.1007/s40265-019-01077-1
8. Jatho A., Zieseniss A., Brechtel-Curth K. [et al.]. The HIF α -Stabilizing Drug Roxadustat Increases the Number of Renal Epo-Producing Sca-1+ Cells // *Cells*. 2022. Vol. 11 (4). P. 753. doi: 10.3390/cells11040753
9. Zhu X., Jiang L., Wei X., Long M., Du Y. Roxadustat: Not just for anemia // *Front Pharmacol*. 2022. Vol. 13. P. 971795. doi: 10.3389/fphar.2022.971795
10. Catrina S. B., Zheng X. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications // *Diabetologia*. 2021. Vol. 64 (4). P. 709–716. doi: 10.1007/s00125-021-05380-z
11. Koufakis T., Karras S. N., Mustafa O. G., Zebekakis P., Kotsa K. The Effects of High Altitude on Glucose Homeostasis, Metabolic Control, and Other Diabetes-Related Parameters: From Animal Studies to Real Life // *High Alt Med Biol*. 2019. Vol. 20 (1). P. 1–11. doi: 10.1089/ham.2018.0076
12. Ridzuan N., John C. M., Sandrasaigaran P. [et al.]. Preliminary study on overproduction of reactive oxygen species by neutrophils in diabetes mellitus // *World J Diabetes*. 2016. Vol. 7 (13). P. 271–278. doi: 10.4239/wjd.v7.i13.271
13. Zheng X., Narayanan S., Xu C. [et al.]. Repression of hypoxia-inducible factor-1 contributes to increased mitochondrial reactive oxygen species production in diabetes // *Elife*. 2022. Vol. 11. P. e70714. doi: 10.7554/eLife.70714
14. Catrina S. B., Zheng X. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications // *Diabetologia*. 2021. Vol. 64 (4). P. 709–716. doi: 10.1007/s00125-021-05380-z
15. Liu M., Galli G., Wang Y. [et al.]. Novel Therapeutic Targets for Hypoxia-Related Cardiovascular Diseases: The Role of HIF-1 // *Front Physiol*. 2020. Vol. 11. P. 774. doi: 10.3389/fphys.2020.00774
16. Xing W., Larkin D., Pourteymoor S. [et al.]. Lack of Skeletal Effects in Mice with Targeted Disruption of Prolyl Hydroxylase Domain 1 (Phd1) Gene Expressed in Chondrocytes // *Life (Basel)*. 2022. Vol. 13 (1). P. 106. doi: 10.3390/life13010106
17. Drozdovska S., Gavenauskas B., Drevytska T. [et al.]. siRNA-induced silencing of hypoxia-inducible factor 3 α (HIF3 α) increases endurance capacity in rats // *Biol Sport*. 2016. Vol. 33 (2). P. 99–106. doi: 10.5604/20831862.1196509
18. Kaplan J. M., Sharma N., Dikdan S. Hypoxia-Inducible Factor and Its Role in the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease // *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19 (2). P. 389. doi: 10.3390/ijms19020389
19. Liu T., Abboud M. I., Chowdhury R. [et al.]. Biochemical and biophysical analyses of hypoxia sensing prolyl hydroxylases from *Dictyostelium discoideum* and *Toxoplasma gondii* // *J Biol Chem*. 2020. Vol. 295 (49). P. 16545–16561. doi: 10.1074/jbc.RA120.013998
20. Rodriguez J., Haydinger C. D., Peet D. J., Nguyen L. K., von Kriegsheim A. Asparagine Hydroxylation is a Reversible Post-translational Modification // *Mol Cell Proteomics*. 2020. Vol. 19 (11). P. 1777–1789. doi: 10.1074/mcp.RA120.002189
21. Weinhouse C. The roles of inducible chromatin and transcriptional memory in cellular defense system responses to redox-active pollutants // *Free Radic Biol Med*. 2021. Vol. 170. P. 85–108. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.018
22. Nguyen T. H., Conotte S., Belayew A., Declèves A. E., Legrand A., Tassin A. Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor Signaling in Muscular Dystrophies: Cause and Consequences // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22 (13). P. 7220. doi: 10.3390/ijms22137220
23. Fiorini G., Marshall S. A., Figg W. D. Jr., Myers W. K., Brewitz L., Schofield C. J. Human prolyl hydroxylase domain 2 reacts with O₂ and 2-oxoglutarate to enable for-

- mation of inactive Fe(III).2OG.hypoxia-inducible-factor α complexes // *Sci Rep*. 2024. Vol. 14 (1). P. 26162. doi: 10.1038/s41598-024-75761-y
24. Fang T., Ma C., Zhang Z., Sun L., Zheng N. Roxadustat, a HIF-PHD inhibitor with exploitable potential on diabetes-related complications // *Front Pharmacol*. 2023. Vol. 14. P. 1088288. doi: 10.3389/fphar.2023.1088288
25. Del Vecchio L., Minutolo R. ESA, Iron Therapy and New Drugs: Are There New Perspectives in the Treatment of Anaemia? // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10. P. 839. doi: 10.3390/jcm10040839
26. Akizawa T., Iwasaki M., Yamaguchi Y., Majikawa Y., Reusch M. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator (Darbepoetin Alfa) Study of Oral Roxadustat in CKD Patients with Anemia on Hemodialysis in Japan // *J Am Soc Nephrol*. 2020. Vol. 31 (7). P. 1628–1639. doi: 10.1681/ASN.2019060623
27. Pugh C. W. Modulation of the Hypoxic Response // *Adv Exp Med Biol*. 2016. Vol. 903. P. 259–271. doi: 10.1007/978-1-4899-7678-9_18
28. Locatelli F., Minutolo R., De Nicola L., Del Vecchio L. Evolving Strategies in the Treatment of Anaemia in Chronic Kidney Disease: The HIF-Prolyl Hydroxylase Inhibitors // *Drugs*. 2022. Vol. 82 (16). P. 1565–1589. doi: 10.1007/s40265-022-01783-3
29. Haase V. H. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease // *Kidney Int Suppl*. 2021. Vol. 11. P. 8–25. doi: 10.1016/j.kisu.2020.12.002
30. Besarab A., Provenzano R., Hertel J. [et al.]. Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients // *Nephrol Dial Transplant*. 2015. Vol. 30 (10). P. 1665–1673. doi: 10.1093/ndt/gfv302
31. Chen N., Qian J., Chen J. [et al.]. Phase 2 studies of oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 for treatment of anemia in China // *Nephrol Dial Transplant*. 2017. Vol. 32 (8). P. 1373–1386. doi: 10.1093/ndt/gfx011
32. Del Vecchio L., Locatelli F. Roxadustat in the treatment of anaemia in chronic kidney disease // *Expert Opin Investig Drugs*. 2018. Vol. 27 (1). P. 125–133. doi: 10.1080/13543784.2018.1417386
33. Tian L., Wang M., Liu M. [et al.]. Cardiovascular and renal safety outcomes of hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitor roxadustat for anemia patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis // *Ren Fail*. 2024. Vol. 46 (1). P. 2313864. doi: 10.1080/0886022X.2024.2313864
34. Thomas M. C., Brownlee M., Susztak K., Sharma K., Jandeleit-Dahm K. A., Zoungas S., Cooper M. E. Diabetic kidney disease // *Nature Rev Dis Primers*. 2015. Vol. 1 (1). P. 1–20.
35. Pereira P. R., Carrageta D. F., Oliveira P. F., Rodrigues A., Alves M. G., Monteiro M. P. Metabolomics as a tool for the early diagnosis and prognosis of diabetic kidney disease // *Med Res Rev*. 2022. Vol. 42 (4). P. 1518–1544. doi: 10.1002/med.21883
36. Liu J., Wei Q., Guo C. [et al.]. Hypoxia, HIF, and Associated Signaling Networks in Chronic Kidney Disease // *Int J Mol Sci*. 2017. Vol. 18 (5). P. 950. doi: 10.3390/ijms18050950
37. Mora-Gutiérrez J. M., Fernández-Seara M. A., Echeverría-Chasco R., García-Fernández N. Perspectives on the Role of Magnetic Resonance Imaging (MRI) for Noninvasive Evaluation of Diabetic Kidney Disease // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10 (11). P. 2461. doi: 10.3390/jcm10112461
38. Zheng Y., Ley S. H., Hu F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications // *Nat Rev Endocrinol*. 2018. Vol. 14 (2). P. 88–98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151
39. Jiang N., Zhao H., Han Y. [et al.]. HIF-1 α ameliorates tubular injury in diabetic nephropathy via HO-1-mediated control of mitochondrial dynamics // *Cell Prolif*. 2020. Vol. 53 (11). P. e12909. doi: 10.1111/cpr.12909

40. Allison S. J. Diabetic nephropathy: HIF activation in prevention of diabetic nephropathy // *Nat Rev Nephrol*. 2014. Vol. 10 (11). P. 612. doi: 10.1038/nrneph.2014.177
41. Mima A. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors for renal anemia in chronic kidney disease: Advantages and disadvantages // *Eur J Pharmacol*. 2021. Vol. 912. P. 174583. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174583
42. Mäkinen S., Sree S., Ala-Nisula T., Kultalahti H., Koivunen P., Koistinen H. A. Activation of the hypoxia-inducible factor pathway by roxadustat improves glucose metabolism in human primary myotubes from men // *Diabetologia*. 2024. Vol. 67 (9). P. 1943–1954. doi: 10.1007/s00125-024-06185-6
43. Yang Y., Yu X., Zhang Y. [et al.]. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) protects against cisplatin-induced acute kidney injury // *Clin Sci (Lond)*. 2018. Vol. 132 (7). P. 825–838. doi: 10.1042/CS20171625
44. Xie R. Y., Fang X. L., Zheng X. B. [et al.]. Salidroside and FG-4592 ameliorate high glucose-induced glomerular endothelial cells injury via HIF upregulation // *Biomed Pharmacother*. 2019. Vol. 118. P. 109175. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109175
45. Wu M., Chen W., Miao M. [et al.]. Anti-anemia drug FG4592 retards the AKI-to-CKD transition by improving vascular regeneration and antioxidative capability // *Clin Sci (Lond)*. 2021. Vol. 135 (14). P. 1707–1726. doi: 10.1042/CS20210100
46. Li X., Zou Y., Xing J. [et al.]. Pretreatment with Roxadustat (FG-4592) Attenuates Folic Acid-Induced Kidney Injury through Antiferroptosis via Akt/GSK-3 β /Nrf2 Pathway // *Oxid Med Cell Longev*. 2020. Vol. 2020. P. 6286984. doi: 10.1155/2020/6286984
47. Zhang M., Dong R., Yuan J., Da J., Zha Y., Long Y. Roxadustat (FG-4592) protects against ischaemia/reperfusion-induced acute kidney injury through inhibiting the mitochondrial damage pathway in mice // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2022. Vol. 49 (2). P. 311–318. doi: 10.1111/1440-1681.13601
48. Li X., Jiang B., Zou Y., Zhang J., Fu Y. Y., Zhai X. Y. Roxadustat (FG-4592) Facilitates Recovery From Renal Damage by Ameliorating Mitochondrial Dysfunction Induced by Folic Acid // *Front Pharmacol*. 2022. Vol. 12. P. 788977. doi: 10.3389/fphar.2021.788977
49. Miao A. F., Liang J. X., Yao L., Han J. L., Zhou L. J. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) protects against renal ischemia/reperfusion injury by inhibiting inflammation // *Ren Fail*. 2021. Vol. 43 (1). P. 803–810. doi: 10.1080/0886022X.2021.1915801
50. Ding Z. Y., Tang T. T., Li Z. L. [et al.]. Therapeutic Effect of Extracellular Vesicles Derived from HIF Prolyl Hydroxylase Domain Enzyme Inhibitor-Treated Cells on Renal Ischemia/Reperfusion Injury // *Kidney Dis (Basel)*. 2022. Vol. 8 (3). P. 206–216. doi: 10.1159/000522584
51. Yang H., Wu Y., Cheng M. [et al.]. Roxadustat (FG-4592) protects against ischaemia-induced acute kidney injury via improving CD73 and decreasing AIM2 inflammasome activation // *Nephrol Dial Transplant*. 2023. Vol. 38 (4). P. 858–875. doi: 10.1093/ndt/gfac308

References

1. Cho N.H., Shaw J.E., Karuranga S. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271–281. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.023
2. Wojciechowska J., Krajewski W., Bolanowski M., Kręcicki T., Zatoński T. Diabetes and Cancer: a Review of Current Knowledge. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(5):263–275. doi: 10.1055/s-0042-100910
3. Magliano D.J., Boyko E.J. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
4. Rathwa N., Patel R., Palit S.P. et al. β -cell replenishment: Possible curative approaches for diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30(11):1870–1881. doi: 10.1016/j.numecd.2020.08.006

5. Atif M., Saleem Q., Babar Z.U., Scahill S. Association between the Vicious Cycle of Di-abetes-Associated Complications and Glycemic Control among the Elderly: A System-atic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2018;54(5):73. doi: 10.3390/medicina54050073
6. Grzeszczak W., Szczyra D., Śnit M. Whether Prolyl Hydroxylase Blocker-Roxadustat-In the Treatment of Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease Is the Future? *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1612. doi: 10.3390/ijerph18041612
7. Dhillon S. Roxadustat: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(5):563–572. doi: 10.1007/s40265-019-01077-1
8. Jatho A., Zieseniss A., Brechtel-Curth K. et al. The HIF α -Stabilizing Drug Roxadustat Increases the Number of Renal Epo-Producing Sca-1+ Cells. *Cells*. 2022;11(4):753. doi: 10.3390/cells11040753
9. Zhu X., Jiang L., Wei X., Long M., Du Y. Roxadustat: Not just for anemia. *Front Pharmacol*. 2022;13:971795. doi: 10.3389/fphar.2022.971795
10. Catrina S.B., Zheng X. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications. *Diabetologia*. 2021;64(4):709–716. doi: 10.1007/s00125-021-05380-z
11. Koufakis T., Karras S.N., Mustafa O.G., Zebekakis P., Kotsa K. The Effects of High Altitude on Glucose Homeostasis, Metabolic Control, and Other Diabetes-Related Parameters: From Animal Studies to Real Life. *High Alt Med Biol*. 2019;20(1):1–11. doi: 10.1089/ham.2018.0076
12. Ridzuan N., John C.M., Sandrasaigaran P. et al. Preliminary study on overproduction of reactive oxygen species by neutrophils in diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2016;7(13):271–278. doi: 10.4239/wjd.v7.i13.271
13. Zheng X., Narayanan S., Xu C. et al. Repression of hypoxia-inducible factor-1 contributes to increased mitochondrial reactive oxygen species production in diabetes. *Elife*. 2022;11:e70714. doi: 10.7554/eLife.70714
14. Catrina S.B., Zheng X. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications. *Diabetologia*. 2021;64(4):709–716. doi: 10.1007/s00125-021-05380-z
15. Liu M., Galli G., Wang Y. et al. Novel Therapeutic Targets for Hypoxia-Related Cardiovascular Diseases: The Role of HIF-1. *Front Physiol*. 2020;11:774. doi: 10.3389/fphys.2020.00774
16. Xing W., Larkin D., Pourteymoor S. et al. Lack of Skeletal Effects in Mice with Targeted Disruption of Prolyl Hydroxylase Domain 1 (Phd1) Gene Expressed in Chondrocytes. *Life (Basel)*. 2022;13(1):106. doi: 10.3390/life13010106
17. Drozdovska S., Gavenauskas B., Drevytska T. et al. siRNA-induced silencing of hypoxia-inducible factor 3 α (HIF3 α) increases endurance capacity in rats. *Biol Sport*. 2016;33(2):99–106. doi: 10.5604/20831862.1196509
18. Kaplan J.M., Sharma N., Dikdan S. Hypoxia-Inducible Factor and Its Role in the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):389. doi: 10.3390/ijms19020389
19. Liu T., Abboud M.I., Chowdhury R. et al. Biochemical and biophysical analyses of hypoxia sensing prolyl hydroxylases from Dictyostelium discoideum and Toxoplasma gondii. *J Biol Chem*. 2020;295(49):16545–16561. doi: 10.1074/jbc.RA120.013998
20. Rodriguez J., Haydinger C.D., Peet D.J., Nguyen L.K., von Kriegsheim A. Asparagine Hydroxylation is a Reversible Post-translational Modification. *Mol Cell Proteomics*. 2020;19(11):1777–1789. doi: 10.1074/mcp.RA120.002189
21. Weinhouse C. The roles of inducible chromatin and transcriptional memory in cellular defense system responses to redox-active pollutants. *Free Radic Biol Med*. 2021;170:85–108. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.018
22. Nguyen T.H., Conotte S., Belayew A., Declèves A.E., Legrand A., Tassin A. Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor Signaling in Muscular Dystrophies: Cause and Consequences. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):7220. doi: 10.3390/ijms22137220

23. Fiorini G., Marshall S.A., Figg W.D.Jr., Myers W.K., Brewitz L., Schofield C.J. Human prolyl hydroxylase domain 2 reacts with O₂ and 2-oxoglutarate to enable formation of inactive Fe(III).2OG.hypoxia-inducible-factor α complexes. *Sci Rep.* 2024;14(1):26162. doi: 10.1038/s41598-024-75761-y
24. Fang T., Ma C., Zhang Z., Sun L., Zheng N. Roxadustat, a HIF-PHD inhibitor with exploitable potential on diabetes-related complications. *Front Pharmacol.* 2023;14:1088288. doi: 10.3389/fphar.2023.1088288
25. Del Vecchio L., Minutolo R. ESA, Iron Therapy and New Drugs: Are There New Perspectives in the Treatment of Anaemia? *J Clin Med.* 2021;10:839. doi: 10.3390/jcm10040839
26. Akizawa T., Iwasaki M., Yamaguchi Y., Majikawa Y., Reusch M. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active-Comparator (Darbepoetin Alfa) Study of Oral Roxadustat in CKD Patients with Anemia on Hemodialysis in Japan. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(7):1628–1639. doi: 10.1681/ASN.2019060623
27. Pugh C.W. Modulation of the Hypoxic Response. *Adv Exp Med Biol.* 2016;903:259–271. doi: 10.1007/978-1-4899-7678-9_18
28. Locatelli F., Minutolo R., De Nicola L., Del Vecchio L. Evolving Strategies in the Treatment of Anaemia in Chronic Kidney Disease: The HIF-Prolyl Hydroxylase Inhibitors. *Drugs.* 2022;82(16):1565–1589. doi: 10.1007/s40265-022-01783-3
29. Haase V.H. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2021;11:8–25. doi: 10.1016/j.kisu.2020.12.002
30. Besarab A., Provenzano R., Hertel J. et al. Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(10):1665–1673. doi: 10.1093/ndt/gfv302
31. Chen N., Qian J., Chen J. et al. Phase 2 studies of oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 for treatment of anemia in China. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(8):1373–1386. doi: 10.1093/ndt/gfx011
32. Del Vecchio L., Locatelli F. Roxadustat in the treatment of anaemia in chronic kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018;27(1):125–133. doi: 10.1080/13543784.2018.1417386
33. Tian L., Wang M., Liu M. et al. Cardiovascular and renal safety outcomes of hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase inhibitor roxadustat for anemia patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2024;46(1):2313864. doi: 10.1080/0886022X.2024.2313864
34. Thomas M.C., Brownlee M., Susztak K., Sharma K., Jandeleit-Dahm K. A., Zoungas S., Cooper M.E. Diabetic kidney disease. *Nature Rev Dis Primers.* 2015;1(1):1–20.
35. Pereira P.R., Carrageta D.F., Oliveira P.F., Rodrigues A., Alves M.G., Monteiro M.P. Metabolomics as a tool for the early diagnosis and prognosis of diabetic kidney disease. *Med Res Rev.* 2022;42(4):1518–1544. doi: 10.1002/med.21883
36. Liu J., Wei Q., Guo C. et al. Hypoxia, HIF, and Associated Signaling Networks in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5):950. doi: 10.3390/ijms18050950
37. Mora-Gutiérrez J.M., Fernández-Seara M.A., Echeverría-Chasco R., García-Fernández N. Perspectives on the Role of Magnetic Resonance Imaging (MRI) for Noninvasive Evaluation of Diabetic Kidney Disease. *J Clin Med.* 2021;10(11):2461. doi: 10.3390/jcm10112461
38. Zheng Y., Ley S.H., Hu F.B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):88–98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151
39. Jiang N., Zhao H., Han Y. et al. HIF-1 α ameliorates tubular injury in diabetic nephropathy via HO-1-mediated control of mitochondrial dynamics. *Cell Prolif.* 2020;53(11):e12909. doi: 10.1111/cpr.12909

40. Allison S.J. Diabetic nephropathy: HIF activation in prevention of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(11):612. doi: 10.1038/nrneph.2014.177
41. Mima A. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors for renal anemia in chronic kidney disease: Advantages and disadvantages. *Eur J Pharmacol.* 2021;912:174583. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174583
42. Mäkinen S., Sree S., Ala-Nisula T., Kultalahti H., Koivunen P., Koistinen H.A. Activation of the hypoxia-inducible factor pathway by roxadustat improves glucose metabolism in human primary myotubes from men. *Diabetologia.* 2024;67(9):1943–1954. doi: 10.1007/s00125-024-06185-6
43. Yang Y., Yu X., Zhang Y. et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) protects against cisplatin-induced acute kidney injury. *Clin Sci (Lond).* 2018;132(7):825–838. doi: 10.1042/CS20171625
44. Xie R.Y., Fang X.L., Zheng X.B. et al. Salidroside and FG-4592 ameliorate high glucose-induced glomerular endothelial cells injury via HIF upregulation. *Biomed Pharmacother.* 2019;118:109175. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109175
45. Wu M., Chen W., Miao M. et al. Anti-anemia drug FG4592 retards the AKI-to-CKD transition by improving vascular regeneration and antioxidative capability. *Clin Sci (Lond).* 2021;135(14):1707–1726. doi: 10.1042/CS20210100
46. Li X., Zou Y., Xing J. et al. Pretreatment with Roxadustat (FG-4592) Attenuates Folic Acid-Induced Kidney Injury through Antiferroptosis via Akt/GSK-3 β /Nrf2 Pathway. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:6286984. doi: 10.1155/2020/6286984
47. Zhang M., Dong R., Yuan J., Da J., Zha Y., Long Y. Roxadustat (FG-4592) protects against ischaemia/reperfusion-induced acute kidney injury through inhibiting the mitochondrial damage pathway in mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2022;49(2):311–318. doi: 10.1111/1440-1681.13601
48. Li X., Jiang B., Zou Y., Zhang J., Fu Y.Y., Zhai X.Y. Roxadustat (FG-4592) Facilitates Recovery From Renal Damage by Ameliorating Mitochondrial Dysfunction Induced by Folic Acid. *Front Pharmacol.* 2022;12:788977. doi: 10.3389/fphar.2021.788977
49. Miao A.F., Liang J.X., Yao L., Han J.L., Zhou L.J. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) protects against renal ischemia/reperfusion injury by inhibiting inflammation. *Ren Fail.* 2021;43(1):803–810. doi: 10.1080/0886022X.2021.1915801
50. Ding Z.Y., Tang T.T., Li Z.L. et al. Therapeutic Effect of Extracellular Vesicles Derived from HIF Prolyl Hydroxylase Domain Enzyme Inhibitor-Treated Cells on Renal Ischemia/Reperfusion Injury. *Kidney Dis (Basel).* 2022;8(3):206–216. doi: 10.1159/000522584
51. Yang H., Wu Y., Cheng M. et al. Roxadustat (FG-4592) protects against ischaemia-induced acute kidney injury via improving CD73 and decreasing AIM2 inflammasome activation. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(4):858–875. doi: 10.1093/ndt/gfac308

Информация об авторах / Information about the authors

Ксения Александровна Логинова

ассистент кафедры поликлинической терапии и мобилизационной подготовки в здравоохранении, Медицинский институт, Пензенский государственный университет (Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: klogin88@mail.ru

Kseniya A. Loginova

Assistant of the sub-department of polyclinic therapy and mobilization training in healthcare, Medical Institute, Penza State University (40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Ольга Николаевна Сусина

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры поликлинической
терапии и мобилизационной подготовки
в здравоохранении, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

Людмила Анатольевна Койкова

старший преподаватель кафедры
поликлинической терапии
и мобилизационной подготовки
в здравоохранении, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

Александр Валерьевич Котовский

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент кафедры поликлинической
терапии и мобилизационной подготовки
в здравоохранении, Медицинский
институт, Пензенский государственный
университет (Россия, г. Пенза,
ул. Красная, 40)

Ol'ga N. Sisina

Candidate of medical sciences, associate
professor, associate professor of the
sub-department of polyclinic therapy
and mobilization training in healthcare,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Lyudmila A. Koikova

Senior lecturer of the sub-department
of polyclinic therapy and mobilization
training in healthcare, Medical Institute,
Penza State University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Aleksandr V. Kotovskiy

Candidate of medical sciences, associate
professor, associate professor of the
sub-department of polyclinic therapy
and mobilization training in healthcare,
Medical Institute, Penza State University
(40 Krasnaya street, Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 23.05.2025

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 09.06.2025

Принята к публикации / Accepted 22.06.2025