

EFECTELE RENOPROTECTOARE ALE NICOTINEI

Renoprotective effects of nicotine

**Dr. Corina Daniela Ene¹, Prof. Dr. Mircea Penescu¹, Dr. Ilinca Nicolae²,
Prof. Dr. Emanoil Ceaușu²**

¹Spitalul Clinic de Nefrologie „Carol Davila“, București, România

²Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Victor Babeș“, București, România

REZUMAT

O serie de date recente susțin efectele nicotinei în protecția metabolismului celular și în limitarea leziunilor renale cauzate de ischemie și reperfuție. Activitatea benefică a nicotinei pentru sănătate se realizează prin interacțiunea între nicotină și receptorii acetilcolinici de tip nicotinic, exprimați constitutiv într-o gamă largă de celule și țesuturi din organism. La ora actuală, opțiunile terapeutice utilizate în reducerea efectelor nocive induse de hipoxie, ischemie sau reperfuție sunt limitate. În acest raport vor fi rezumate cele mai recente date care sprijină participarea nicotinei la stoparea inflamației și prevenirea prejudiciului indus de hipoxia și ischemia tisulară. Aceste rezultate optimiste justifică amplificarea cercetărilor orientate în direcția identificării particularităților terapeutice ale nicotinei, un alcaloid natural care joacă un rol esențial în reglarea producerii de citokine și în semnalizarea răspunsului antiinflamator.

Cuvinte cheie: nicotină, hipoxie, reperfuție, efecte renoprotectoare

ABSTRACT

Several recent data showed the protective effect of nicotine in cells metabolism and in limiting ischemic and reperfusion lesions in kidney. These effects of nicotine are the results of the interaction between nicotine and cholinergic receptors, expressed in many cells and tissues in the organism. Nowadays, the therapeutic options in reducing the effects of hypoxia, ischemia and reperfusion are limited. In this paper, we will present the newest data about the role of nicotine in limiting inflammation and preventing the effects of tissue hypoxia and ischemia. These optimistic results justify the researches regarding the possible therapeutic effects of nicotine, a natural alkaloid that plays an essential role in adjusting the production of cytokines and the antiinflammatory response.

Keywords: nicotine, hypoxia, reperfusion, renoprotective effects

INTRODUCERE

Efectele nicotinei asupra organismului sunt complexe, imprezvizibile și greu de interpretat. Răspunsul farmacologic depinde de distribuția diverselor tipuri de receptori nicotinicici în diferite aparate și sisteme, de tipul de receptor acționat, de doza și durata de acțiune a alcaloidului. La doze mici, nicotina produce stimularea receptorilor specifici, iar la doze relativ mari, se comportă ca un antagonist al receptorilor nicotinicici. Consumul acut de nicotină

provoacă activarea receptorilor specifici, iar utilizarea cronică a nicotinei are ca rezultat dezvoltarea toleranței și desensibilizarea receptorilor nicotinicici. (1) Nicotina, principalul agent activ din fumul de țigară, a fost asociată multă vreme cu bolile provocate de fumat. O serie de aspecte epidemiologice sugerează că fumatul accelerează progresia patologiei renale și a bolilor asociate: nefrita lupică, boala polichistică renală, nefropatia tip IgA, transplantul renal, nefropatia diabetică. (2-5) În schimb, multe studii realizate pe animale, dar și pe oameni voluntari

Autor corespondent:

Dr. Corina Daniela Ene, Spitalul Clinic de Nefrologie „Carol Davila“, București, România

E-mail: koranik85@yahoo.com

au arătat recent efectul benefic al nicotinei pentru sănătate. Nicotina are un efect pozitiv în reducerea inflamației și în limitarea leziunilor tisulare cauzate de ischemie/reperfuție. (6-9) La ora actuală, este bine documentat mecanismul fiziologic reprezentat de calea colinergică antiinflamatorie, demonstrat in vivo și in vitro, prin care inflamația locală este coordonată de sistemul nervos central prin intermediul nervului vag și al receptorilor acetilcolinici de tip nicotinic (nAChR). (10) O serie de cercetări au fost dezvoltate pentru identificarea particularităților terapeutice ale nicotinei, încercând să se păstreze sau chiar să se intensifice efectele utile, dar să se diminueze reacțiile adverse și efectele nedorite.

EFECTELE INDUSE DE NICOTINĂ ASUPRA nAChR ÎN SISTEME BIOLOGICE NON-NEURONALE

Efectele nicotinei asupra diverselor aparate și sisteme se realizează prin intermediul receptorilor nicotinici (Tabelul 1, Tabelul 2). Receptorii nAChR sunt structuri homopentamerice sau heteropentamerice, identificați în țesuturi neuronale și non-neuronale, alcătuiți din subunități polipeptidice de tip alpha 1-10, beta 1-4, gamma, delta, epsilon. Receptorii nicotinici sunt exprimați în creier, mușchi, inimă, țesut adipos, rinichi, plămâni, țesut gastrointestinal, piele, epitelial oral. Combinațiile heteromerică de tip muscular-(alpha1) 2, beta1, delta și gamma sau epsilon-, tip neuronal-(alpha2, alpha3, alpha4 sau alpha6) 2-3, (beta2 și/sau beta3 și/sau beta4) 2-3, cu sau fără, alpha5 (alpha9) 2-3 (alpha10) 2-3, combinațiile homomerică tip alpha7 sau alpha9 în cooperare cu căile de semnalizare RAS/RAF/MEK/ERK și JAK2/STAT3, au demonstrat activitate biologică la om (11). Ficatul exprimă predominant subunitățile beta4 > alpha10 > alpha3 > alpha7. Mușchii exprimă beta4 > alpha10 > beta1 > alpha1. Glandele suprarenale supraexprimă beta4 > alpha3 > alpha7 > alpha10 (4). Prin RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction), imunofenotipare și Western blotting a fost analizată exprimarea constitutivă a subunităților alpha2, alpha3, alpha5, alpha7, alpha9, alpha10, beta1, beta2, beta4 în rinichiul sănătos de șoarece. În endoteliul de șobolan sunt intens exprimate subunitățile alpha2, alpha3, alpha4, alpha5, alpha7, beta2 și beta4. În leziuni renale asociate cu răspuns inflamator mediat de citokine, chemokine, celule inflamatorii (neutrofile, macrofage) are loc o creștere a densității receptorilor și o redistribuire a acestora (6).

Participarea nicotinei în rezoluția inflamației se realizează prin intermediul receptorilor alpha7 nAChR, localizați în numeroase celule imune și inflamatorii (10-12). Receptori homopentamerici funcționali au fost identificați pe macrofage (13-17) monocite (13,18-20), neutrofile (15,21,22), celule mononucleare (13,23), celule dendritice (13,24), limfocite B și T (13,15,25-28), celule epiteliale (13,15,29), celule endoteliale (13,30,31), celule stem hematopoietice (13,15,32), celule stem mezenchimale (13,33,34), celule progenitoare endoteliale (13,35,36), fibroblaste (13,37,38) (Tabelul 1, Tabelul 2).

IMPACTUL POZITIV AL NICOTINEI ASUPRA RINICHIULUI

Nicotina protejează rinichiul, creierul, ficatul, inima, plămânul, intestinele, extremitățile de efectele nocive cauzate de inflamație, ischemie/reperfuție prin reglementarea echilibrului între stimulii proinflamatori și activarea mecanismelor antiinflamatorii (Tabelul 1). Ischemia provoacă alterarea metabolismului celular prin deficit de oxigen și glucoză. Prejudiciul cauzat de ischemie este dat de acumularea deșeurilor metabolice, daune mitochondriale, activitate proteolitică crescută în țesuturile lezate. Această restricție în alimentarea cu sânge a țesuturilor poate fi cauzată prin vasoconstricție, tromboză sau embolie. Există numeroase studii care au arătat că leziunile primare ischemice sunt localizate la nivel endotelial și nu interesează întregul rinichi. Țesuturile ischemice pot suferi leziuni ireversibile care pot progresa la necroză dacă nu se face revascularizarea. Reperfuția, care presupune realimentarea cu sânge a țesuturilor ischemice, poate provoca leziuni severe ale parenchimului renal prin disrupția microcirculației renale, supraîncărcarea cu calciu ionic, accelerarea autofagiei, supraproducția de radicali liberi și specii reactive de oxigen (Tabelul 3). (39,40)

Opțiunile terapeutice în ischemie/reperfuție sunt limitate și urmăresc reducerea efectelor imediate ale hipoxiei, reducerea inflamației și a efectelor nocive induse de reperfuție. Constatări experimentale recente sprijină ipoteza că nicotina protejează celulele de prejudiciul cauzat de ischemie și reperfuție. Nicotina și agoniștii receptorilor nicotinici atenuază ischemia/reperfuția renală la șobolani. (6) Această activitate este asigurată de exprimarea constitutivă a nAChR funcționali în celulele epiteliale tubulare. Efectele renoprotectoare ale nico-

TABELUL 1. Impactul pozitiv al nicotinei asupra unor sisteme biologice

Sisteme celulare	Model	Efecte
Macrofage alveolare umane și de șoarece	Sepsis, leziuni pulmonare acute, pneumonie	Efect protector prezent: <ul style="list-style-type: none"> • Agoniștii colinergici au inhibat producerea de TNF alpha, HMGB1; • Nicotina a prevenit endotoxemia letală; • Deficitul de alpha7nAChR a indus creșterea citokinelor proinflamatorii.
Sânge periferic (trombocite, macrofage, monocite, limfocite B și T, celule NK?)	Modele animale, culturi celule, sepsis, artrită reumatoidă	<ul style="list-style-type: none"> • Nicotina și serotonina au efect antiinflamator în macrofage și monocite și efecte opuse în celule T și NK; • Nicotina/serotonina reglează diferențierea Th1/Th2 și apoptoză; • Nicotina provoacă eliberarea serotoninei via IDO și GI în trombocite; • GST21 și nicotina inhibă diferențierea Th1.
Sânge periferic (trombocite, macrofage, monocite, limfocite B și T, celule NK?)	Modele animale, culturi celule, sepsis, artrită reumatoidă	<ul style="list-style-type: none"> • Nicotina și serotonina au efect antiinflamator în macrofage și monocite și efecte opuse în celule T și NK; • Nicotina/serotonina reglează diferențierea Th1/Th2 și apoptoza.
Monocite umane	Culturi celulare in vitro	Efect protector prezent: <ul style="list-style-type: none"> • GST21 a atenuat producția TNF, HMGB1, RAGE-albumina în monocite stimulate; • GST21 a scăzut TNF în sângele total stimulat cu endotoxină la pacienții cu sepsis sever; • Nicotina a inhibat acțiunea AGE; • Mecalamina și alpha bungarotoxina au inversat efectele inhibitoare ale nicotinei.
Neutrofile de șoarece	Sepsis, leziuni pulmonare acute	Efectul protector prezent: <ul style="list-style-type: none"> • Nicotina a redus semnificativ nivelul CD11b, adeziunea celulară și chemotaxia leucocitelor; • Activarea alpha7nAChR a scăzut producția de citokine proinflamatorii în neutrofile.
Mononucleare de șobolani	POCD, sindrom metabolic	Efect ineficient: <ul style="list-style-type: none"> • Agoniștii alpha7AChR nu au inhibat TNFalpha în monocitele stimulate cu LPS.
Celule dendritice de șoarece	Celule dendritice imature, imunoterapie VHB	Acțiune benefică: <ul style="list-style-type: none"> • Nicotina a suprareglat expresia alpha7AChR prin activarea P13K-AKT în celule dendritice; • Nicotina a crescut proliferarea celulelor T VHB și secreția de IL12; • Nicotina a stimulat activitatea citolitică a CTL în VHB.
Limfocite T și B de șoarece	Sepsis, infecții, boli autoimune	Efecte benefice în imunitatea înăscută: <ul style="list-style-type: none"> • Agoniștii colinergici au salvat animalele imunocompromise de la sepsis; • Nicotina a crescut calciul intracelular, a redus fosforilarea MAPKsp38/p46 în celulele T și celulele microgliale. • Nicotina a avut efecte antiinflamatorii prin reglarea Th1/Th17 și a factorilor de transcripție (RORs, Ikb).

TABELUL 2. Impactul negativ al nicotinei asupra unor sisteme biologice

Sisteme celulare	Model	Efecte
Celule epiteliale umane și imune	Culturi celulare in vitro, leziuni pulmonare	<ul style="list-style-type: none"> • Alpha7AChR modulează creșterea bacteriilor circulante și rezoluția infecției; • Nicotina activează și suprareglează subunitatea alpha7 în celule epiteliale bronșice; • Nicotina a indus creșterea bacteriilor în celule Hep2.
Celule endoteliale umane și de șoarece	Culturi celulare in vitro, sepsis	<ul style="list-style-type: none"> • Alpha7nAChR reglează angiogeneza și aterogeneza, supraviețuirea, proliferarea și migrația celulelor endoteliale; • Agoniștii nAChR au inhibat TNF, exprimarea moleculelor de adeziune, producerea de chemokine în celule endoteliale.
Celule stem hematopoietice de șoarece	Sepsis	<ul style="list-style-type: none"> • Celulele CD45 mieloid și limfoide din măduva osoasă, sânge, splina, ganglioni limfatici, plăci Peyer care exprimă nAChR au produs IL12/23(p40) ca răspuns la provocarea cu LPS.
Celule stem mezenchimale umane	Culturi de celule	Reglementarea migrației celulelor stem mezenchimale: <ul style="list-style-type: none"> • Agoniștii nAChR au indus creșterea calciului intracelular; • Nicotina a crescut migrația și chemotaxia celulelor in vitro și a avut efect contrar, in vivo; • Alpha bungarotoxina a inversat efectul indus de nicotină asupra migrației și chemotaxiei celulare.
Celule progenitoare endoteliale umane și de șoarece	Culturi celulare, ischemie	Mobilizarea celulelor și angiogeneza: <ul style="list-style-type: none"> • Nicotina a îmbunătățit viabilitatea, migrația și adezivitatea celulelor in vitro; • Mecalamina și bungarotoxina au atenuat efectele nicotinei; • Nicotina a crescut mobilitatea și vascularizația în țesutul ischemic.
Fibroblaste umane și de șoarece	Poliartrită reumatoidă	<ul style="list-style-type: none"> • Activarea nAChR a avut efect protector în țesutul sinovial; • Deficiența genetică a alpha7 la șoareci knockout a determinat creșterea incidenței și severității artritei, precum și a inflamației sinoviale.

TABELUL 3. Mecanisme moleculare implicate în ischemia/reperfuzia renală

Ischemie	Reperfuzie
<ul style="list-style-type: none"> • Degradarea ATP (adenina, hipoxantina) 	<ul style="list-style-type: none"> • Inducția NOS
<ul style="list-style-type: none"> • Activarea caspazelor • Creșterea calciului intracelular • Activarea fosfolipazelor • Activarea proteazelor • Acumularea hipoxantinei • Stimularea xantindehidrogenazei • Stimularea xantinoxidazei • Activarea FADD-DAXX, BAD-BAK 	<ul style="list-style-type: none"> • Activarea neutrofilelor (lactoferină) • Activarea endotelială (ICAM, selectină) • Activarea trombocitelor (F1,F2,15(S)-8-iso-PGF2alpha) • Activarea complementului (C5b-9) • Generarea NO, H₂O₂, superoxid, hidroxil, peroxinitriți • Acumularea xantinei • Reducerea GSH/GSSG • Acumularea MDA, nitrotirozină, nitriți/nitrați
<ul style="list-style-type: none"> • Apoptoză, necroză • Alterarea membranelor celulare • Degradarea citoscheletului 	<ul style="list-style-type: none"> • Stres oxidativ • Stres nitrozativ • Eliberare citokine/chemokine

ATP – adenozin trifosfat; NOSi – nitric oxid sintaza inducibilă; ICAM – molecula de adeziune intercelulară;
 F1, F2 – fragmente de protrombină; PG – prostaglandină; NO – monoxid de azot; H₂O₂ – peroxid de hidrogen;
 GSH – glutation redus; GSSG – glutation oxidat; FADD-DAXX, BAD-BAK – proteine asociate apoptozei celulare;
 MDA – malonidialdehida

tinei sunt susținute de o serie de considerente de ordin practic (6,41-47):

- densitatea și expresia receptorilor nicotinci în endoteliul capilarelor peritubulare corticale au fost suprareglate după prejudiciul indus de ischemie/reperfuzie. Prin stimularea electrică sau farmacologică a căii colinergice se poate reduce semnificativ producerea de factori proinflamatorii (TNF, IL-1beta, IL-6, IL-8, HMGB1) și atenuarea bolilor asociate cu eliberarea excesivă de citokine.
- distribuția subunității alpha7 considerabil crescute după ischemie/reperfuzie a fost redusă prin tratamentul prealabil cu nicotină.
- tratamentul prealabil cu nicotină atenuează activitatea STAT3, care este suprareglată în ischemia/reperfuzia renală.
- interacțiunea între agoniștii nicotinci și celulele care exprimă nAChR reduce translocarea nucleară a NFkB, fenomen care implică calea de semnalizare JAK2/STAT3.
- în țesutul renal ischemic are loc o reducere a activității proteosomale. Remodularea proteosomală în urma tratamentului cu nicotină reprezintă un mecanism de supraviețuire a celulelor asociate cu reducerea TNFalpha și blocarea JAK2/STAT3.
- ischemia/reperfuzia renală este asociată cu reducerea ARN mesager specific nAChR din cauza daunelor tubulare renale, apoptozei sau necrozei. Tratamentul prealabil cu nicotină a crescut exprimarea ARNm, dar a redus expresia proteinei alpha7 după prejudiciu, ceea ce înseamnă că expresia nAChR în rinichi nu este reglată posttranscripțional.
- nicotina a împiedicat recrutarea neutrofilelor în țesuturile renale, a scăzut producerea TNF,

KC, HMGB1, a redus expresia moleculelor de adeziune (VCAM, ICAM, E-selectina, CD44) într-un model experimental de ischemie/reperfuzie indus la șoarece.

- nicotina a scăzut proliferarea și apoptoza celulelor epiteliale tubulare afectate de ischemie și reperfuzie.
- efectele renoprotectoare ale nicotinei au fost arătate și în leziuni renale acute LPS induse la om și șoarece. Nicotina și GTS21 au supresat inflamația locală și sistemică prin NFkB - Ikb și activitatea proteosomală.
- nicotina a redus inflamația și fibroza interstițială, a îmbunătățit clearance-ul la creatinină și a redus proteinuria în glomerulonefrita indusă spontan la șobolani.
- nicotina a supresat inflamația sistemică și a redus tensiunea arterială la șoareci cu lupus eritematos sistemic prin stimularea receptorilor alpha7nAChR.

Efectele benefice ale nicotinei influențează și alte sisteme și organe care sunt asociate cu patologia renală. (7-9,17) Ischemia și reperfuzia hepatică provoacă un răspuns inflamator excesiv. Se sugerează că activarea receptorilor alpha7nAChR ameliorează leziunile hepatice cauzate de ischemie/reperfuzie prin modularea sintezei mediatorilor proinflamatori. În modelele experimentale, la șoarecii supuși 60 de minute la ischemie, urmată de 3 ore de reperfuzie, s-au observat alterări ale enzimelor hepatice, profilului lipidic, antioxidanților serici, citokinelor. Prin administrarea nicotinei (0,1 mg, 0,3 mg, 1 mg nicotină/kg corp, i.p., cu 20 de minute înainte de ischemie) s-a constatat că aceste tulburări biologice au fost semnificativ atenuate. Astfel, nicotina a ameliorat creșterea aminotransferazelor și lipidelor, scăderea glutationului, creșterea expresiei

hem oxigenazei-1 (HO-1), proteinelor cu mobilitate crescută box-1 (HMGB-1), factorului de necroză tumorală (TNF alpha) și NFkB, accelerarea translocării nucleare a factorului de transcripție NF-E2, stimularea fosforilării fosfatidil inozitol 3-kinazei (PI3k) și AKT. În plus, metilcaconitina, un antagonist selectiv al receptorilor alpha7nAChR, și Zn-protoporfirina, un inhibitor al HO-1, au inversat efectele induse de nicotină în modele experimentale (șoareci). Aceste date arată că stimularea căii nicotinic antiinflamatorii ameliorează leziunile hepatice induse de ischemie/reperfuzie printr-un mecanism citoprotector asociat cu supresia HO-1(7). De asemenea, PNU 282987, un agonist selectiv al receptorilor alpha7nAChR, asigură protecția hepatică la șoarecii C57BL/6 față de ischemie reperfuzie prin supresia HMGB-1 în ficat, blocarea producerii de citokine (IL-1beta, TNF alpha), inactivarea NFkB (8). Ischemia cardiacă apare atunci când miocardul primește insuficient sânge. Ischemia și reperfuzia cardiacă induse la șobolanii Sprague-Dawley sunt asociate cu o reacție inflamatorie exagerată. Nicotina poate bloca expresia moleculelor de adeziune endotelială și recrutarea neutrofilelor în focarul inflamator. Efectele citoprotectoare ale nicotinei au fost concretizate în: reducerea expresiei imunohistochemice și ARN mesager specifice ICAM-1 și activității mieloperoxidazice la nivelul țesutului cardiac, supresia TNFalpha, IL-8 și IL-10, reducerea activității CK-MB și a troponinei (9). Toate aceste date susțin ipoteza că, în anumite condiții, nicotina poate promova un echilibru între factorii proinflamatori și răspunsul antiinflamator.

IMPACTUL NEGATIV AL NICOTINEI ASUPRA RINICHIULUI

Fumatul este un factor de risc important pentru complicațiile cardiovasculare și cerebrovasculare la pacienții cu insuficiență renală cronică (Tabelul 2). Fumatul promovează progresia nefropatiei diabetice prin creșterea citokinelor profibrotice (fibronectina, TGF, collagen), proliferarea și hipertrofia celulelor mezangiale. Insuficiența renală progresivă a fost asociată cu o scădere treptată a eliminării renale și extrarenale de nicotină. Există dovezi convingătoare că fumatul promovează aterogeneza arterei renale, nefropatia ischemică, hipertensiune glomerulară, creșterea catecolaminelor în circulație,

creșterea concentrației de endotelină în plasmă, anomalii anatomice și funcționale ale vascularizației renale, deteriorarea celulelor endoteliale, alterarea metabolismului acidului arahidonic și NO, reducerea ratei de filtrare glomerulară, reducerea debitului plasmatic renal, generarea radicalilor liberi și speciilor reactive de oxigen, inducerea sintezei HIF1alpha, activarea căilor profibrotice, stimularea tranziției epitelialo-mezenchimale, creșterea exprimării vimentinei, fibronectinei, actinei, activarea celulelor producătoare de collagen, modificarea balanței între rezistența și sensibilitatea la insulină. (3,4,39-48)

Există numeroase controverse la ora actuală referitoare la impactul nicotinei asupra organismului uman. Renunțarea la fumat nu poate inversa prejudiciul cauzat asupra rinichilor, însă ar putea încetini progresia bolilor renale și a complicațiilor asociate. Majoritatea efectelor pozitive induse de nicotină s-au obținut in vitro, în culturi de celule, sau in vivo, pe modele animale (șoareci, șobolani). Aceste rezultate experimentale încurajatoare necesită confirmare și la om. Descifrarea proceselor celulare și moleculare modulate de nicotină ar putea reprezenta un ghid pentru evaluarea nicotinei ca potențială opțiune terapeutică pentru tratarea bolilor de rinichi.

CONCLUZII

Una dintre cele mai importante controverse în medicina contemporană este dată de relația între consumul de nicotină și patologia cauzată de fumat. În această lucrare au fost prezentate o serie de date optimiste care susțin impactul nicotinei în rezoluția inflamației și în reducerea prejudiciului cauzat de ischemia și reperfuzia tisulară. Evaluarea nicotinei ca potențială țintă în tratarea bolilor de rinichi reprezintă un deziderat al cercetării științifice din domeniul medical.

Notă

Această lucrare a beneficiat de suport financiar prin proiectul „CERO – PROFIL DE CARIERĂ: CERCETĂTOR ROMÂN”, contract nr. POSDRU/159/1.5/S/135760, proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013.

BIBLIOGRAFIE

1. **Buccafusco J., Beach W., Terry A.** Desensitization of nicotinic acetylcholine receptors as a strategy for drug development, *J. Pharmacology*, 2008, 328(20), 364-370.
2. **Rezonzew G., Chumley P., Feng W., Hua P., Siegal G., Jaimes E.** Nicotine exposure and the progression of chronic kidney disease: role of the alpha7-nicotinic acetylcholine receptor, *Am J. Physiol-Renal Physiol.*, 2012, 303(2), F304-F312.
3. **Jain G., Jaimes E.** Nicotine signaling and progression of chronic kidney disease in smokers, *Biochem. Pharmacol.*, 2013, 86(8), 1215-1223.
4. **CU V., Sddiguij J., Wadensweiler P.** Nicotinic acetylcholine receptors in glucose homeostasis: the acute hyperglycemic and chronic insuline-sensitive effects of nicotine suggest dual opposing roles in the receptors in male mice, *Endocrinology*, 2014. 155(10), 3793-805.
5. **Ene C.D., Nicolae I., Ene C., Tampa M., Matei C., Georgescu S.R.** Effect of tobacco alkaloids in the endocrine system, *Rev. Chim.*, 2015, 66(5).
6. **Yeboah M., Xue X., Javdan M., Susin M., Metz C.** Nicotinic acetylcholine receptor expression and regulation in the rat kidney after ischemia-reperfusion injury, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008, 295(3), F654-F661.
7. **Park J., Kang J., Lee S.M.** Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway by nicotine attenuates hepatic ischemia/reperfusion injury via heme oxygenase-1 induction, *Eur. J. Pharmacol.*, 2013, 707 (1-3), 61-70.
8. **Li F., Chen Z., Pan Q., Fu S., Lin F., Ren H., Billar T.R., Sun F., Li Q.** The protective effect of PNU-282987, a selective alpha nicotinic acetylcholine receptor agonist on the hepatic ischemia-reperfusion injury is associated with the inhibition of high-mobility group box1 protein expression and nuclear factor KB activation in mice, *Shock*, 2013, 39(2), 197-203.
9. **Wang L., Yan H., Li L.G., Chen J.L., Song X.M., Yan Q.T., Shi Y.** Protective effects of nicotine on inflammatory cytokines in myocardial ischemia/reperfusion injury in rats, *Zhongguo Wei. J.*, 2010, 22 (10), 624-7.
10. **Ene C.D., Penescu M., Nicolae I., Ceausu E.** Anti-inflammatory effects of nicotine, *Rev Rom Boli Infectioase*, 2015, 18(1), 5-12.
11. **Grando S.** Connections of nicotine to cancer, *Nature Review Cancer*, 2014, 14, 419-429.
12. **Jonge W.J., & Ulloa L.** The alpha7 nicotinic acetylcholine receptor as a pharmacological target for inflammation, *British journal of pharmacology*, 2007, 151(7), 915-929.
13. **Wu, Haiya, Ling Li, Xiao Su,** Vagus Nerve through A7 nAChR Modulates Lung Infection and Inflammation: Models, Cells, and Signals, *BioMed Research International*, 2014, e 283525.
14. **Wang H., Yu M., Ochani M. et al.** Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation, *Nature*, 2003, 421(6921), 384-388.
15. **Su X., Jae W.L., Matthay Z.A. et al.** Activation of the $\alpha 7$ nAChR reduces acid-induced acute lung injury in mice and rats, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2007, 37(2), 186-192.
16. **Wang H., Liao H., Ochani M. et al.** Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis, *Nature Medicine*, 2004, 10(11), 1216-1221.
17. **Jiang Y., Longling L., Bin L. et al.** PPARgamma upregulation induced by vagus nerve stimulation exerts anti-inflammatory effects in cerebral ischemia/reperfusion rats, *Med. Sci. Monit.*, 2015, 21, 268-275.
18. **Rosas-Ballina M., Goldstein R.S., Gallowitsch-Puerta M.** The selective $\alpha 7$ agonist GTS-21 attenuates cytokine production in human whole blood and human monocytes activated by ligands for TLR2, TLR3, TLR4, TLR9, and RAGE, *Molecular Medicine*, 2009, 15(7-8), 195-202.
19. **Takahashi H.K., Liu K., Wake H.** Effect of nicotine on advanced glycation end product-induced immune response in human monocytes, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2010, 332, (3), 1013-1021.
20. **Cloéz-Tayarani I., & Changeux, J.P.** Nicotine and serotonin in immune regulation and inflammatory processes: a perspective. *Journal of leukocyte biology*, 2007, 81(3), 599-606.
21. **Su X., Matthay M.A., Malik A.B.** Requisite role of the cholinergic $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor pathway in suppressing gram-negative sepsis-induced acute lung inflammatory injury, *Journal of Immunology*, 2010, 184(1), 401-410
22. **Huston J.M., Rosas-Ballina M., Xue X. et al.** Cholinergic neural signals to the spleen down-regulate leukocyte trafficking via CD11b, *Journal of Immunology*, 2009, 183(1), 552-559.
23. **Su X., Feng X., Terrando N. et al.** Dysfunction of inflammation-resolving pathways is associated with exaggerated postoperative cognitive decline in a rat model of the metabolic syndrome, *Molecular Medicine*, 2013, 18(12), 1481-1490.
24. **Jin H.J., Li H.T., Sui H.X. et al.** Nicotine stimulated bone marrow-derived dendritic cells could augment HBV specific CTL priming by activating PI3K-Akt pathway, *Immunology Letters*, 2012, 146(1-2), 40-49.
25. **Reardon C., Duncan G.S., Brüstle A.** Lymphocyte-derived ACh regulates local innate but not adaptive immunity, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2013, 110(4), 1410-1415.
26. **Olofsson P.S., Katz D.A., Rosas-Ballina M. et al.** $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor ($\alpha 7$ nAChR) expression in bone marrow-derived non-T cells is required for the inflammatory reflex, *Molecular Medicine*, 2012, 18(1), 539-543.
27. **Razani-Boroujerdi S., Boyd R.T., Davila-Garcia M.I., Nandi J.S., Mishra N.C., Singh S.P., et al.** T cells express alpha7-nicotinic acetylcholine receptor subunits that require a functional TCR and leukocyte-specific protein tyrosine kinase for nicotine-induced Ca²⁺ response, *J Immunol* 2007, 179, 2889-2898.
28. **Nizri E., Irony-Tur-Sinai, M., Faranesh N., Lavon I., Lavi E., Weinstock M., Brenner T.** Suppression of neuroinflammation and immunomodulation by the acetylcholinesterase inhibitor rivastigmine, *Journal of neuroimmunology*, 2008, 203(1), 12-22.
29. **Yamaguchi H., Friedman H., Yamamoto Y.** Involvement of nicotinic acetylcholine receptors in controlling Chlamydia pneumoniae growth in epithelial HEp-2 cells, *Infection and Immunity*, 2003, 71(6), 3645-3647.
30. **Saeed R.W., Varma S., Peng-Nemeroff T. et al.** Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation, *Journal of Experimental Medicine*, 2005, 201(7), 1113-1123.
31. **Peña V.B.A., Bonini I.C., Antollini S.S., Kobayashi T., Barrantes F.J.** $\alpha 7$ -type acetylcholine receptor localization and its modulation by nicotine and cholesterol in vascular endothelial cells, *Journal of Cellular Biochemistry*, 2011, 112(11), 3276-3288.
32. **Gahring L.C., Enioutina E.Y., Myers E.J. et al.** Nicotinic receptor $\alpha 7$ expression identifies a novel hematopoietic progenitor lineage, *PLoS ONE*, 2013, 8(3), e57481.
33. **Hoogduijn M.J., Cheng A., Genever P.G.** Functional nicotinic and muscarinic receptors on mesenchymal stem cells, *Stem Cells and Development*, 2009, 18(1), 103-112.
34. **Schraufstatter I.U., DiScipio R.G., Khaldoyanidi S.K.** Alpha 7 subunit of nAChR regulates migration of human mesenchymal stem cells, *Journal of Stem Cells*, 2009, 4(4), 203-215.
35. **Yu M., Liu Q., Sun J., Yi K, Wu L., Tan X.** Nicotine improves the functional activity of late endothelial progenitor cells via nicotinic acetylcholine receptors, *Biochemistry and Cell Biology*, 2011, 89(4), 405-410.
36. **Heeschen C., Chang E., Aicher A., Cooke J.P.** Endothelial progenitor cells participate in nicotine-mediated angiogenesis, *Journal of the American College of Cardiology*, 2006, 48(12), 2553-2560.
37. **Westman M., Engström M., Catrina A.I., Lampa J.** Cell specific synovial expression of nicotinic alpha 7 acetylcholine receptor in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis, *Scandinavian Journal of Immunology*, 2009, 70(2), 136-144.
38. **van Maanen M.A., Stoof S.P., LaRosa G.J., Vervoordeldonk M.J., Tak P.P.** Role of the cholinergic nervous system in rheumatoid arthritis: aggravation of arthritis in nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit gene knockout mice, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010, 69(9), 1717-1723.

39. **Devarajan P.** Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury, *JASN*, 2006, 17(6), 1503-1520.
40. **Vries D., Lindeman H., Tsikas D.** Early renal ischemia-reperfusion injury in human is dominated by IL-6 release from the allograft, 2009, 9(7), 1574-1584.
41. **Han, Y.** Nicotine, an anti-inflammation molecule, *Inflammation and Cell Signaling*, 2014, 1(4), 10-14800.
42. **Mabley J., Gordon S., Pacher P.** Nicotine exerts an anti-inflammatory effect in a murine model of acute lung injury, *Inflammation*, 2011, 34, 231-237.
43. **Cui W.Y., Zhao S., Polanowska-Grabowska R., Wang J., Wei J., Dash B.** Identification and characterization of poly(I:C)-induced molecular responses attenuated by nicotine in mouse macrophages, *Mol Pharmacol* 2013, 83, 61-72.
44. **Sadis C., Teske G., Stokman G., Kubjak C., Claessen N., Moore F., et al.** Nicotine protects kidney from renal ischemia/reperfusion injury through the cholinergic anti-inflammatory pathway, *PLoS One*, 2007, 2, e469.
45. **Chatterjee P.K., Yeboah M.M., Dowling O., Xue X., Powell S.R., Al-Abed Y., & Metz C.N.** Nicotinic acetylcholine receptor agonists attenuate septic acute kidney injury in mice by suppressing inflammation and proteasome activity, *PLoS one*, 2012, 7(5), e35361.
46. **Agarwal P.K., Van den Born J., Van Goor H., Navis G., Gans R.O., & Bakker S.J.** Renoprotective effects of long-term oral nicotine in a rat model of spontaneous proteinuria, *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2012, 302(7), F895-F904.
47. **Obert D.M., Hua P., Pilkerton M.E., Feng W., & Jaimes E.A.** Environmental tobacco smoke furthers progression of diabetic nephropathy, *The American journal of the medical sciences*, 2011, 341(2), 126.
48. **Jensen K., Nizamutdinov D., Guerrier M., Afroze S., Dostal D., Glaser S.** General mechanisms of nicotine-induced fibrogenesis, *FASEB J*, 2012, 26(12), 4778-87.