

# КЛІНІЧНА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 57-044:616-037:616-099:616.612-002:616-611

С. О. Бабій, О. О. Дьомшина, О. С. Трушенко\*, Н. І. Штеменко

## ВПЛИВ ПРОТИПУХЛИННОЇ СИСТЕМИ «РЕНІЙ-ПЛАТИНА» НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЩУРІВ У МОДЕЛІ ТОКСИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара (м. Дніпропетровськ)  
Дніпропетровська медична академія (м. Дніпропетровськ)

Роботу виконано згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри біофізики та біохімії біолого-екологічного факультету Дніпропетровського національного університету імені О. Гончара у рамках держбюджетної теми «Дослідження біологічної активності кластерних сполук ренію з органічними лігандами» (№ ДР 0100V005660); держбюджетної теми «Дослідження механізмів взаємодії сполук ренію з біомолекулами при діагностиці і корекції патологічних станів» (№ ДР 0104V000960).

**Вступ.** Відомо, що нирки належать до органів, які першими реагують на токсичний вплив ксенобіотиків, що пов'язано з їхньою детоксикаційною функцією [9]. При захворюваннях нирок виникає потреба окремого розгляду клубочкової та каналцевої функцій нирок. Як відомо, до клубочкової функції відноситься переважно фільтрація, тоді як ниркові каналці здійснюють реабсорбцію і секрецію [5]. За допомогою методів визначення парціальної функції нирок (визначення швидкості клубочкової фільтрації та відносної реабсорбції води у каналцях) можна зробити висновок про стан функціонування окремих відділів нефрону і опосередковано визначити глибину ушкодження кожного відділу [7].

Загальноприйнятим методом визначення функції ниркових клубочків є дослідження швидкості клубочкової фільтрації за допомогою кліренсу речовин, що нездатні до реабсорбції (інулін, сечовина, сечова кислота, креатинін та ін.) [8]. Найчастіше для визначення фільтраційної здатності нирок використовують кліренс ендогенного креатиніну [4]. Концентрація креатиніну в крові і сечі є досить постійною величиною і не змінюється не лише впродовж доби, а й більшого часу [7]. Оскільки ця речовина є кінцевим продуктом обміну креатину, тому незначне його

підвищення можливе тільки при важкій м'язовій роботі або травмах м'язів і не залежить від будь-яких патологічних станів або дієти [7,8]. Стійке і значне підвищення рівня креатиніну у сироватці крові можливе лише при розвитку ниркової недостатності, що супроводжується зниженням його концентрації в сечі [5].

Функціональний стан ниркових каналців частіше за все оцінюють за допомогою визначення відносної реабсорбції, що відображає сумарну концентраційну функцію нирок (проксимальних і дистальних відділів) [5,7].

Причиною ушкодження нирок частіше за все є дія хімічних речовин — нефротоксикантів. Нефротоксикантами можуть бути важкі метали, технічні рідини, органічні розчинники та інші екополютанти, які мають різні джерела походження. Але, за думкою багатьох вчених, приблизно 20 відсотків нефротоксикантів є, головним чином, ліки [2]. Найбільший ефект нефротоксичності мають ліки на основі перехідних металів, які застосовуються в протипухлинній терапії. Відомими є препарати платини: цис-платин і карбоплатин. Ці сполуки мають цитотоксичну дію та викликають цитоліз епітеліальних клітин каналців нирок, фібропроліферацію та запалення органу [12,13]. Тому існує необхідність пошуку нових або корекції існуючих схем протипухлинної терапії, з менш токсичними побічними ефектами та посиленням лікувального ефекту.

У попередніх роботах нашої наукової групи було описано нову протипухлинну систему реній-платина (Re-Pt), в якій токсична дія цис-платину була знижена введенням кластерних сполук ренію (III), за схемою антиоксидантної терапії, при цьому протипухлинний ефект підвищувався [14,15]. У даній роботі використовується модель гострої ток-

сичної нефропатії, що індукується введенням чотирьоххлористого вуглецю [4]. Ця сполука є відомим нефротоксикантом, який застосовується в експериментальних моделях зі штучними нефропатіями. В основі його токсичної дії лежить здатність до утворення вільних радикалів, що призводить до структурно-функціонального порушення нирок.

Отже, метою роботи було дослідити функціональний стан нирок у моделі токсичної нефропатії при введенні кластерної сполуки ReAd і системи реній-платина з різним співвідношенням компонентів шляхом визначення таких параметрів, як кліренс креатиніну, відносна реабсорбція води та гістологічна характеристика тканин.

**Об'єкт і методи дослідження.** В дослідженні використовували кластерну сполуку ренію — цис-дидиметилсульфоксидотетрахлориди-адамантилкарбоксилатодиреній(III) — цис- $\text{Re}_5(\text{AdCOO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMSO}$  — ReAd і цис-платин (cPt). Сполуки синтезовані в Українському державному хіміко-технологічному університеті (УДХТУ) [10,16]. Наноліпосомні форми ReAd і наноліпосоми, навантажені реній-платиновою системою із різним співвідношенням ReAd і cPt, готували в УДХТУ [3].

Експеримент проводили на щурах лінії Wistar (n=56) вагою 150–200 г, яких утримували в стандартних умовах віварію. На початку експерименту тварини були поділені на групи по 14 тварин в кожній: I група — контрольні тварини, яким вводили фізіологічний розчин; II група — тварини, яким вводили ReAd — [ReAd]nl; III група — тварини, яким вводили протипухлинну систему реній-платина у співвідношенні компонентів 4:1 — [ReAd+cPt(4:1)]nl; IV група — тварини, яким вводили протипухлинну систему реній-платина у співвідношенні компонентів 4:2 — [ReAd+cPt(4:2)]nl.

Введення комплексу ренію і протипухлинної системи проводили у формі наноліпосом впродовж 7 днів з інтервалом в одну добу (3 введення), у кількості 7  $\mu\text{M}$  ReAd на 1 кг ваги щура. Кожну з чотирьох вищезазначених груп ділили ще на дві підгрупи: А — підгрупа, якій одноразово внутрішньочеревно вводили оливкову олію в дозі 5 мл/кг ваги тварини; Б — підгрупа, якій одноразово внутрішньочеревно вводили 50 % розчин тетрахлорметану ( $\text{CCl}_4$ ) на оливковій олії у дозі 5 мл/кг ваги тварини [2].

Через 8 годин після введення  $\text{CCl}_4$  проводили збір сечі у дослідних тварин в умовах індукованого діурезу із використанням 1 % водного навантаження за допомогою сталевого зонду з оливою за [1].

Через 24 години після введення  $\text{CCl}_4$  проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під етерним наркозом. Після цього у тварин видаляли обидві нирки, і збирали кров у пробірки з гепарином. Нирки зважували для визначення маси. Шляхом центрифугування зібраної крові відокремлювали плазму.

В зібраних сечі та плазмі спектрофотометрично визначали концентрацію креатиніну за стандартними біохімічними лабораторними методиками з пікриновою кислотою [7] з використанням тест-наборів фірми «Реагент» (Україна, м. Дніпропетровськ).

Швидкість клубочкової фільтрації за кліренсом ендogenous креатиніну ( $C_{Cr}$ ) визначали за пробю Реберга-Тареева [7] і розраховували за формулою:

$$C_{Cr} = U \cdot V / P,$$

де  $U$  — концентрація креатиніну в сечі;  $V$  — хвилиний діурез (об'єм сечі за 1 хв.);  $P$  — концентрація креатиніну в плазмі.

Функціональний стан каналців визначали за допомогою розрахунку відносної реабсорбції води ( $R_{H_2O\%}$ ) за формулою [5]:

$$R_{H_2O\%} = (C_{Cr} - V) / C_{Cr} \cdot 100\%$$

Гістологічне дослідження нирок проводили з використанням світлового мікроскопу Leica CME (Німеччина) за допомогою фарбуванням зрізів тканин гематоксилином та еозином. Фотознімки виконували фотоапаратом Canon D30.

Статистична обробка даних проводилась за допомогою програми SPSS v13 з обчисленням  $t$  критерію Ст'юдента, кореляційний аналіз концентрації креатиніну та зібраного об'єму сечі проводився за критерієм Спірмена з оцінкою ймовірності отримати результати на рівні значимості не менше 95 відсотків ( $p < 0,05$ ). Результати при  $p < 0,05$  вважалися надійними.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Результати досліджень біохімічних і фізіологічних показників нирок у підгрупах А, де щурам не вводили нефротоксикант, свідчать про те, що під дією сполук ренію і системи відмічається тенденція до незначного зменшення (на 13 % у середньому) маси нирок (табл.).

Також у цих тварин в групах 2 і 3 не спостерігалось значних змін хвилиного діурезу, концентрації креатиніну в плазмі та сечі, а також відносної реабсорбції води порівняно з контролем. Отримані данні підтверджують низьку токсичність кластерної сполуки ренію ReAd. Введення цис-платину у складі наноліпосомного препарату у поєднанні з ReAd

Таблиця

## Біохімічні та фізіологічні показники стану нирок у досліджуваних групах

| № п/п                                       | Умови експерименту           | Відносна маса нирок, % | Хвилинний діурез, мкл/хв | Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л | Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л | Відносна реабсорбція води, % |
|---|------------------------------|------------------------|--------------------------|--|---|------------------------------|
| Підгрупи А Тварини без токсичної нефропатії |                              |                        |                          |  |   |                              |
| 1   | (А) контроль                 | 0,61±<br>0,02          | 16,67±<br>1,44           | 112,19±<br>4,80                            | 8,33±<br>0,74                           | 98,61±<br>0,12               |
| 2   | (А) [ReAd] nl                | 0,51±<br>0,01*         | 17,08±<br>0,42           | 123,74±<br>5,89                            | 7,03±<br>0,01                           | 98,24±<br>0,09               |
| 3   | (А)<br>[ReAd+cPt<br>(4:1)]n1 | 0,53±<br>0,02*         | 17,08±<br>0,47           | 131,60±<br>3,62*                           | 7,82±<br>0,25                           | 98,31±<br>0,08               |
| 4   | (А)<br>[ReAd+cPt<br>(4:2)]n1 | 0,57±<br>0,03          | 21,04±<br>1,02*          | 164,99±<br>8,33*                           | 12,32±<br>0,41*                         | 98,66±<br>0,09               |
| Підгрупи Б Тварини з токсичною нефропатією  |                              |                        |                          |  |   |                              |
| 5   | (Б) контроль                 | 0,84±<br>0,05*         | 13,75±<br>1,25           | 182,67±<br>5,89*                           | 2,26±<br>0,09*                          | 91,91±<br>0,06*              |
| 6   | (Б) [ReAd] nl                | 0,70±<br>0,02□         | 16,25±<br>0,42           | 141,42±<br>11,78□,*                        | 9,09±<br>0,29□                          | 98,45±<br>0,08□              |
| 7   | (Б)<br>[ReAd+cPt<br>(4:1)]n1 | 0,68±<br>0,05□         | 13,33±<br>0,83           | 200,35±<br>11,79*                          | 8,80±<br>0,59□                          | 97,72±<br>0,02□              |
| 8   | (Б)<br>[ReAd+cPt<br>(4:2)]n1 | 0,69±<br>0,03□         | 2,61±<br>0,15□,*         | 251,41±<br>20,79□,*                        | 10,56±<br>0,68□,*                       | 98,70±<br>0,66□              |

**Примітка:** \* –  $p < 0,05$ , порівняно з контрольною групою у тварин без токсичної нефропатії;  
□ –  $p < 0,05$ , порівняно з контрольною групою у тварин з токсичною нефропатією.

у співвідношенні 1:4 (група 3(A)) практично не призводило до змін біохімічних та фізіологічних показників стану нирок, що демонструє протекторну функцію ReAd від токсичної дії цитостатика, що уражує клітини печінки, нирок та мозку [11].

У четвертій групі тварин, яким вводили наноліпосомні препарати з подвійним вмістом цис-платину спостерігалось збільшення діурезу (на 26 %,  $p < 0,05$ ), концентрації креатиніну в плазмі (на 47 %,  $p < 0,05$ ) і концентрації креатиніну в сечі (на 48 %,  $p < 0,05$ ) порівняно з контролем. Це є наслідком цитотоксичної дії цис-платину, що викликає як дистрофічні процеси у м'язовій тканині організму, так і дисфункцію клубочкової фільтрації нирок, що підтверджується літературними даними [9].

Введення чотирьоххлористого вуглецю (група Б контроль) призводило до збільшення маси нирок на 38 % ( $p < 0,05$ ), у порівнян-

ні з групою контролю А, що є ознакою набряку і гідропічної дистрофії [8]. Збільшення концентрації креатиніну в плазмі крові (на 63 %,  $p < 0,05$ ) та зниження його концентрації в сечі (на 73 %,  $p < 0,05$ ) свідчить про глибокі деструктивні процеси м'язових тканин організму та звуження міжклітинного простору в результаті набряку [5,8], перешкоджанню крово- і лімфообігу нирок, що знижує швидкість обміну речовин в клітинах, викликає розвиток гіпоксії та запалення [4]. Тенденція до зниження діурезу (на 17 %) та зниження канальцевої реабсорбції на (7 %) також підтверджує наявність порушень як клубочкової фільтрації, так і канальцевої реабсорбції нирок у цій групі.

Введення ReAd (група 6 (Б)) призводило до нормалізації біохімічних і фізіологічних показників за виключенням концентрації креатиніну у плазмі та сечі, яка залишалась вищою на 26 % ( $p < 0,05$ ) та 72 % ( $p < 0,05$ )

відповідно, у порівнянні з групою 1 (А). Проте, ці показники значно відрізняються у бік нормалізації від таких у групі 5 (Б) і навіть у групі 4 (А), де чотирьоххлористий вуглець не вводився зовсім. Отже, введення сполуки ренію призводило до корекції функції каналців та частково клубочків нирок у моделі токсичної нефропатії.

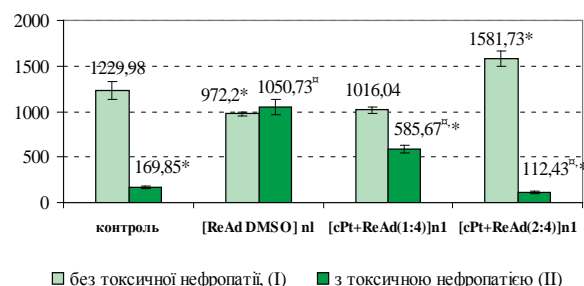
Позитивний вплив кластерних сполук ренію на стан нирок можна пояснити тим, що токсична нефропатія протікає за механізмом радикального вибуху [4], а сполуки ренію проявляють унікальні властивості щодо здатності гасіння інтенсивності процесу перекисного окиснення ліпідів, наприклад, при радикальному стресі у моделі канцерогенезу [15], завдяки почверному зв'язку — пастки для радикалів, що знаходиться у складі цих сполук [14].

Введення протипухлинної системи на фоні токсичної нефропатії (група 7(Б), 8(Б)) призводило до зниження відносної маси нирок (в середньому на 17 %) відносно групи 5(Б), а також відбувалось відновлення реабсорбційної функції каналців до рівня норми, що говорить про нормальне функціонування каналців [Forbes, 2000]. Також значно підвищувалась концентрація креатиніну в плазмі у групах 7(Б) і 8(Б) (в 1,8 та 2,2 рази відповідно,  $p < 0,05$ ), так і в сечі (на 6 % та 27 % відповідно,  $p < 0,05$ ) у порівнянні з 5(Б), що набагато перевищувало показники підгруп А. Це свідчить про значний дисбаланс клубочкової фільтрації нирок при введенні обох токсикантів, особливо характерний для груп, де введено вдвічі більше цис-платину (8(Б)). У цій групі, на відміну від 7(Б), також спостерігалось порушення каналцевої реабсорбції, про що свідчить зниження хвилинного діурезу на 82 % ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою 5(Б).

Отже, застосування протипухлинної системи Re-Pt із молярним співвідношенням 4:2 виявилось більш недоцільним у порівнянні з введенням Re-Pt 4:1 щодо стану нирок у моделі токсичної нефропатії, оскільки підвищення кількості введеного цис-платину призводило до значного порушення функції клубочкової фільтрації та відносної реабсорбції води.

Найбільш інформативним параметром, що відбиває процес порушення та відновлення функції клубочкової фільтрації, вважають величину кліренсу креатиніну (рис.1).

Різнострамована зміна значень таких показників, як концентрація креатиніну в плазмі та сечі, призводить до значної зміни кліренсу ендogenous креатиніну і відображає ступінь ураження нирок. Це природньо, оскільки застосовується багатофакторний експеримент із використанням двох токсич-



**Рис. 1.** Кліренс креатиніну ( $C_{Cr}$ ) при розвитку токсичної нефропатії та застосування комплексних сполук ренію, мкл/хв.

**Примітка:** \* —  $p < 0,05$ , порівняно з контролем; □ —  $p < 0,05$ , порівняно з контрольною групою тварин з токсичною нефропатією.

квантів з різними механізмами пошкодження. Так наприклад, при введенні чотирьоххлористого вуглецю (група 5(Б)), концентрація креатиніну в сечі зменшилась на 73 % ( $p < 0,05$ ), а в крові збільшилась на 63 % ( $p < 0,05$ ). При цьому, якщо порівняти дані, представлені на рис.1, відносно контрольної групи (А) значення кліренсу креатиніну зменшилось практично в семеро. Так само в групах 6(Б) і 7(Б), хоча і відбувалось збереження концентрації креатиніну на нормальному рівні, але в плазмі його значення збільшувалось. Це відображало значне порушення фільтраційної функції нирок внаслідок посилення цисплатином токсичної дії чотирьоххлористого вуглецю при застосуванні [ReAd+cPt (4:1)]n1, оскільки значення кліренсу креатиніну було вдвічі менше за контрольне значення в групі 1(А). Поряд з цим, можна говорити про захисну дію ReAd, оскільки кліренс креатиніну в цій групі був на нормальному рівні.

Але, якщо відбуваються односпрямовані зміни креатиніну плазми і сечі у бік збільшення, як у групах 4(А) і 8(Б), кліренс креатиніну перестає бути інформативним. Так між собою ці групи значно відрізняються за значенням кліренсу креатиніну (в 14 разів,  $p < 0,05$ ). Проте, виходячи з даних таблиці, концентрація креатиніну в крові та сечі однаково знаходиться на дуже високому рівні. І хоча в групі 8 кліренс креатиніну зменшується, що відповідає порушенню функціонального стану нирок, то в групі 4 таких змін не відбувається, тому функціональний стан нирок і причина збільшення кількості креатиніну залишається нез'ясованою. Отже при використанні складних моделей, для обговорення отриманих даних, слід використовувати як абсолютні, так і відносні величини.

Таким чином, найкращий захисний ефект відмічався при застосуванні [ReAd]n1, що вірогідно попереджало вільно-радикальне

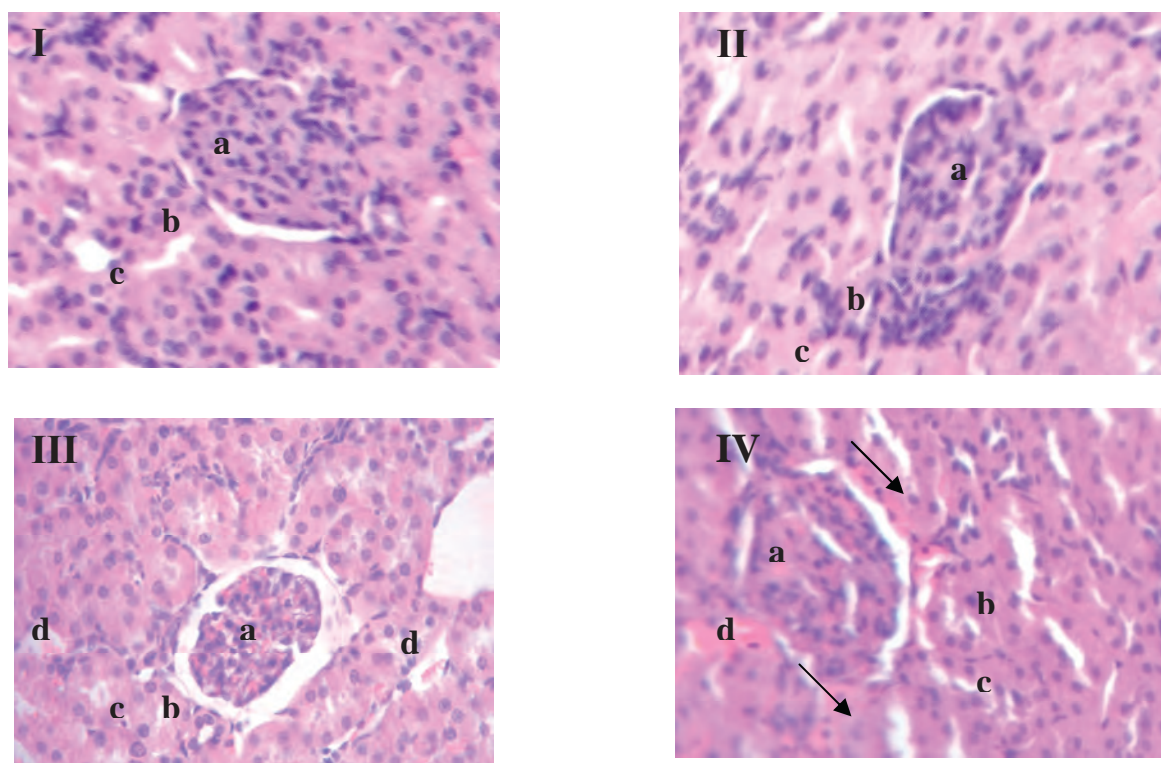


окиснення клітин. Використання ж протипухлинної системи Re-Pt, хоч і мала певний цитотоксичний ефект, але присутність кластерної сполуки ренію значно знижувало токсичне ураження нирок, зберігаючи їхнє функціонування.

При проведенні кореляційного аналізу встановили значний зворотній зв'язок між об'ємом зібраної порції сечі щурів групи А і концентрацією креатиніну в ній ( $-0,851 \pm 0,032$ ;  $p < 0,05$ ). Це може бути пояснено тим, що концентрація креатиніну і швидкість його виведення з організму є до-

сить постійними величинами і не залежить від об'єму сечі [8]. В групах тварин з індукованою нефропатією такого зв'язку не відмічалось, що підтверджувало порушення процесів фільтрації креатиніну та реабсорбції води в нирках внаслідок ушкодження чотирьоххлористим вуглецем клубочків та каналців [9].

Результати гістологічних досліджень показали, що застосування кластерної сполуки ренію у тварин в групах А не призводило до змін у ниркових клітин (рис. 2).

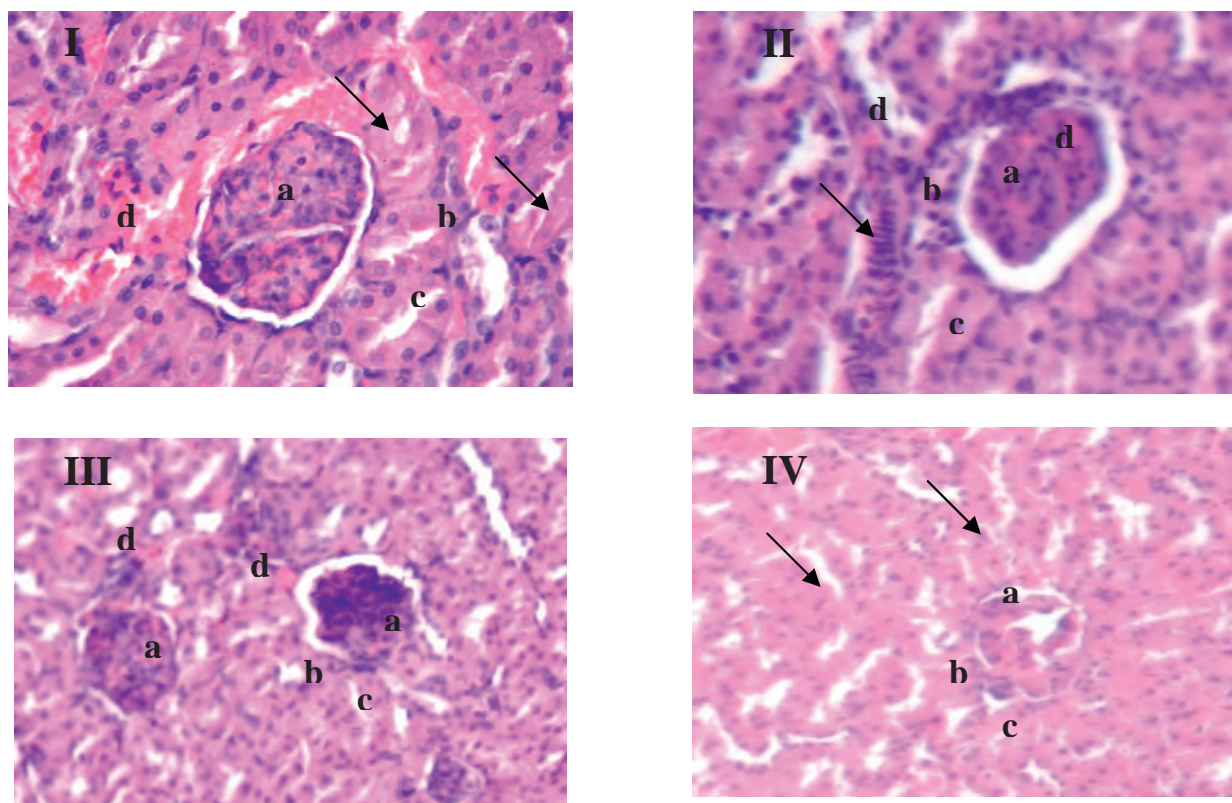


**Рис. 2.** Мікрофотографія нирок тварин без токсичної нефропатії (групи А) при введенні кластерних сполук ренію (I — контрольна група; II — тварини, яким вводили [ReAd]n1; III — тварини, яким вводили [ReAd+cPt (4:1)]n1; IV — тварини, яким вводили [ReAd+cPt (4:2)]n1: а — клубочок (клубочок); б — проксимальний каналець; с — дистальний каналець; d — повнокровна судина); збільшення  $\times 400$ .

Введення препаратів [ReAd+cPt (4:1)]n1 і [ReAd+cPt (4:2)]n1 викликало незначне подразнення ниркової тканини, що проявлялось у наявності невеликої кількості повнокровних судин (на рис. 2 (III) позначено як «d») і поодиноких некротичних клітин (на рис. 2 (IV) позначено стрілочками), міжклітинний простір і просвіт каналців був у межах норми. У групі тварин без токсичного ураження нирок, яким вводили [ReAd+cPt (4:2)]n1, відмічалось у просвіті окремих проксимальних каналців помірна дистрофія епітелію і відлущування епітеліальних клітин, що може бути пов'язано з реакцією органу на цисплатин [8,12], який входив у склад цих препаратів.

В групах Б із токсичною нефропатією зміни були значними (рис. 3).

При інтоксикації тварин чотирьоххлористим вуглецем виникали патологічні зміни в капілярах клубочків, які проявлялись у значному повнокров'ї судин та діapedезному проникненні еритроцитів до просвіту каналця (рис. 3, I). При патоморфологічному дослідженні стану каналцевого відділу нефрону відмічалось, що найбільш вагомими змінами відбувались в проксимальних сегментах нефронів та клубочках. Це проявлялось у наявності некротичних клітин, клітин з білковою та гідропічною дистрофією. Уражені клітини були помітно збільшеними внаслідок набряку, що призводило до склерозу проксимальних каналців. Ураження проксимального



**Рис. 3.** Мікрофотографія нирок тварин з токсичною нефропатією (групи Б) при введенні кластерних сполук ренію (I — контрольна група; II — тварини, яким вводили [ReAd]n1; III — тварини, яким вводили [ReAd+cPt (4:1)]n1; IV — тварини, яким вводили [ReAd+cPt (4:2)]n1: а — клубочок (клубочок); б — проксимальний каналець; с — дистальний каналець; d — повнокровна судина); збільшення  $\times 400$ .

відділу нефрону є одним з основних патогенетичних механізмів, який веде до розвитку ознак гострої ниркової недостатності та порушення функціонування органу [4].

Вивчення морфології коркового шару (кортексу) нирок при введенні чотирьоххлористого вуглецю після 7-добової терапії препаратами ренію [ReAd]n1 і [ReAd+cPt(4:1)] показало, що патологічні зміни структури тканин нирок були значно меншими порівняно з тваринами яким вводили нефротоксикант без попередньої антирадикальної терапії. Кіркова й мозкова речовина мали чіткі контури плазматичних мембран клітини, епітелій звивистих каналців також знаходився у межах норми. Особливістю цих груп була наявність ділянок з гіперхромією ядер, що може свідчити про початок регенерації тканини та відновлення їх функціонування після «вільнорадикального вибуху» (рис. 3 — II, III). Найбільше це було помітно в зразках тканин груп тварин, яким вводили [ReAd]n1.

У групі тварин, яким вводили [ReAd+cPt (4:2)]n1, були вираженими осередкові ділянки клітин з каріолізмом і некрозом. У просвіті каналців зустрічалась дистрофія епітелію, його відшарування у простір каналців. Зна-

чного ураження потерпали ниркові клубочки, що частіш за все мали форму півмісяця, капіляри клубочків були повнокровні, мали місце крововиливи та наявність клітин крові у міжклітинному просторі.

Така морфологічна реакція тканини відповідає отриманим даним дослідження функціонального стану нирок за біохімічними і фізіологічними показниками.

**Висновки.** Отримані результати вказують на низьку токсичність кластерної сполуки ReAd у наноліпосомних капсулах, що демонструє протекторну функцію цієї сполуки від токсичної дії цитостатиків, таких як цисплатин.

Продемонстровано, що введення чотирьоххлористого вуглецю викликало порушення як клубочкової фільтрації, так і каналцевої реабсорбції нирок, а застосування ReAd призводило до нормалізації біофізичних і біохімічних показників при токсичному ушкодженні нирок. Така дія досліджуваної сполуки обумовлена наявністю почверного зв'язку у складі кластерних сполук ренію. Використання цисплатину у складі протипухлинної системи при токсичній нефропатії створювало вільнорадикальний вибух в



організмі тварин, що призводило до значного дисбалансу клубочкової фільтрації. Встановлено, що для точного відображення картини функціонального стану нирок та виявлення механізму їх ушкодження необхідно досліджувати як абсолютні, так і відносні величини. За результати гістологічних досліджень було виявлено структурні зміни у тканинах нирок при токсичному ураженні, що відповідало результатам досліджень біохімічних і фізіологічних показників.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальші дослідження впливу кластерних сполук ренію як окремо так і у складі протипухлинної системи реній-платина на функціональний стан та біохімічні характеристики нирок планується провести у моделі канцерогенезу. Припускається, що застосування саме сполук ренію як модуляторів токсичної дії цис-платину буде спостерігатися на нирках разом із протипухлинною активністю. Такі дослідження є необхідними для впровадження перспективних кластерних сполук ренію у медичну практику та вносять певне розуміння у молекулярні механізми нефропротекції.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Берхин Е. Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. /Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов–Барнаул.: Алтайское кн. Изд., 1972. — 199 с.
2. Голиков С. Н. Общие механизмы токсического действия //С. Н. Голиков, И. В. Саноцкий, Тиунов Л. А. — Л.: Медицина, 1986. — 263 с.
3. Єгорова Д. Є. Взаємодія біядерних кластерів ренію(III) з фосфоліпідами та вищими карбоновими кислотами за формування мікрокапсул.: автореф. Дис.. на здобуття наук. ступеня канд. хім. наук: спец. 02.00.01 «Неорганічна хімія»/Єгорова Діна Єгорівна; Держ. хім.-тех. ун-т. — Дніпропетровськ, 2010. — 18 с.
4. Кузьменко Ю. Ю. Морфологічні зміни капілярів клубочків нирки під дією великих доз метилтретбутилового ефіру в ранні терміни експерименту/Ю. Ю. Кузьменко, Л. О. Стеченко, О. О. Шевченко//Таврический медико-биологический вестник. — 2008. — Т. 12, № 1. — С.138–140.
5. Папаян А. В. Маркеры функции почек и оценка прогрессирования почечной недостаточности/Папаян А. В., Архипов В. В., Береснева Е. А.//Терпевтический архив. — 2004. — № 4 — С. 83–90.
6. Скрипченко А. В. Состояние почечного транспорта эндогенных нитритов и нитратов на фоне комбинированного назначения крысам тироксина и каптоприла//Одесский медицинский журнал. — 2009. — № 1 — С. 26–3.
7. Салихов И. Г. Значение функционального почечного резерва при хронических заболеваниях почек/И. Г. Салихов, А. Н. Максудова, Л. А. Хуснутдинова//Казанский медицинский журнал. — 2009. — № 3. —С. 425–428.
8. Шейман Д. А. Патофизиология почки./Пер. с англ. — 2-е изд., испр. — М.-СПб.: Бином-Невский Делект, 1999. — 126 с.
9. Forbes J.M Ischemic acute renal failure: Long-term histology of cell andmatrix changes in the rat./J. M. Forbes, T. D. Hewitson, G. J. Becker, C. L. Jones//Kidney International. — 2000. — V. 57. — P.2375–2385.
10. Golichenko A.A Cluster Rhenium(III) Complexes with Adamantanecarboxylic Acids: Synthesis and Properties./A. A. Golichenko, A. V. Shtemenko//Russian Journal of Coordination Chemistry. — 2006. — V. 32. — P. 242–249.
11. Levey A. S. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group/A. S. Levey, J. P. Bosch, J. B. Lewis [et al]//Annals of International Medicine. — 1999. — V.130. — P. 461–470
12. Razzaque M.S Cisplatin nephropathy: is cytotoxicity avoidable?//Nephrology Dialysis Transplantation — 2007. — P. 1–5.
13. Sheikh-Hamad D. Cisplatin-induced cytotoxicity: is the nucleus relevant?//American Journal of Physiology. Renal Physiology. — 2008. — V. 295 — P. 42–43.
14. Shtemenko A. V Synthesis, characterization, in vivo antitumor properties of the cluster rhenium compound with GABA ligands and its synergism with cisplatin/A. V. Shtemenko, P. Collyer, N. I. Shtemenko, K. V. [et al]//Dalton Transactions. — 2009. — P. 5132–5136.
15. Shtemenko N.I Liposomal forms of rhenium cluster compounds: Enhancement of biological activity./N. I. Shtemenko, E. D. Zhabitskaya, O. V. Bersenina [et al]//Chemistry & Biodiversity. — 2008. — V. 5. — P. 1660–1667.
16. Shtemenko A. V. Formation of binuclear halogenecarboxylates of rhenium with quadruple metal-to-metal bonds./A. V. Shtemenko, A. S. Kotelnikova//Isvestiya Academy of Sciences of USSR, Chemistry (Rus) — 1980. — V. 11. — P. 2630–2631. [In Russian language].

**УДК** 57–044:616–037:616–099:616.612–002:616–611

### ВЛИЯНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ СИСТЕМЫ «РЕНИЙ-ПЛАТИНА» НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК КРЫС В МОДЕЛЕ ТОКСИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

**Бабий С. А., Демшина О. А., Трущенко А. В., Штеменко Н. И.**

**Резюме.** Исследовано функциональное состояние почек при нефропатии индуцированной четыреххлористым углеродом и при использовании противоопухолевой системы «реній-платина». Определено относительную массу почек, минутный диурез и концентрацию эндогенного креатинина в плазме крови и моче крыс. С помощью этих показателей рассчитано относительную реабсорбцию и клиренс креатинина. Установлено, что при введении токсиканта происходит значительное снижение клиренса креатинина (до 80 %). Введение соединений ренія и противоопухолевой системы реній-платина нормализуют этот параметр и гистологическую картину тканей почек. Полученные результаты демонстрируют стабилизирующую активность кластерных соединений ренія относительно клубочковой фильтрации в модели токсической нефропатии.

**Ключевые слова:** кластерные соединения ренія, противоопухолевая система реній-платина, почки, нефропатия, креатинин.

**УДК** 57-044:616-037:616-099:616.612-002:616-611

### **ВПЛИВ ПРОТИПУХЛИННОЇ СИСТЕМИ «РЕНІЙ-ПЛАТИНА» НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЩУРІВ У МОДЕЛІ ТОКСИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ**

**Бабій С. О., Дьомшина О. О., Трушенко О. С., Штеменко Н. І.**

**Резюме.** Досліджено функціональний стан нирок при нефропатії індукованій чотирьоххлористим вуглецем і при використанні протипухлинної системи «реній-платина». Визначено відносну масу нирок, хвилинний діурез і концентрацію ендogenous креатиніну у плазмі крові і сечі щурів. За допомогою цих показників розраховано відносну реабсорбцію і кліренс креатиніну. Встановлено, що при введенні токсиканту відбувається значне зниження кліренсу креатиніну (до 80 %). Введення сполук ренію і протипухлинної системи реній-платина нормалізує цей параметр і гістологічну картину тканин нирок. Отримані результати демонструють стабілізуючу активність кластерних сполук ренію відносно клубочкової фільтрації у моделі токсичної нефропатії

**Ключові слова:** кластерні сполуки ренію, протипухлинна система реній-платина, нирки, нефропатія, креатинін.

**UDC** 57-044:616-037:616-099:616.612-002:616-611

### **INFLUENCE ANTITUMOR SYSTEM RHENIUM-PLATINUM on the RENAL FUNCTION in RATS MODEL of TOXIC NEPHROPATHY**

**Babii S. O., D'omshina O. O., Trushenko O. V., Shtemenko N. I.**

**Summary.** Renal function in nephropathy induced by carbon tetrachloride and the application of antitumor system «rhenium-platinum» has been studied in this work. The relative weight of kidneys, minute diuresis and endogenous creatinine concentration in plasma and urine of rats was determined. According to these indexes are calculated relative reabsorption water and creatinine clearance. It was discovered that the entering toxicants promoted a significant decrease of creatinine clearance (80 %). Injections of antitumor compounds as rhenium and rhenium-platinum system normalized this parameter and histology structures of kidney tissue. These demonstrate the stabilizing activity of rhenium cluster compounds from glomerular filtration in the model of toxic nephropathy.

**Key words:** cluster compounds of rhenium, antitumor system rhenium-platinum, kidney, nephropathy, creatinine.

Стаття надійшла 18.08.2010 р.

**УДК** 616.517.616.12-008.331.1

**А. М. Біловол, А. А. Берегова**

## **СТАН МЕТАБОЛІЧНИХ ТА РЕГУЛЯТОРНИХ ПРОЦЕСІВ У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ПЕНТОКСИФІЛІНОМ ТА КОРВІТИНОМ**

**Харківський національний медичний університет (м. Харків)**

Дана стаття являється фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри дерматології, венерології, медичної косметології та кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб № 1 «Діагностичні та прогностичні аспекти кардіометаболічних порушень у хворих на системні дерматози», № держ.реєстрації 0107V001393.

**Вступ.** Багато наукових досліджень присвячено розробці методів метаболічної корекції станів, зумовлених як ізольованим, так й сполученим із соматичними хворобами, псоріазом. Незважаючи на велику кількість експериментальних досліджень, в яких були

підтверджено позитивні властивості багатьох лікарських препаратів, використання даного підходу у клінічній практиці не завжди себе виправдовувало. Останнім часом все більше увагу вчених привертають препарати, які мають властивості антиоксидантів та мембранопротекторів, пригнічують розгортання в організмі вільнорадикальних процесів та активують адаптаційно-приспосувальні реакції [2,7]. Попередніми дослідженнями виявлено розвиток оксидативного стресу у хворих на псоріаз, що потребує використання в комплексі з інгібіторами вільнорадикальних реакцій і реакцій