

**РЕНАЛЬНІ ЕФЕКТИ ТРИПЕПТИДІВ AED ТА EDL ПРИ ЗАСТОСУВАННІ
ЗА УМОВ ГЕНТАМІЦИНОВОЇ НЕФРОПАТІЇ**

Досліджено вплив трипептидів AED та EDL на функціональний стан нирок щурів з гентаміциновою нефропатією. Курсове застосування пептидів призвело до збільшення діурезу, зменшення протеїнурії та екскреції іонів натрію і калію, що вказує на наявність нефропротекторного ефекту в досліджуваних пептидів з більш вираженим впливом трипептиду AED.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гентаміцинова нефропатія, пептиди, нефропротекція.

ВСТУП. Аміноглікозиди є потужними бактерицидними антибіотиками, але можливість розвитку нефро- та ототоксичності серйозно обмежує їх використання, що часто вимагає припинення застосування цих препаратів [7]. Центральним аспектом нефротоксичності гентаміцину є тубулярний ефект, який варіює від втрати щіткової облямівки до тубулярного некрозу [6]. Встановлено, що у 30 % пацієнтів при використанні аміноглікозидів протягом 7 днів і більше з'являються ознаки ураження нирок, тому стратегія зменшення їх токсичності є актуальним напрямом досліджень [5, 8].

Для дослідження було обрано олігопептиди AED (Ala-Glu-Asp) і EDL (Glu-Asp-Leu), розроблені в Санкт-Петербурзькому інституті біорегуляції та геронтології (РФ). Згідно з результатами останніх досліджень, вказані пептиди стимулюють ріст органотипових культур клітин нирок тварин, регулюють експресію маркерів клітинного оновлення та апоптозу, мають регуляторні властивості й проявляють тканино-специфічну дію [3, 4].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведені на 28 статевозрілих нелінійних білих щурах масою 150–200 г. Тварин було поділено на 4 групи (n=7): 1-ша – інтактний контроль; 2-га – гентаміцинова нефропатія, яку відтворювали шляхом внутрішньом'язового введення щурам 4 % розчину гентаміцину сульфату в дозі 80 мг/кг один раз на добу протягом 6 днів [2]; тваринам 3–4 груп через 40 хв після кожної ін'єкції гентаміцину вводили трипептид EDL (3 мкг/кг) та трипептид AED (3 мкг/кг) відповідно. Функціональний стан нирок щурів оцінювали на 7 добу за умов водного навантаження © Т. С. Щудрова, І. І. Заморський, 2014.

за показниками діурезу, кліренсу креатиніну, екскреції білка із сечею, реабсорбції та екскреції іонів натрію і калію із сечею [1]. Евтаназію тварин здійснювали шляхом декапітації під ефірною анестезією.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Курсове введення гентаміцину призвело до розвитку токсичної нефропатії, яка проявлялась значним порушенням функціонального стану нирок (табл.), зокрема зменшенням діурезу в 2,2 раза та кліренсу креатиніну в 3,8 раза, що супроводжувалось розвитком вираженої протеїнурії зі збільшенням екскреції білка в 9,3 раза порівняно з групою інтактного контролю. Застосування трипептидів EDL та AED сприяло нівелюванню нефротоксичної дії гентаміцину. В групі щурів, яким вводили пептид EDL, встановлено достовірне збільшення діурезу в 1,7 раза, що супроводжувалось збільшенням ШКФ, на що вказувало збільшення кліренсу креатиніну в 2,9 раза порівняно з групою нелікованих тварин. Введення пептиду AED призвело до збільшення діурезу (в 1,3 раза) та кліренсу креатиніну (в 1,8 раза), але відмінності з групою патології були недостовірними. Захисний вплив досліджуваних пептидів проявлявся значним зменшенням протеїнурії: екскреція білка знизилася в 5,8 раза та майже досягла рівня контрольних значень у 3-й групі тварин і зменшилася в 1,8 раза у 4-й групі. За відсутності ниркової патології близько 99 % іонів натрію та 85–95 % іонів калію реабсорбуються каналцями нирок. При розвитку гентаміцинової нефропатії ураження каналців нефронів супроводжувалось посиленням екскреції електролітів, на що вказувало збільшення показників фракційної екскреції натрію (FE_{Na^+}) до 4,6 %, що

зумовлено послабленням процесів реабсорбції іона. Про значні втрати калію свідчило зростання показника фракційної екскреції іона (FE_{K^+}) до 86,4 %, що супроводжувалось розвитком гіпокаліємії. Курсове застосування пептиду EDL призвело до посилення реабсорбції іонів натрію на 3,1 %, що поєднувалось із зменшенням показників FE_{Na^+} та FE_{K^+} до рівня фізіологічної

норми. Трипептид AED достовірно зменшував FE_{Na^+} (на 2,2 %) та FE_{K^+} (на 59,1 %), але показники залишалися значно вищими за контрольні значення, що свідчило про менш виражений протекторний вплив пептиду на клітини ниркових каналців. Водночас встановлено, що обидва пептиди попереджували розвиток гіпокаліємії.

Таблиця – Функціональний стан нирок щурів при застосуванні пептидів EDL та AED за умов розвитку гентаміцинової нефропатії ($M \pm SD$, $n=7$)

| Показник | Контроль | Гентаміцинова нефропатія | Гентаміцин+EDL | Гентаміцин+AED |
|--------------------------------------|------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Діурез, мл | 4,83±0,13 | 2,21±0,50 $p_1 \leq 0,01$ | 3,80±0,62 $p_2 \leq 0,05$ | 2,90±0,38 |
| Кліренс креатиніну, мкл/2 год | 56,49±6,34 | 14,88±3,61 $p_1 \leq 0,05$ | 43,03±7,63 $p_2 \leq 0,01$ | 26,23±6,36 |
| Екскреція білка, мг/2 год | 0,022±0,01 | 0,186±0,02 $p_1 \leq 0,01$ | 0,032±0,003 $p_2 \leq 0,01$ | 0,106±0,02 $p_2 \leq 0,05$ |
| Фракційна екскреція Na^+ , % | 0,47±0,1 | 4,6±0,6 $p_1 \leq 0,01$ | 0,87±0,2 $p_2 \leq 0,01$ | 2,2±0,7 $p_2 \leq 0,05$ |
| Реабсорбція Na^+ , % | 99,1±0,2 | 94,0±1,3 $p_1 \leq 0,01$ | 97,1±0,6 $p_2 \leq 0,05$ | 96,4±0,7 |
| Фракційна екскреція K^+ , % | 4,2±0,6 | 86,4±15,2 $p_1 \leq 0,01$ | 12,0±1,5 $p_2 \leq 0,01$ | 27,3±3,0 $p_2 \leq 0,01$ |
| Концентрація K^+ у плазмі, ммоль/л | 5,29±0,30 | 4,68±0,24 $p_1 \leq 0,01$ | 5,82±0,22 $p_2 \leq 0,01$ | 5,54±0,40 $p_2 \leq 0,05$ |

Примітки:

1. p_1 – показник достовірності різниці з групою контролю.
2. p_2 – показник достовірності різниці з групою гентаміцинової нефропатії.

ВИСНОВОК. Введення трипептидів EDL та AED сприяло покращенню видільної функції нирок за умов розвитку гентаміцинової нефропатії. При цьому більш виражений протек-

торний ефект виявлено під час курсового застосування пептиду AED, який зменшував показники екскреції білка, фракційної екскреції натрію та калію до рівня фізіологічної норми.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – М., 2009. – 880 с.
2. Методи експериментального моделювання ураження нирок при фармакологічних дослідженнях: методичні рекомендації ДФУ України / С. Ю. Штриголь, В. М. Лісовий, І. А. Зупанець [та ін.]. – К., 2009. – С. 9–10.
3. Пептиды регулируют экспрессию сигнальных молекул в клеточных культурах почек при старении in vitro / В. Х. Хавинсон, Н. С. Линькова, В. О. Полякова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – № 2. – С. 227–230.
4. Эпигенетические аспекты пептидной регуляции старения / В. Х. Хавинсон, А. Ю. Соловьев, Д. В. Жилинский [и др.] // Усп. геронтол. – 2012. – 25, № 1. – С. 11–22.
5. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury / D. Fliser, M. Laville, A. Covic [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2012. – 27. – P. 4263–4272.
6. An integrative overview on the mechanisms underlying the renal tubular cytotoxicity of gentamicin / Y. Quiros, L. Vicente-Vicente, A. I. Morales [et al.] // Toxicol. Sci. – 2011. – 119(2). – P. 245–256.
7. Balakumar P. Gentamicin-induced nephrotoxicity: Do we have a promising therapeutic approach to blunt it? / P. Balakumar, A. Rohilla, A. Thangathirupathi // Pharmacol. Res. – 2010. – 62(3). – P. 179–186.
8. Experimental gentamicin nephrotoxicity and agents that modify it: a mini-review of recent research / B. H. Ali, M. Al Za'abi, G. Blunden [et al.] // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2011. – 109(4). – P. 225–232.

Т. С. Щудрова, И. И. Заморский
БУКОВИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ЧЕРНОВЦЫ

РЕНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТРИПЕПТИДОВ AED И EDL ПРИ ПРИМЕНЕНИИ В УСЛОВИЯХ ГЕНТАМИЦИНОВОЙ НЕФРОПАТИИ

Резюме

Исследовано влияние трипептидов AED и EDL на функциональное состояние почек крыс с гентамициновой нефропатией. Курсовое применение пептидов привело к увеличению диуреза, уменьшению протеинурии и экскреции ионов натрия и калия, что указывает на наличие нефропротекторного эффекта в исследованных пептидов с более выраженным влиянием трипептида AED.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гентамициновая нефропатия, пептиды, нефропротекция.

T. S. Shchudrova, I. I. Zamorskyi
BUKOVYNA STATE MEDICAL UNIVERSITY, CHERNIVTSI

RENAL EFFECTS OF THE TRIPEPTIDES AED AND EDL UNDER THE CONDITIONS OF GENTAMICIN NEPHROPATHY

Summary

The influence of the tripeptides AED and EDL on the functional state of rats' kidneys with gentamicin nephropathy was studied. The course peptides treatment have led to increase of diuresis, decrease of proteinuria and sodium and potassium ions excretion, indicating on the nephroprotective effect of the studied peptides with more significant effect of tripeptide AED.

KEY WORDS: gentamicin nephropathy, peptides, nephroprotection.

Отримано 16.07.14

Адреса для листування: Т. С. Щудрова, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, Чернівці, 58002, Україна.