

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»

УДК [547.399.594+546.47]:616.61:[615.33+616-073.755.4+546.492]-099-092.9

**Басалай  
Ольга Николаевна**

**НЕФРОЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМБИНАЦИИ ТАУРИНА  
С ЦИНКА ДИАСПАРТАТОМ**

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.06 – фармакология,  
клиническая фармакология

Минск, 2016

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель:**

**Бушма Михаил Иванович,**

доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры фармакологии  
им. профессора М. В. Кораблева учреждения  
образования «Гродненский государственный  
медицинский университет»

**Официальные оппоненты:**

**Бизунок Наталья Анатольевна,**

доктор медицинских наук, доцент,  
заведующий кафедрой фармакологии  
учреждения образования «Белорусский  
государственный медицинский университет»

**Буко Вячеслав Ульянович,**

доктор биологических наук, профессор,  
заведующий отделом биохимической  
фармакологии республиканского научно-  
исследовательского унитарного предприятия  
«Институт биохимии биологически активных  
соединений НАН Беларуси»

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Защита состоится 21 сентября 2016 года в 13.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.10 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83; e-mail: [uchsovet@bsmu.by](mailto:uchsovet@bsmu.by); тел. (017) 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «\_\_\_» июля 2016 года

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент



А. В. Волчек

## ВВЕДЕНИЕ

Токсические поражения почек широко распространены в клинической медицине. Они вызываются лекарственными средствами: антибиотиками (аминогликозиды, цефалоспорины, тетрациклины, пенициллины, рифампицин), синтетическими противомикробными средствами (фторхинолоны), анальгетиками-антипиретиками (фенацетин), антикоагулянтами (варфарин), противосудорожными лекарственными средствами (препараты лития), мочегонными (фуросемид, триамтерен), рентгеноконтрастными лекарственными средствами (амидотризоат натрия, метриозат, йокситаламат) и др. [Чельцов В. В., 2011; Lencioni R. et al., 2010; Leal C. et al., 2012; Lim A. K. et al., 2013; Decina P. et al., 2010; Rihal C. S. et al., 2002; van der Harst M. R. et al., 2005]. В литературе приведены случаи тяжелых нефропатий при острых отравлениях людей тяжелыми металлами (ртуть, висмут, уран, кадмий, свинец, мышьяк, сурьма, бериллий) и их солями; пестицидами (дифенил, хлорированные углеводороды, соединения фосфора) и органическими растворителями, используемыми в разных отраслях народного хозяйства (тетрахлорметан, тетрачлорэтилен, этиленгликоль, метанол), бледной поганкой и др. [Лудевиг Р. и др., 1983; Лужников Е. А. и др., 2009; Byrne L., 1992].

Для профилактики и лечения вышеуказанных нефропатий применяют лекарственные средства, уменьшающие всасывание нефротоксинов (энтеросорбенты, пектин, ирлит-1, ирлит-7), снижающие их накопление в почках (декстран, инозитол, пиперациллин, фосфомицин), ингибирующие активированные процессы перекисного окисления липидов (полиаспарагиновая кислота, даптомицин, метимазол, дефероксамин, мелатонин, ацетилцистеин, глицин, аскорбиновая кислота), стимулирующие регенерацию почек (улинастатин, фактор роста фибробластов-2, сукцинат, предуктал, гумат), улучшающие оксигенацию почек (теофиллин, аминофиллин, допамин, фенолдопам); ускоряющие элиминацию токсинов (цветки и листья земляники, ежевики, брусники; хвощ полевой, рябина черноплодная, кукурузные рыльца, сабельник болотный и др.) [Пишак В. П. и др., 2005; Брин В. Б. и др., 2007; Гоженко А. И. и др., 2003; Борисенок О. А. и др., 2012; Мондодоев А. Г. и др., 2005; Филипец Н. Д. и др., 2014; Yang K. et al., 2014; Ozhan H. et al., 2010; Lee I. C. et al., 2012; Kelly A. M. et al., 2008; Elfarra A. A. et al., 1994; Acikel S. et al., 2010; Nakakuki M. et al., 1996; Klima T. et al., 2012; Zhang T. et al., 2011; Yavari V. et al., 2014; van der Harst M. R. et al., 2005]. Проводят форсированный диурез, гемо- и перитонеальный диализ, гемосорбцию [Weisbord S. D. et al., 2008; Recio-Mayoral A. et al., 2007]. В случае поражения почек тяжелыми металлами и их солями используют антидоты (унитиол, кальций-динатриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты).

Указанные выше методы профилактики и лечения токсических нефропатий в большинстве случаев оказываются малоэффективными, что является основанием для поиска новых классов нефропротекторов. Перспективным представляется подход, направленный на активизацию с помощью эндогенных биологически активных соединений (аминокислоты, микроэлементы) ингибированных в нефронах биохимических реакций, ускорение процессов репарации поврежденной паренхимы почек и, как следствие, улучшение функции органа. В частности, таурин и цинк обладают антиоксидантными и цитопротекторными свойствами. Кроме того, хорошо известна роль металла как кофактора более 200 ферментов внутриклеточного метаболизма [Огай М. А. и др., 2011; Кушнарёва Е. А. и др., 2012; Шейбак Л. Н., 2015; Maret W. et al., 1999; Kroncke K. D., 2007].

Вышеприведенное стало основанием испытаний нефрозащитных свойств субстанций тауцина (комбинация цинка диаспартата с различными соотношениями таурина) и доказательства их эффективности у крыс с поражением почек гентамицином, триомбрастом, сулемой.

На основе наиболее эффективной субстанции тауцина нами предложена рецептура его готовой лекарственной формы (капсулы, содержащие 436 мг таурина и 64 мг цинка диаспартата), внедрена в производство на СП ООО «Фармлэнд» для проведения доклинических испытаний. Результаты последних свидетельствуют о ее выраженных нефрозащитных свойствах при гентамициновой, контраст-индуцированной и сулемовой нефропатиях у крыс.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с научными программами (проектами), темами**

Работа выполнена в рамках двух тем. 1. «Разработать цитопротектор и корректор метаболизма эпителиальных тканей «тауцин» и освоить его производство на СП ООО «Фармлэнд» (ГНТП «Фармацевтические субстанции и лекарственные средства», подпрограмма «Аминокислоты»; № государственной регистрации 20121322, сроки исполнения: 2011–2019 гг.). 2. «Гепато- и нефрозащитные свойства комбинации цинка с таурином»; № государственной регистрации 20142466, сроки исполнения: 2014–2018 гг..

### **Цель и задачи исследования**

*Цель исследования:* установить нефрозащитное действие комбинации таурина с цинка диаспартатом.

Достижение поставленной цели предполагалось путём поэтапного решения следующих *задач исследования:*

1) разработать рецептуру четырех субстанций тауцина (комбинация цинка диаспартата с различными соотношениями таурина) и оценить их нефрозащитное действие у крыс с поражением почек гентамицином;

2) на основании наиболее эффективной субстанции предложить состав готовой лекарственной формы тауцина, изучить ее нефрозащитное действие у крыс с поражением почек гентамицином;

3) установить нефрозащитное действие субстанции тауцина-20 и готовой лекарственной формы тауцина у крыс с поражением почек триомбрастом;

4) изучить нефрозащитное действие субстанции тауцина-20 и готовой лекарственной формы тауцина у крыс с поражением почек сулемой.

*Объект исследования:* почки, плазма и моча белых беспородных крыс.

*Предмет исследования:* нефрозащитное действие субстанций и готовой лекарственной формы тауцина при поражениях почек крыс гентамицином, триомбрастом и сулемой.

**Научная новизна:**

1. Разработана рецептура субстанций тауцина и установлено их в разной степени выраженности нефрозащитное действие у крыс с поражением почек гентамицином.

2. Предложена рецептура готовой лекарственной формы тауцина и установлено ее нефрозащитное действие у крыс с поражением почек гентамицином.

3. Установлено нефрозащитное действие субстанции тауцина-20 и готовой лекарственной формы тауцина у крыс с контраст-индуцированной (триомбрат) нефропатией.

4. Выявлено нефрозащитное действие субстанции тауцина-20 и готовой лекарственной формы тауцина у крыс с поражением почек сулемой.

**Положения диссертации, выносимые на защиту**

1. У крыс с гентамициновой нефропатией субстанции тауцина-20 и тауцина-50 (но не тауцина-5 и тауцина-10) обладают нефрозащитным действием, судя по улучшению строения корковых нефронов, ускорению процессов метаболизма в их проксимальных извитых канальцах и функции почек.

2. У крыс с гентамициновой нефропатией готовая лекарственная форма тауцина обладает нефрозащитным действием, выражающимся в улучшении строения корковых нефронов, ускорении процессов метаболизма в их проксимальных извитых канальцах и функции почек.

3. У крыс с поражением почек триомбрастом субстанция тауцина-20 и готовая лекарственная форма тауцина оказывают нефрозащитное действие, судя по улучшению строения юкстамедуллярных и корковых нефронов, ускорению процессов метаболизма в проксимальных извитых канальцах корковых нефронов и функции почек.

4. У крыс с сулемовой нефропатией субстанция тауцина-20 и готовая лекарственная форма тауцина обладают нефрозащитным действием, проявляющимся в улучшении строения юкстамедуллярных и корковых

нефронов, ускорении процессов метаболизма в проксимальных извитых канальцах корковых нефронов и функции почек.

### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Автором, совместно с научным руководителем определены цель и задачи, объем исследования, разработаны его этапы и направления. Самостоятельно проведено 5 серий опытов, в ходе которых крысам вводились нефротоксичные соединения, производился забор крови и мочи, извлекались почки. Морфологические, морфометрические, гистохимические и биохимические исследования автором выполнены на базах кафедр фармакологии им. профессора М. В. Кораблева; гистологии, цитологии и эмбриологии, а также НИЛ ГрГМУ; клинико-диагностической лаборатории УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница». Соискателем ученой степени проведены статистический и научный анализ полученных результатов, их интерпретация; сформулированы выводы и практические рекомендации; внедрен новый метод лечения и профилактики нефропатий в учебный процесс на кафедре фармакологии им. профессора М. В. Кораблева ГрГМУ. Предложена рецептура ГЛФ тауцина и внедрена в производство на СП ООО «Фармлэнд» для проведения доклинических испытаний, результаты которых свидетельствуют о ее выраженных нефрозащитных свойствах при гентамициновой, контраст-индуцированной и сулемовой нефропатиях у крыс.

Основные научные результаты, представленные в диссертации, получены автором лично и изложены в статьях. Нефрозащитное действие субстанций и готовой лекарственной формы тауцина при гентамициновой нефропатии отражено в статьях и тезисах докладов в научных журналах, сборниках и материалах конференций [1, 5, 9, 10, 21, 22, 24, 25, 26] – вклад диссертанта 93%. Нефрозащитное действие субстанции и ГЛФ тауцина при поражении почек триомбрастом отражено в статьях и тезисах докладов в научных журналах, сборниках и материалах конференций [2, 4, 11, 13, 14, 18, 20, 23, 26, 27] – вклад автора 97%. Нефрозащитное действие субстанции и ГЛФ тауцина при сулемовой нефропатии отражено в статьях и тезисах докладов в научных журналах, сборниках и материалах конференций [3, 6, 7, 8, 12, 15, 16, 17, 19, 25] – вклад диссертанта 95%.

### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Результаты исследований доложены на конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора М. В. Кораблева, Гродно, 2013; ежегодной итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины», Гродно, 2013; конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора А. А. Туревского, Гродно, 2014; Республиканской научно-практической конференции «Современные достижения молодых ученых в медицине», Гродно, 2014; ежегодной итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины»,

Гродно, 2015; 69-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы медицины и фармации», Минск, 2015; конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора Ю. Г. Бойко, Гродно, 2015; Краковской международной медицинской конференции, Польша, Краков, 2015; Республиканской научно-практической конференции «Современные достижения молодых ученых в медицине», Гродно, 2015.

Имеются 3 акта о внедрении результатов научных исследований в учебный процесс кафедры фармакологии имени профессора М. В. Кораблева учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет». Получен 1 патент на изобретение «Нефрозащитное средство при гентамициновой нефропатии» (патент РБ № 19725 от 28.09.2015 г.).

### **Опубликование результатов диссертации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 27 работ, общим объемом 5,77 авторских листа. В их числе: 8 статей в рецензируемых научных изданиях, соответствующих пункту 18 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь» – 3,53 авторских листа (из них 4 статьи в журналах РФ); 12 статей (2,02 авторских листа) и 7 тезисов (0,35 авторских листа) в сборниках и материалах конференций. Единолично опубликовано 15 работ объемом 1,97 авторских листа. Имеются 3 акта о внедрении результатов научных исследований в учебный процесс и 1 патент на изобретение.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация состоит из общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследований, 3 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка на 16 страницах, включающего 215 использованных источников (60 работы в русско- и 155 в англоязычных научных изданиях), публикаций автора по теме диссертации на 5 страницах (27 работ); приложений на 9 страницах. Полный объём диссертации составляет 144 страницы, включая 24 рисунка (24 страницы) и 18 таблиц (35 страниц).

## **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

### **Условия проведения исследований**

Проведено 5 серий опытов.

*Первая серия.* Оценивали нефрозащитное действие субстанций тауцина при гентамициновой нефропатии, судя по результатам морфологических (световая микроскопия почек), гистохимических (активность ферментов в проксимальных извитых канальцах (ПИК) корковых нефронов (КН) и биохимических (показатели нефротоксичности в плазме и моче) методов.

У 48 крыс-самок массой 150–200 г вызывали поражение почек гентамицином (внутрибрюшинно, 60 мг/кг/день x 10). Его вводили отдельно и в комбинации с субстанциями тауцина. Последние готовили по принципу: 1 г/моль цинка диаспартата (0,35 г) с разными г/молярными соотношениями таурина: 5 (0,63 г) – тауцин-5; 10 (1,25 г) – тауцин-10; 20 (2,50 г) – тауцин-20; 50 (6,25 г) – тауцин-50. Субстанции вводили параллельно с гентамицином (в желудок через зонд в виде взвеси в слизи крахмала) в дозах 250 (тауцин-5, -10, -20) и 500 (тауцин-50) мг/кг. Контрольным крысам – раствор натрия хлорида изотонического для инъекций – внутрибрюшинно и слизь крахмала в желудок. Через 2 часа после последнего введения веществ крыс помещали в обменные клетки для сбора мочи в течение 24 часов. Затем их декапитировали, собирали кровь для получения плазмы и извлекали левую почку.

*Вторая серия.* Оценивали нефрозащитное действие готовой лекарственной формы (ГЛФ) тауцина при гентамициновой нефропатии. Соотношение таурина и цинка диаспартата в ГЛФ соответствует таковому для субстанции тауцина-20. Дополнительным доказательством цитопротекторных свойств данной рецептуры, является ее эффективность при экспериментальных поражениях печени [Пашко А. Ю. и др., 2015]. Опыты проведены на 24 крысах-самках массой 150–200 г. ГЛФ тауцина вводили в желудок через зонд в виде взвеси в слизи крахмала в дозе 500 мг/кг. Другие детали указаны в первой серии.

*Третья серия.* Оценивали нефрозащитное действие субстанции тауцина-20 и ГЛФ тауцина при контраст-индуцированной нефропатии. У 32 крыс-самцов массой 200–250 г моделировали поражение почек триомбратом (амидотризоат натрия и меглютенида; внутрибрюшинно, 800 мг/кг/день x 14). Его вводили отдельно и в комбинации с субстанцией тауцина-20 (250 мг/кг) и ГЛФ тауцина (500 мг/кг). Другие детали описаны в первой серии.

*Четвертая серия.* Оценивали нефрозащитное действие субстанции тауцина-20 и ГЛФ тауцина при сулемовой нефропатии. У 32 крыс-самцов массой 200–250 г воспроизводили поражение почек сулемой (внутрибрюшинно, 0,1 мг/кг/день x 14). Ее вводили отдельно и в комбинации с субстанцией тауцина-20 и ГЛФ тауцина, как указано в третьей серии. Другие детали описаны в первой серии.

*Пятая серия.* Оценивали нефрозащитное действие ГЛФ тауцина у 18 крыс-самцов массой 200–250 г при сулемовой нефропатии (см. выше) с использованием методов электронной микроскопии почек.

### **Материалы и методы исследования**

*Морфологические исследования почек. Световая микроскопия.* Срезы органа фиксировали в жидкости Карнуа и окрашивали гематоксилин-эозином [Меркулов Г. А., 1969]. Оценивали морфологические и морфометрические показатели. Проксимальные извитые канальцы (ПИК) корковых нефронов (КН) по



степени поражения условно делили на 4 типа: 1 (эпителиоциты не повреждены, на их апикальной части щеточная каемка); 2 (деструкция только апикальных отделов эпителия), 3 (деструкция более  $\frac{1}{2}$  высоты эпителия), 4 (полное разрушение эпителия с сохранением базальной мембраны). *Электронная микроскопия.* Образцы почек фиксировали в растворе четырехоксида осмия, заливали в эпоксидную смесь. Полутонкие срезы, изготовленные на ультрамикротоме MT-7000 (США), окрашивали метиленовым синим, изучали в световом микроскопе и выбирали участок для анализа. Ультратонкие срезы почек контрастировали 2% раствором уранилацетата и цитрата свинца по E. S. Reynolds. Оценивали митохондрии [Гайер Г., 1974; Watson M. L., 1958]. Изучение препаратов и их микрофотографирование проводили с помощью электронного микроскопа JEM-1011 фирмы JEOL (Япония), цифровой камеры Olympus MegaView III (Германия) и программы iTEM.

***Гистохимические исследования почек.*** Первую часть образцов фиксировали в ацетоне и заключали в парафин. В парафиновых срезах выявляли активность ЩФ. Вторую часть замораживали в жидком азоте и изготавливали криостатные срезы. Их окрашивали на выявление активности КФ, СДГ, ЛДГ и НАДН-ДГ [Меркулов Г. А., 1969; Пирс Э., 1962]. Изучение препаратов и их микрофотографирование проводили с помощью микроскопа Axioskop 2 plus (Carl Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры (Leca DFC 320, Германия), а также компьютерной программы анализа изображения Image Warp 2,1 (лицензионный номер 151B3D61; Bit Flow, США).

***Методы оценки биохимических маркерных показателей нефротоксичности в плазме и моче.*** В плазме и моче определяли содержание мочевины, мочевой кислоты и креатинина; рассчитывали клиренс последнего. В моче – содержание белка. Измеряли ее рН и интенсивность диуреза [Камышников В. С., 2009; Морозова В. Т., 1996].

***Статистическая обработка полученных данных.*** В работе нами использованы методы непараметрической статистики (медианы и интерквартильные интервалы, метод Краскела-Уоллиса, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони) [Реброва О. Ю., 2002]. Анализ проводили с помощью программы STATISTICA 6.0.437.0 для Windows (StatSoft, Inc., США), лицензионный номер 31415926535897.

### **Основные результаты исследований**

**Нефрозащитное действие субстанций и ГЛФ тауцина при гентамициновой нефропатии у крыс**

*Субстанции тауцина-5 и тауцина-10.* Результаты гистологических, гистохимических и биохимических методов исследований свидетельствуют об отсутствии нефрозащитного действия.

*Нефрозащитное действие субстанции тауцина-20.* Под ее влиянием возрастает процент ПИК КН 1 типа (в 2,3 раза), а 4 – снижается (на 21%). Уменьшается число ПИК КН, заполненных детритом, и внутренний диаметр канальцев (на 47 и 50%). Высота эпителиоцитов, выстилающих их просвет, увеличивается на 35%. Количество неповрежденных ПИК юкстамедуллярных нефронов (ЮН) повышается на 12%, поврежденных – снижается на 24%. Активность ЩФ и СДГ в эпителиоцитах ПИК КН повышается на 97 и 57% (таблица 1).

Таблица 1. – Активность ферментов в эпителии, выстилающем просвет проксимальных извитых канальцев корковых нефронов крыс, получавших в течение 10 дней ежедневно гентамицин (внутрибрюшинно, 60 мг/кг/день) отдельно и в комбинации с субстанциями тауцина (в желудок через зонд в виде взвеси в слизи крахмала)

Активность ферментов (ЕД ОП)	Контроль, n=8	Гентамицин, n=8	Гентамицин + тауцин-20 (250 мг/кг), n=8	Гентамицин + тауцин-50 (500 мг/кг), n=8
ЩФ	0,68 (0,63; 0,72)	0,30 (0,25; 0,31) <u>0,0 (0,009)</u> –	0,59 (0,45; 0,61) <u>1,0 (0,001)</u> 8,0 (0,01)	0,59 (0,59; 0,61) <u>0,0 (0,001)</u> 0,0 (0,006)
СДГ	0,41 (0,31; 0,47)	0,21 (0,19; 0,24) <u>11,5 (0,003)</u> –	0,33 (0,33; 0,34) <u>22,0 (0,3)</u> 8,5 (0,01)	0,38 (0,31; 0,39) <u>28,5 (0,7)</u> 0,0 (0,008)
ЛДГ	0,30 (0,29; 0,31)	0,27 (0,26; 0,28) <u>5,5 (0,01)</u> –	0,31 (0,30; 0,32) <u>27,0 (0,6)</u> 4,0 (0,003)	0,33 (0,32; 0,35) <u>10,5 (0,02)</u> 0,0 (0,009)

Примечания –

1. Первая строка цифр: перед скобками – значения Me; в скобках – 25% и 75% квартили.

2. Вторая и третья строки цифр: перед скобками – значения U-критерия Манна-Уитни. В скобках приведены значения p: в сравнении с контрольными (вторая), и получавшими гентамицин (третья строка) крысами. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые величины (с учетом поправки Бонферрони)

*Нефрозащитное действие субстанции тауцина-50.* Процент ПИК КН 1 и 2 типов возрастает (в 8 и 1,7 раза), а 3 и 4 – снижается (на 33 и 69%). Количество канальцев, заполненных детритом, уменьшается в 2,2 раза. Внутренний и наружный диаметры ПИК КН снижаются на 72 и 22%, а высота эпителиоцитов увеличивается на 58%. Количество неповрежденных ПИК ЮН возрастает, а поврежденных снижается в 1,3 и 3,3 раза. Процент ПИК ЮН, заполненных детритом, и внутренний диаметр уменьшаются на 45 и 59%.

Активность ЩФ, СДГ и ЛДГ в эпителиоцитах, выстилающих просвет ПИК КН, повышается на 97, 81 и 122% (таблица 1). Возобновляется экскреция мочевой кислоты.

*Нефрозащитное действие ГЛФ тауцина.* Процент ПИК КН 1 и 2 типов возрастает в 8,4 и 1,9 раза, а 4 – снижается на 58%. Количество ПИК КН, заполненных детритом, и внутренний диаметр канальцев снижаются на 55 и 93%. Высота эпителиоцитов возрастает на 62%. Количество неповрежденных ПИК ЮН повышается на 41%, а поврежденных снижается на 31%, как и количество канальцев, заполненных детритом. Внутренний диаметр ПИК ЮН снижается на 65%, высота эпителиоцитов повышается. Активность ЩФ и СДГ, ЛДГ и НАДН-ДГ в эпителиоцитах ПИК КН увеличивается на 94 и 40, 63 и 75%. Содержание мочевины и креатинина в плазме снижается на 56 и 47%, клиренс последнего возрастает в 3 раза.

#### **Нефрозащитное действие субстанции тауцина-20 и ГЛФ тауцина при контраст-индуцированной нефропатии у крыс**

*Нефрозащитное действие субстанции тауцина-20.* Количество ПИК КН 1 типа увеличивается (на 16%) за счет снижения 2 и 3 типов (на 19 и 23%). Число канальцев, заполненных детритом, наружный и внутренний диаметры ПИК КН снижаются на 45, 18 и 67%. Высота эпителиоцитов ПИК КН, диаметр почечных телец, сосудистых клубочков и объем полости капсулы ЮН увеличиваются на 43, 55, 61 и 22%. Количество неповрежденных ПИК ЮН возрастает на 27%, поврежденных – снижается на 29%. Внутренний диаметр канальцев ЮН снижается на 57%. Активность ЩФ и СДГ, ЛДГ и НАДН-ДГ в эпителиоцитах ПИК КН повышается на 37 и 67, 20 и 48%. Содержание мочевой кислоты в плазме снижается на 17%, а клиренс креатинина – возрастает на 64%. Содержание мочевины и креатинина в моче повышается на 14 и 33% (таблица 2).

Таблица 2. – Маркерные биохимические показатели нефротоксичности в плазме и моче крыс, получавших в течение 14 дней ежедневно триомбрас (внутрибрюшинно, 800 мг/кг/день) отдельно и в комбинации с субстанцией тауцина-20 и ГЛФ тауцина (в желудок через зонд в виде взвеси в слизи крахмала, в дозах, соответственно, 250 и 500 мг/кг)

Исследуемые показатели	Контроль, n=8	Триомбрас, n=8	Триомбрас + субстанция тауцина-20, n=8	Триомбрас + ГЛФ тауцина, n=8
Плазма				
Мочевина (ммоль/л)	3,6 (3,4; 3,9)	5,5 (5,4; 5,9) <u>0,0 (0,001)</u> –	5,1 (4,8; 5,4) <u>0,0 (0,001)</u> 13,5 (0,05)	4,4 (4,2; 4,6) <u>2,0 (0,002)</u> <u>1,0 (0,001)</u> 6,5 (0,01)

## Продолжение таблицы 2

Креатинин (мкмоль/л)	71,0 (69,0; 72,0)	103,5 (100,5; 104,0) <u>0,0 (0,001)</u> –	109,5 (107,5; 111,5) <u>0,0 (0,001)</u> 6,5 (0,01)	79,0 (75,5; 82,0) <u>2,0 (0,002)</u> <u>0,0 (0,001)</u> 0,0 (0,001)
Клиренс креатинина (мл/ч)	10,26 (9,84; 10,44)	6,42 (6,36; 6,48) <u>0,0 (0,001)</u> –	10,56 (10,50; 10,68) <u>15,0 (0,07)</u> 0,0 (0,001)	14,64 (14,46; 14,70) <u>0,0 (0,001)</u> <u>0,0 (0,001)</u> 0,0 (0,001)
Моча				
Мочевина (ммоль/л)	215,1 (213;219)	173 (171; 175) <u>0,0 (0,001)</u> –	197 (193; 201) <u>2,0 (0,002)</u> 0,0 (0,001)	210 (203; 214) <u>14,5 (0,1)</u> <u>0,0 (0,001)</u> 8,0 (0,01)
Креатинин (ммоль/л)	2,11 (2,08;2,16)	1,36 (1,35; 1,37) <u>0,0 (0,001)</u> –	1,81 (1,79; 1,84) <u>0,0 (0,001)</u> 0,0 (0,001)	2,21 (2,19; 2,22) <u>0,0 (0,001)</u> <u>0,0 (0,001)</u> 0,0 (0,001)
Белок (мг/л)	21,1 (19,0; 23,2)	170 (160;180) <u>0,0 (0,001)</u> –	169 (166; 173) <u>0,0 (0,001)</u> 29,0 (0,8)	108 (107; 110) <u>0,0 (0,001)</u> <u>0,0 (0,001)</u> 0,0 (0,001)

Примечания –

1. Первая строка цифр: перед скобками – значения Me; в скобках – 25% и 75% квантили.

2. Вторая – четвертая строки цифр: перед скобками – значения U-критерия Манна-Уитни. В скобках приведены значения p: в сравнении с контрольными (вторая), с получавшими триомбрат, отдельно (третья) и его в комбинации с субстанцией тауцина-20 (четвертая строка) крысами. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые величины (с учетом поправки Бонферрони)

*Нефрозащитное действие ГЛФ тауцина.* Количество ПИК КН 1 типа увеличивается (на 44%) за счет снижения – 2 и 4 типов (на 22 и 72%). Число канальцев, заполненных детритом, снижается на 52%. Наружный и внутренний диаметры ПИК КН уменьшаются на 25 и 63%, высота эпителиоцитов увеличивается на 26%. Диаметр почечных телец, сосудистых клубочков и объем полости капсулы ЮН возрастают на 85, 84 и 31%. Количество неповрежденных ПИК ЮН повышается на 57%, а поврежденных – снижается на 58%. Процент канальцев ЮН, заполненных детритом, и внутренний диаметр снижаются на 46 и 42%. Активность ЩФ и СДГ, ЛДГ и НАДН-ДГ в ПИК КН повышается до нормальных значений. Содержание мочевины и креатинина в плазме снижается на 20 и 23%. Экскреция креатинина с мочой и его клиренс возрастают в 2,3 и 1,6 раза. Степень выраженности протеинурии ослабляется на 36%. Сниженная экскреция мочевины нормализуется (таблица 2).

*Дозозависимое нефрозащитное действие комбинации таурина с цинка диаспартатом.* Сравнительный анализ результатов исследований крыс, получавших триомбрат в комплексе с комбинацией таурина с цинка диаспартатом (соответственно в соотношении 20 + 1 гмоль) в суммарной дозе 250 (субстанция тауцина-20) и 500 мг/кг/день (ГЛФ тауцина) свидетельствует о их дозозависимом нефрозащитном действии. Увеличивается количество ПИК КН 1 типа (на 25%) и снижается 4 типа (на 75%). Процент неповрежденных ПИК ЮН возрастает на 23% и снижается – поврежденных на 31%. Активность ЩФ и НАДН-ДГ в эпителиоцитах ПИК КН повышается в большей степени. Содержание креатинина в плазме снижается (на 28%), а его клиренс увеличивается (на 39%). Экскреция креатинина увеличивается на 22%, а выраженность протеинурии снижается на 36% (таблица 2).

### **Нефрозащитное действие субстанции тауцина-20 и ГЛФ тауцина при сулемовой нефропатии у крыс**

*Нефрозащитное действие субстанции тауцина-20.* Количество ПИК КН 1 типа увеличивается в 2,2 раза, а 3 и 4 – снижается на 86 и 91%. Число канальцев, заполненных детритом, внутренний диаметр ПИК КН и объем полости капсулы ЮН снижаются на 51, 23 и 19% (таблица 3). Активность СДГ и ЩФ в эпителиоцитах ПИК КН возрастает на 74 и 45%. Экскреция мочевины увеличивается на 27%. Содержание креатинина в плазме снижается на 19%, а в моче – увеличивается на 16%. Выраженность полиурии ослабляется.

Таблица 3. – Степень повреждения корковых нефронов крыс, получавших в течение 14 дней ежедневно сулему (внутрибрюшинно, 0,1 мг/кг/день) отдельно и в комбинации с субстанцией тауцина-20 и ГЛФ тауцина (в желудок через зонд в виде взвеси в слизи крахмала, соответственно, в дозах 250 и 500 мг/кг/день)

Изучаемые показатели	Контроль, n=8	Сулема, n=8	Сулема + субстанция тауцина-20, n=8	Сулема + ГЛФ тауцина, n=8
Объем полости капсулы почечного тельца (мм <sup>3</sup> )	84,9 (80,2;88,4)	70,5 (64,1; 76,3)	59,5 (53,2; 68,6)	105,5 (92,5; 112,8)
		<u>2,0 (0,002)</u>	<u>0,0(0,0008)</u>	<u>5,0 (0,005)</u>
		–	13,0 (0,04)	<u>0,0 (0,0008)</u> <u>0,0 (0,0008)</u>
ПИК без повреждений эпителия – 1 тип (%)	96,0 (94,5; 97,5)	37,5 (32,5; 41,0)	83,5 (79,5; 89,0)	93,5 (91,0; 95,5)
		<u>0,0(0,0008)</u>	<u>1,5(0,001)</u>	<u>17,5 (0,1)</u>
		–	0,0 (0,0008)	<u>0,0 (0,0008)</u> <u>7,0 (0,008)</u>

## Продолжение таблицы 3

ПИК с деструкцией только апикальных отделов эпителия – 2 тип (%)	3,5 (1,5; 5,5)	14,5 (10,5; 15,5) <u>0,5(0,0009)</u> –	10,5 (8,5; 12,5) <u>1,5(0,001)</u> 15,0 (0,07)	3,5 (2,5; 4,5) <u>32,0 (1,0)</u> <u>0,0 (0,0008)</u> 0,0 (0,0008)
ПИК с деструкцией более 1/2 высоты эпителия – 3 тип (%)	0 (0; 0)	21,5 (18,5; 23,5) <u>0,0(0,0008)</u> –	3,0 (1,5; 3,5) <u>1,0(0,001)</u> 0,0 (0,0008)	1,0 (0,5; 1,0) <u>11,5 (0,03)</u> <u>0,0 (0,0008)</u> 7,5 (0,01)
ПИК с полным разрушением эпителия – 4 тип (%)	0 (0; 0)	27,5 (25,5; 29,5) <u>0,0(0,0008)</u> –	2,5 (1,0; 3,5) <u>2,0(0,002)</u> 0,0 (0,0008)	1,0 (0,5; 1,0) <u>11,5 (0,03)</u> <u>0,0 (0,0008)</u> 11,0 (0,03)
ПИК, заполненные клеточным детритом (%)	0 (0; 1)	25,5 (21,0; 27,5) <u>0,0(0,0008)</u> –	12,5 (10,5; 14,5) <u>0,0(0,0008)</u> 0,0 (0,0008)	9,5 (8,5; 11,5) <u>0,0(0,0008)</u> <u>0,0 (0,0008)</u> 16,0 (0,09)
Внутренний диаметр ПИК (мкм)	6,9 (5,5; 7,3)	18,2 (17,5; 19,5) <u>0,0(0,0008)</u> –	14,1 (13,2; 14,9) <u>0,0(0,0008)</u> 0,0(0,0008)	9,5 (8,7; 11,1) <u>1,0 (0,001)</u> <u>0,0 (0,0008)</u> 2,5 (0,002)

Примечание – см. таблицу 2

Таблица 4. – Морфометрические показатели структурных элементов почек крыс, получавших в течение 14 дней ежедневно сулему (внутрибрюшинно, 0,1 мг/кг/день) отдельно и в комбинации с ГЛФ тауцина (в желудок через зонд в виде взвеси в слизи крахмала, в дозе 500 мг/кг/день)

Изучаемые показатели	Контроль, n=6	Сулема, n=6	Сулема + ГЛФ тауцина, n=6
<b>Подциты почечных телец корковых нефронов</b>			
Толщина базальной мембраны (мкм)	0,21 (0,19; 0,21)	0,32 (0,30; 0,32) <u>0,0 (0,004)</u> –	0,25 (0,23; 0,25) <u>1,5 (0,008)</u> 0,5 (0,005)
Количество цитоподий на цитотрабекуле на 100 мкм	305,4 (288,7; 333,4)	229,5 (205,6; 248,8) <u>0,0 (0,004)</u> –	288,0 (281,3; 296,1) <u>8,0 (0,1)</u> 0,0 (0,004)
Межпедикулярное пространство (мкм)	0,04 (0,03; 0,04)	0,08 (0,08; 0,08) <u>0,0 (0,0004)</u> –	0,04 (0,03; 0,04) <u>13,5 (0,5)</u> 0,0 (0,004)
<b>Щеточная каемка эпителиоцитов ПИК КН</b>			
Количество ворсинок на 100 мкм	1191,7 (1155,5; 1245,2)	630,4 (514,7; 724,3) <u>0,0 (0,004)</u> –	984,1 (938,4; 1052,4) <u>2,0 (0,01)</u> 0,0 (0,004)
Длина ворсинок (мкм)	2,23 (2,12; 2,29)	1,08 (1,02; 1,11) <u>0,0 (0,004)</u> –	2,04 (1,96; 2,06) <u>4,0 (0,02)</u> 0,0 (0,004)

Продолжение таблицы 4

Толщина ворсинок (мкм)	0,07 (0,06; 0,07)	0,11 (0,05; 1,11) <u>0,0 (0,004)</u> –	0,08 (0,07; 0,08) <u>7,0 (0,08)</u> 0,0 (0,004)
Митохондрии эпителиоцитов ПИК КН			
Количество на 100 мкм <sup>2</sup>	153,5 (141,4; 174,2)	100,2 (89,6; 106,1) <u>0,0 (0,004)</u> –	130,1 (121,1; 147,2) <u>7,0 (0,08)</u> 0,0 (0,004)
Площадь из расчета на 100 мкм <sup>2</sup> (мкм <sup>2</sup> )	38,5 (35,6; 40,7)	29,0 (26,9; 30,6) <u>2,0 (0,01)</u> –	38,2 (34,7; 40,9) <u>18,0 (1,0)</u> 1,0 (0,006)
Процент деструктивных и погибших митохондрий	17,5 (14,0; 23,5)	38,5 (33,0; 45,5) <u>3,0 (0,016)</u> –	12,0 (8,5; 13,0) <u>6,0 (0,05)</u> 1,0 (0,006)

Примечания –

1. Первая строка цифр: перед скобками – значения Me; в скобках – 25% и 75% квантили.

2. Вторая и третья строки цифр: перед скобками – значения U-критерия Манна-Уитни. В скобках приведены значения p: в сравнении с контрольными (вторая), с получавшими сулему (третья строка) крысами. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые величины (с учетом поправки Бонферрони)

*Нефрозащитное действие ГЛФ тауцина.* Объем полости капсулы КН возрастает на 50%. Количество ПИК КН 1 и 2 типов увеличивается на 150 и 76%. Процент таковых 3 и 4 типов, канальцев, заполненных детритом, и внутренний диаметр ПИК КН снижаются на 95 и 96, 63 и 48% (таблица 3). Количество цитоподий подоцитов в КН возрастает на 25%, а межпедикулярное пространство уменьшается на 50%. Толщина базальной мембраны кровеносных капилляров снижается на 22%. Количество микроворсинок эпителиоцитов ПИК КН и их длина увеличиваются на 56 и 89%, а толщина снижается на 27%. Число митохондрий повышается (на 30%), преимущественно за счет снижения деструктивных и погибших (на 69%). Площадь, занимаемая органеллами, возрастает на 32% (таблица 4). Объем полости капсулы ЮН и внутренний диаметр ПИК ЮН уменьшаются на 24 и 17%. Активность ЩФ и СДГ в эпителиоцитах ПИК КН повышается на 46 и 120%. Содержание креатинина в плазме уменьшается (на 35%), а в моче увеличивается (на 39%). Клиренс креатинина возрастает на 78%. Содержание мочевины и мочевой кислоты в моче повышается на 39 и 62%. Ослабляется выраженность полиурии.

*Дозозависимое нефрозащитное действие комбинации таурина с цинка диаспаратом.* Двукратное увеличение дозы веществ при одинаковом их соотношении в смеси сопровождается дальнейшим увеличением (на 77%) объема полости капсулы почечного тельца КН. Процент ПИК КН 1 типа

увеличивается (на 12%), а 2 – снижается (на 67%). Внутренний диаметр уменьшается на 33%, высота эпителиоцитов возрастает. Активность СДГ в ПИК КН возрастает на 26%. Содержание креатинина в плазме снижается на 20%, а его клиренс увеличивается на 26%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. У крыс с гентамициновой нефропатией субстанции тауцина (тауцин-20 и тауцин-50, но не тауцин-5 и тауцин-10) обладают нефрозащитным действием. Под влиянием субстанции тауцина-20 **увеличиваются**: процент ПИК КН 1 типа (в 2,3 раза;  $p=0,004$ ) и высота выстилающих их эпителиоцитов (на 35%;  $p=0,0002$ ), процент ПИК ЮН без повреждений (на 12%;  $p=0,002$ ), активность в ПИК КН ЩФ (на 97%;  $p=0,009$ ) и СДГ (на 57%;  $p=0,01$ ); **уменьшаются**: количество ПИК КН 4 типа (на 21%;  $p=0,01$ ), заполненных детритом (на 47%;  $p=0,0002$ ), внутренний диаметр ПИК КН (на 50%;  $p=0,0007$ ), процент ПИК ЮН с повреждениями (на 24%;  $p=0,002$ ). Под влиянием субстанции тауцина-50 **увеличиваются**: процент ПИК КН 1 (в 8,9 раза;  $p=0,008$ ), 2 (в 1,7 раза;  $p=0,0008$ ) типов и высота выстилающих их эпителиоцитов (на 58%;  $p=0,002$ ), процент ПИК ЮН без повреждений (в 1,3 раза;  $p=0,002$ ), активность в ПИК КН ЩФ (на 97%;  $p=0,006$ ), СДГ (на 81%;  $p=0,008$ ) и ЛДГ (на 22%;  $p=0,009$ ), содержание мочевой кислоты в моче (с 0 до 3,5 ммоль/л;  $p=0,001$ ); **уменьшаются**: диаметр почечных телец КН (на 10%;  $p=0,002$ ) и сосудистых клубочков (на 13%;  $p=0,0003$ ), количество ПИК КН 3 (на 33%;  $p=0,02$ ), 4 (на 69%;  $p=0,008$ ) типов и заполненных детритом (в 2,2 раза;  $p=0,0002$ ), наружный (на 22%;  $p=0,009$ ) и внутренний (на 82%;  $p=0,0005$ ) диаметры ПИК КН, количество ПИК ЮН с повреждениями (в 3,3 раза;  $p=0,002$ ), заполненных детритом (на 45%;  $p=0,003$ ) и внутренний диаметр ПИК ЮН (на 59%;  $p=0,002$ ), содержание мочевины в плазме (на 49%;  $p=0,03$ ) [1, 5, 9, 10, 21, 22, 24, 26].

2. У крыс с гентамициновой нефропатией ГЛФ тауцина обладает нефрозащитным действием. Под ее влиянием **увеличиваются**: процент ПИК КН 1 (в 8,4 раза;  $p=0,0008$ ), 2 (в 1,9 раза;  $p=0,0008$ ) типов и высота выстилающих их эпителиоцитов (на 62%;  $p=0,001$ ), процент неповрежденных ПИК ЮН (на 41%;  $p=0,02$ ) и высота выстилающих их эпителиоцитов (на 10%;  $p=0,05$ ), активность в ПИК КН ЩФ (на 94%;  $p=0,001$ ), СДГ (на 40%;  $p=0,001$ ), ЛДГ (на 63%;  $p=0,001$ ), НАДФН-ДГ (на 75%;  $p=0,001$ ), клиренс креатинина (в 3 раза;  $p=0,003$ ); **уменьшаются**: процент ПИК КН 4 типа (на 58%;  $p=0,0008$ ), заполненных детритом (на 55%;  $p=0,0008$ ) и внутренний диаметр ПИК КН (на 93%;  $p=0,001$ ), количество поврежденных ПИК ЮН (на 31%;  $p=0,002$ ), заполненных детритом (на 9%;  $p=0,005$ ) и внутренний диаметр ПИК ЮН



(на 65%;  $p=0,01$ ), содержание мочевины (на 56%;  $p=0,02$ ) и креатинина (на 47%;  $p=0,006$ ) в плазме [24, 25].

3. У крыс с поражением почек триомбратом субстанция тауцина-20 и ГЛФ тауцина оказывают нефрозащитное действие. Под влиянием субстанции тауцина-20 *увеличиваются*: процент ПИК КН 1 типа (на 16%;  $p=0,003$ ), высота выстилающих их эпителиоцитов (на 43%;  $p=0,001$ ), процент ПИК ЮН без повреждений (на 27%;  $p=0,005$ ), активность в ПИК КН ЩФ (на 37%;  $p=0,001$ ), СДГ (на 67%;  $p=0,001$ ), ЛДГ (на 20%;  $p=0,005$ ), НАДН-ДГ (на 48%;  $p=0,001$ ), клиренс креатинина (на 64%;  $p=0,001$ ), содержание мочевины (на 14%;  $p=0,001$ ) и креатинина (на 33%;  $p=0,001$ ) в моче; *уменьшаются*: количество ПИК КН, заполненных клеточным детритом (на 45%;  $p=0,005$ ), наружный (на 18%;  $p=0,002$ ) и внутренний (на 67%;  $p=0,001$ ) диаметры ПИК КН, процент ПИК ЮН с повреждениями (на 29%;  $p=0,005$ ) и их внутренний диаметр (на 57%;  $p=0,001$ ), содержание мочевой кислоты в плазме (на 17%;  $p=0,001$ ). Под влиянием ГЛФ тауцина *увеличиваются*: процент ПИК КН 1 типа (на 44%;  $p=0,002$ ), высота выстилающих их эпителиоцитов (на 26%;  $p=0,001$ ), диаметры почечного тельца (на 85%;  $p=0,001$ ) и сосудистого клубочка ЮН (на 84%;  $p=0,001$ ), объем полости капсулы ЮН (на 31%;  $p=0,001$ ), процент ПИК ЮН без повреждений (на 57%;  $p=0,005$ ), активность в ПИК КН ЩФ (на 49%;  $p=0,001$ ), СДГ (на 94%;  $p=0,001$ ), ЛДГ (на 65%;  $p=0,001$ ), НАДН-ДГ (на 78%;  $p=0,001$ ), клиренс креатинина (в 2,3 раза;  $p=0,001$ ), содержание мочевины (на 88%;  $p=0,001$ ) и креатинина (на 63%;  $p=0,001$ ) в моче; *уменьшаются*: количество ПИК КН 2 типа (на 19%;  $p=0,005$ ), заполненных детритом (на 45%;  $p=0,005$ ), наружный (на 18%;  $p=0,001$ ) и внутренний (на 67%;  $p=0,001$ ) диаметры ПИК КН, процент ПИК ЮН с повреждениями (на 29%;  $p=0,005$ ) и их внутренний диаметр (на 43%;  $p=0,001$ ), содержание в плазме креатинина (на 23%;  $p=0,001$ ), белка в моче (на 36%;  $p=0,001$ ) [2, 4, 13, 14, 18, 20, 23, 26, 27].

4. У крыс с сулемовой нефропатией субстанция тауцина-20 и ГЛФ тауцина обладают нефрозащитным действием. Под влиянием субстанции тауцина-20 *увеличиваются*: процент ПИК КН 1 типа (на 123%;  $p=0,0008$ ), активность в них ЩФ (на 46%;  $p=0,0008$ ) и СДГ (на 74%;  $p=0,01$ ), содержание мочевины (на 27%;  $p=0,0008$ ) и креатинина (на 24%;  $p=0,0008$ ) в моче; *уменьшаются*: количество ПИК КН 3 (на 86%;  $p=0,0008$ ), 4 (на 91%;  $p=0,0008$ ) типов, заполненных клеточным детритом (на 51%;  $p=0,0008$ ), внутренний диаметр ПИК КН (на 23%;  $p=0,0008$ ), объем полости капсулы ЮН (на 19%;  $p=0,001$ ), содержание в плазме креатинина (на 18%;  $p=0,005$ ), полиурия (на 12%;  $p=0,006$ ). Под влиянием ГЛФ тауцина *увеличиваются*: объем полости капсулы КН (на 50%;  $p=0,0008$ ), процент ПИК КН 1 типа (в 2,5 раза;  $p=0,0008$ ), количества цитоподий на цитотрабекулах (на 25%;  $p=0,004$ ), количество ворсинок (на 56%;  $p=0,004$ ) и их длина (на 89%;  $p=0,004$ ), количество

митохондрий (на 30%;  $p=0,004$ ) и их площадь (на 32%;  $p=0,006$ ), активность ЩФ (на 46%;  $p=0,005$ ), СДГ (в 2,2 раза;  $p=0,0008$ ), клиренс креатинина (на 78%;  $p=0,0008$ ), содержание мочевины (на 88%;  $p=0,0008$ ), креатинина (на 63%;  $p=0,0008$ ) и мочевой кислоты (на 62%;  $p=0,002$ ) в моче; *уменьшаются*: количество ПИК КН 2 (на 76%;  $p=0,0008$ ), 3 (на 95%;  $p=0,0008$ ), 4 (на 96%;  $p=0,0008$ ) типов, заполненных детритом (на 63%;  $p=0,0008$ ), наружный (на 21%;  $p=0,003$ ) и внутренний (на 48%;  $p=0,0008$ ) диаметры ПИК КН, толщина базальной мембраны подоцитов (на 22%;  $p=0,005$ ), межпедикулярное пространство (на 50%;  $p=0,004$ ), толщина ворсинок (на 27%;  $p=0,004$ ), количество деструктивных и погибших митохондрий (на 69%;  $p=0,006$ ), объем полости капсулы ЮН (на 24%;  $p=0,002$ ) и внутренний диаметр ПИК ЮН (на 43%;  $p=0,005$ ), содержание мочевины (на 20%;  $p=0,002$ ) и креатинина (на 35%;  $p=0,0008$ ) в плазме, суточный диурез (на 20%;  $p=0,002$ ) [3, 6, 7, 8, 12, 15, 16, 17, 19, 25].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Полученные новые данные о нефрозащитном действии субстанции тауцина-20 и ГЛФ тауцина при поражениях почек гентамицином, триомбрастом и сулемой внедрены в учебный процесс кафедры фармакологии им. проф. М. В. Кораблева ГрГМУ по темам: «Фармакодинамика. Факторы, влияющие на фармакокинетику и фармакодинамику», «Антибиотики (макролиды, тетрациклины, аминогликозиды и др.)» (копии 3 актов о внедрении).

В своем экспертном заключении «О возможности проведения клинических испытаний лекарственного средства «Тауцин»», подготовленном по запросу РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» МЗ РБ, независимый эксперт, специалист в данной области, профессор кафедры урологии и нефрологии БелМАПО, д-р мед. наук А. А. Гресь отмечает, что результаты доклинического исследования лекарственного средства «тауцин» позволяют рекомендовать проведение его клинических испытаний у пациентов с нефропатиями различного генеза (копия экспертного заключения).

Материалы диссертационного исследования о выраженном нефрозащитном действии ГЛФ тауцина при поражении почек крыс гентамицином, триомбрастом и сулемой явились главной частью фармакологического досье лекарственного средства тауцин, представленного в комиссию по лекарственным средствам МЗ РБ для получения разрешения на проведение его клинических испытаний у пациентов с нефропатиями различного генеза (копия справки о возможном практическом использовании результатов исследования).

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в научных журналах

1. Коррекция нарушений метаболизма в почках и их функции у крыс с интоксикацией гентамицином комбинацией таурина с цинка диаспаратом / О. Н. Басалай, Е. Ч. Михальчук, С. М. Зиматкин, М. И. Бушма // Токсикол. вестн. – 2014. – Т. 127, № 4. – С. 25–29.

2. Комбинация таурина с цинка диаспаратом для коррекции нарушений метаболизма в нефронах и функции почек у крыс с контраст-индуцированной нефропатией / О. Н. Басалай, Е. Ч. Михальчук, С. М. Зиматкин, М. И. Бушма // Эксперим. и клин. фармакология. – 2015. – Т. 78, № 11. – С. 12–14.

3. Коррекция комбинацией таурина с цинка диаспаратом нарушений структуры почек у крыс с сулемовой нефропатией / О. Н. Басалай, Е. Ч. Михальчук, М. И. Бушма, С. М. Зиматкин // Токсикол. вестн. – 2015. – Т. 131, № 2. – С. 31–35.

4. Коррекция тауцином нарушений структуры почек крыс с контраст-индуцированной нефропатией / О. Н. Басалай, В. В. Сенчук, М. И. Бушма, Е. Ч. Михальчук, С. М. Зиматкин, В. В. Лелевич // Мед. новости. – 2015. – Т. 251, № 8. – С. 57–59.

5. Нефрозащитное действие комбинации таурина с цинка диаспаратом при гентамициновой нефропатии у крыс / О. Н. Басалай, Е. Ч. Михальчук, С. М. Зиматкин, М. И. Бушма, О. А. Борисенок // Токсикол. вестн. – 2015. – Т. 134, № 5. – С. 21–24.

6. Нефрозащитное действие комбинации таурина с цинка диаспаратом у крыс с сулемовой нефропатией / О. Н. Басалай, Е. Ч. Михальчук, М. И. Бушма, С. М. Зиматкин, В. М. Шейбак // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2015. – № 3. – С. 53–57.

7. Цитопротекторное действие комбинации таурина с цинка диаспаратом у крыс с поражением канальцев нефронов сулемой / О. Н. Басалай, В. В. Сенчук, Р. И. Кравчук, М. И. Бушма, Е. Ч. Михальчук, С. М. Зиматкин, К. М. Бушма, В. М. Шейбак // Мед. новости. – 2015. – Т. 249, № 6. – С. 76–78.

8. Цитопротекторное действие тауцина у крыс с поражением клубочков нефронов сулемой / О. Н. Басалай, Р. И. Кравчук, М. И. Бушма, Е. Ч. Михальчук, С. М. Зиматкин, В. М. Шейбак // Вестн. ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 3. – С. 16–21.

## Статьи в научных сборниках и материалах конференций

9. Нарушение гентамицином метаболизма в почках крыс и его коррекция комбинацией таурина с цинка диаспаратом / О. Н. Басалай, О. А. Борисенок, С. М. Зиматкин, Е. Ч. Михальчук, М. И. Бушма // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 22 янв. 2013 г. : в 2 ч. / ГрГМУ ; [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2013. – Ч. 1. – С. 30–33.

10. Нарушение функции почек у крыс с гентамициновой нефропатией и ее коррекция тауцином / О. Н. Басалай, О. А. Борисенок, В. М. Шейбак, М. И. Бушма // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 22 янв. 2013 г. : в 2 ч. / ГрГМУ; [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2013. – Ч. 1. – С. 33–36.

11. Басалай, О. Н. Контраст-индуцированная нефропатия у крыс: нарушение строения, метаболизма в нефронах и их взаимосвязи / О. Н. Басалай // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / БГМУ ; гл. ред. А. В. Сикорский (отв. ред.) [и др.]. – Минск : БГМУ, 2014. – Вып. IV. – С. 18–20.

12. Басалай, О. Н. Нарушение функции почек у крыс с интоксикацией сулемой и ее коррекция «тауцин» / О. Н. Басалай // Современные достижения молодых учёных в медицине : материалы Респ. науч.-практ. конф. молодых учёных, Гродно, 20 нояб. 2014 г. / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2014. – С. 10–11.

13. Басалай, О. Н. Нарушение функции почек у крыс с контраст-индуцированной нефропатией и ее коррекция «тауцин» / О. Н. Басалай // Современные достижения молодых учёных в медицине : материалы Респ. науч.-практ. конф. молодых учёных, Гродно, 20 нояб. 2014 г. / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2014. – С. 12–13.

14. Влияние тауцина на структурные и гистохимические изменения в нефронах крыс с контраст-индуцированной нефропатией / О. Н. Басалай, А. Н. Молчанова // Современные достижения молодых учёных в медицине : материалы Респ. науч.-практ. конф. молодых учёных, Гродно, 27 нояб. 2015 г. / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2014. – С. 16–18.

15. Басалай, О. Н. Защитное действие комбинации таурина с цинка диаспаратом у крыс с сулемовой нефропатией / О. Н. Басалай // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 27 янв. 2015 г. : в 2 ч. / ГрГМУ ; [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат]. – Гродно, 2015. – Ч. 1. – С. 47–49.

16. Басалай, О. Н. Ингибирование сулемой процессов метаболизма в почках крыс и их коррекция комбинацией таурина с цинка диаспаратом

/ О. Н. Басалай // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 27 янв. 2015 г. : в 2 ч. / ГрГМУ ; [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат]. – Гродно, 2015. – Ч. 1. – С. 49–51.

17. Басалай, О. Н. Корреляционный анализ нефрозащитных свойств комбинации таурина с цинка диаспаратом у крыс с сулемовой нефропатией / О. Н. Басалай // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора Ю. Г. Бойко, Гродно, 23-24 апр. 2015 г. [Электронный ресурс] / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, ГрГМУ, каф. патол. анатомии, СНО, Совет молодых ученых ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – С. 52–53. – 1 эл. опт. диск. (CD-ROM).

18. Басалай, О. Н. Корреляционный анализ нефрозащитных свойств «тауцин» у крыс с контраст-индуцированной нефропатией / О. Н. Басалай // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора Ю. Г. Бойко, Гродно, 23-24 апр. 2015 г. [Электронный ресурс] / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, ГрГМУ, каф. патол. анатомии, СНО, Совет молодых ученых ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – С. 51–52. – 1 эл. опт. диск. (CD-ROM).

19. Басалай, О. Н. Нефрозащитное действие таурина с цинка диаспаратом при сулемовой нефропатии у крыс / О. Н. Басалай // Микро- и макроанатомия : материалы II межкафедр. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых, Гомель, 13 марта 2015 г. / ГоГМУ ; редкол.: В. Н. Жданович [и др.]. – Гомель, 2015. – С. 12–16.

20. Басалай, О. Н. Нефрозащитное действие «тауцин» при поражении почек крыс триомбратом / О. Н. Басалай // Микро- и макроанатомия : материалы II межкафедр. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых, Гомель, 13 марта 2015 г. / ГоГМУ ; редкол.: В. Н. Жданович [и др.]. – Гомель, 2015. – С. 9–12.

### **Тезисы в сборниках и материалах конференций**

21. Басалай, О. Н. Повреждение гентамицином корковых нефронов крыс: защитное действие комбинации таурина с цинка диаспаратом / О. Н. Басалай // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора М. В. Кораблева, Гродно, 18-19 апр. 2013 г. / ГрГМУ ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 35.

22. Басалай, О. Н. Функционально-метаболические нарушения в почках крыс с интоксикацией гентамицином и их коррекция тауцином / О. Н. Басалай // Материалы конференции студентов и молодых ученых,

посвященной памяти профессора М. В. Кораблева, Гродно, 18-19 апр. 2013 г. / ГрГМУ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 34–35.

23. Басалай, О. Н. Нефрозащитное действие «тауцин» у крыс с контраст-индуцированной нефропатией / О. Н. Басалай // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора А. А. Туревского, Гродно, 17-18 апр. 2014 г. / ГрГМУ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2014. – С. 33–34.

24. Басалай, О. Н. Сравнительная характеристика нефрозащитного действия субстанции и ГЛФ «тауцин» у крыс с гентамициновой нефропатией / О. Н. Басалай // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора А. А. Туревского, Гродно, 17-18 апр. 2014 г. / ГрГМУ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2014. – С. 35–36.

25. Басалай, О. Н. Коррекция «тауцин» нарушений функции почек крыс с сулемовой и гентамициновой нефропатией / О. Н. Басалай // Актуальные проблемы современной медицины и фармации [Электронный ресурс] : сб. тез. докл. 69-й науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных с междунар. участием, Минск, 15-17 апр. 2015 г. / БГМУ ; под ред. О. К. Кулаги, Е. В. Барковского. – Минск : БГМУ, 2015. – С. 1579. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).

26. Басалай, О. Н. Нарушение структуры почек крыс гентамицином, триомбрастом и коррекция «тауцин» / О. Н. Басалай // Актуальные проблемы современной медицины и фармации [Электронный ресурс] : сб. тез. докл. 69-й науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных с междунар. участием, Минск, 15-17 апр. 2015 г. / БГМУ ; под ред. О. К. Кулаги, Е. В. Барковского. – Минск : БГМУ, 2015. – С. 1580. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).

27. Contrast-induced nephropathy in rats: the effectiveness of the combination of tayrine with zinc diaspartate / О. N. Basalai, A. N. Molchanova // 23<sup>rd</sup> International Medical Students' Conference in Krakow : abstr. book, Krakow, 16-18 Apr. 2015 / Jagiellonian Med. Univ. – Krakow, 2015. – P. 94.

### Патент

28. Нефрозащитное средство при гентамициновой нефропатии : пат. № 19725 / О. Н. Басалай, М. И. Бушма, О. А. Борисенко, С. М. Зиматкин, Е. Ч. Михальчук, В. М. Шейбак ; заявитель Гродн. гос. мед. ун-т. – заяв. № а 20121747 ; дата публ.: 14.12.2012.



## РЭЗІЮМЭ

**Басалай Вольга Мікалаеўна**

### **Нефраахоўнае дзеянне камбінацыі таўрыну з цынку дыаспартатам**

**Ключавыя словы:** таўрын, цынку дыаспартат, пашкоджанне нырак, пацукі.

**Мэта працы** – высветліць нефраахоўнае дзеянне камбінацыі таўрыну з цынку дыаспартатам пры пашкоджанні нырак у пацукоў.

**Метады даследавання:** марфалагічныя, гістахімічныя, біяхімічныя, статыстычныя.

**Атрыманя вынікі і іх навізна.** У пацукоў з гентаміцынавай (60 мг/кг/дзень, 10 дзён) нефрапатыяй субстанцыі таўцыну (таўцын-50, таўцын-20, але не таўцын-10 і таўцын-5) валодаюць нефраахоўным дзеяннем мяркуючы па паляпшэнні будовы нырак і метабалічных працэсаў у іх, зніжэнні маркерных біяхімічных паказчыкаў нефратаксічнасці ў плазме і мачы.

Прапанавана рэцэптура ГЛФ таўцыну (капсулы, якія змяшчаюць па 436 мг таўрыну і 64 мг цынку дыаспартату; вытворца – беларуска-галандскае СП ТАА «Фармлэнд», г. Мінск, вытворчасць – г. Нясвіж) і даказана яе нефраахоўнае дзеянне ў пацукоў з гентаміцынавай нефрапатыяй, мяркуючы па паляпшэнні будовы нырак і метабалічных працэсаў у іх, зніжэнні маркерных біяхімічных паказчыкаў нефратаксічнасці ў плазме і мачы.

У пацукоў з кантраст-індуцыраванай (трыямбрат, 800 мг/кг/дзень, 14 дзён) нефрапатыяй субстанцыя таўцыну-20 і ГЛФ таўцыну валодаюць нефраахоўным дзеяннем, мяркуючы па паляпшэнні будовы нырак і метабалічных працэсах у іх, зніжэнні маркерных біяхімічных паказчыкаў нефратаксічнасці ў плазме і мачы.

У пацукоў з сулемавай (0,1 мг/кг/дзень, 14 дзён) нефрапатыяй субстанцыя таўцыну-20 і ГЛФ таўцыну валодаюць нефраахоўным дзеяннем, мяркуючы па паляпшэнні будовы нырак і метабалічных працэсах у іх, зніжэнні маркерных біяхімічных паказчыкаў нефратаксічнасці ў плазме і мачы.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** атрымана станоўчае рашэнне незалежнага эксперта МАЗ РБ, прафесара каф. уралогіі і нефралогіі Бел МАПА, д-р мед. навук А. А. Грэся на правядзенне клінічных выпрабаванняў ГЛФ таўцыну ў якасці нефраахоўнага лекавага сродку ў пацыентаў з нефрапатыямі рознага паходжання.

**Галіна выкарыстання:** медыцына, ветэрынарыя.

## РЕЗЮМЕ

**Басалай Ольга Николаевна**

### **Нефрозащитное действие комбинации таурина с цинка диаспаратом**

**Ключевые слова:** таурин, цинка диаспарат, поражение почек, крысы.

**Цель работы** – установить нефрозащитное действие комбинации таурина с цинка диаспаратом при поражениях почек у крыс.

**Методы исследования:** морфологические, гистохимические, биохимические, статистические.

**Полученные результаты и их новизна.** У крыс с гентамициновой (60 мг/кг/день, 10 дней) нефропатией субстанции тауцина (тауцин-50, тауцин-20, но не тауцин-10 и тауцин-5) обладают нефрозащитным действием судя по улучшению строения почек и метаболических процессов в них, снижению маркерных биохимических показателей нефротоксичности в плазме и моче.

Предложена рецептура ГЛФ тауцина (капсулы, содержащие по 436 мг таурина и 64 мг цинка диаспартата; производитель – белорусско-голландское СП ООО «Фармлэнд», г. Минск, производство – г. Несвиж) и доказано ее нефрозащитное действие у крыс с гентамициновой нефропатией, проявляющимся в улучшении строения почек и метаболических процессов в них, снижению маркерных биохимических показателей нефротоксичности в плазме и моче.

У крыс с контраст-индуцированной (триомбрат, 800 мг/кг/день, 14 дней) нефропатией субстанция тауцина-20 и ГЛФ тауцина обладают нефрозащитным действием судя по улучшению строения почек и метаболических процессов в них, снижению маркерных биохимических показателей нефротоксичности в плазме и моче.

У крыс с сулемовой (0,1 мг/кг/день, 14 дней) нефропатией субстанция тауцина-20 и ГЛФ тауцина обладают нефрозащитным действием проявляющимся в улучшении строения почек и метаболических процессов в них, снижению маркерных биохимических показателей нефротоксичности в плазме и моче.

**Рекомендации по использованию:** получено положительное решение независимого эксперта МЗ РБ, профессора каф. урологии и нефрологии БелМАПО, д-р мед. наук А. А. Греся на проведение клинических испытаний ГЛФ тауцина в качестве нефрозащитного лекарственного средства у пациентов с нефропатиями различного генеза.

**Область применения:** медицина, ветеринария.



## SUMMARY

**Basalai Olga Nikolaevna**

### **Nephroprotective action of taurine in combination with zinc diaspartate**

**Key words:** taurine, zinc diaspartate, kidney damage, rats.

**Aim of research** – to establish nephroprotective action of taurine in combination with zinc diaspartate in rats with kidney damages.

**Methods of investigation:** morphological, histochemical, biochemical, statistical.

**Results and Analysis.** The substances of taucin (taucin-50, taucin-20, but not taucin-10 and taucin-5) has nephroprotective action in rats with gentamicin (60 mg/kg/day, 10 days) nephropathy as evidenced by the improvement of the kidneys structure and their metabolic processes, descent of marker biochemical parameters of nephrotoxicity in plasma and urine.

The formulation of taucin (capsules containing 436 mg of taucin and 64 mg of zinc diaspartate; produced by Belarusian-Dutch joint venture «Pharmland», Minsk; the production branch is located in Nesvizh) was proposed and proven its nephroprotective action in rats with gentamicin nephropathy as evidenced by the improvement of the kidneys structure and their metabolic processes, descent of marker biochemical parameters of nephrotoxicity in plasma and urine.

The substance of taucin-20 and formulation of taucin have nephroprotective action in rats with nephropathy induced by contrast substance (triombrast, 800 mg/kg/day, 14 days) as evidenced by the improvement of the kidneys structure and their metabolic processes, descent of marker biochemical parameters of nephrotoxicity in plasma and urine.

The substance of taucin-20 and formulation of taucin have nephroprotective action in rats with nephropathy induced by sublimate substance (0,1 mg/kg/day, 14 days) as evidenced by the improvement of the kidneys structure and their metabolic processes, descent of marker biochemical parameters of nephrotoxicity in plasma and urine.

**Recommendations for use:** Approved by the independent expert of the MOH of Belarus, Professor of the department of urology and nephrology of BelMAPGE, Dr. A. A. Gres PhD to conduct clinical trials of the formulation of taucin as a nephroprotective drug in patients with nephropathies of different causes.

**Field of use:** medicine, veterinary science.

Научное издание

**Басалай** Ольга Николаевна

**НЕФРОЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ КОМБИНАЦИИ ТАУРИНА  
С ЦИНКА ДИАСПАРТАТОМ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.06 – фармакология,  
клиническая фармакология

Ответственный за выпуск С.Б. Вольф

Подписано в печать 04.07.2016.  
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.  
Гарнитура Таймс. Ризография.  
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,40. Тираж 60 экз. Заказ 160.

Издатель и полиграфическое исполнение  
учреждение образования  
«Гродненский государственный медицинский университет».  
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.  
Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.