

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК [615.357+615.235]:[616.61:615.33]–092.9

**Борисенок**  
**Ольга Александровна**

Нефрозащитное действие мелатонина и  
ацетилцистеина при гентамициновой нефропатии у крыс

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Минск, 2014

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:** **Дубовик Борис Валентинович,**  
доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры фармакологии  
учреждения образования «Белорусский  
государственный медицинский университет»

**Буко Вячеслав Ульянович**  
доктор биологических наук, профессор,  
заведующий отделом биохимической  
фармакологии государственное учреждение  
«Научно-производственный центр «Институт  
фармакологии и биохимии НАН Беларуси»

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Витебский  
государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет»

Защита состоится 9 октября 2014 года в 13<sup>00</sup> 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: rector@bsmu.by, тел. (017) 272-55-98.

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

Автореферат разослан «\_\_» сентября 2014 г.

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

А.П. Шепелькевич

## ВВЕДЕНИЕ

Аминогликозидные антибиотики (гентамицин и др.) – высокоэффективные лекарственные средства, применяемые при инфекционных заболеваниях, вызываемых грамотрицательными аэробными палочками, энтерококками и микобактериями [Козлов С.Н. и др., 2009]. Однако их широкое использование в значительной степени ограничивается развитием нефротоксичности (у каждого четвертого пациента) [Козлов С.Н. и др., 2009; Марино П., 1999].

До настоящего времени предпринимаются безуспешные попытки ослабления или предупреждения аминогликозидной нефропатии путем применения лекарственных средств, препятствующих накоплению аминогликозидов в почках (декстран, инозитол, пиперациллин, фосфомицин, флероксацин, лизин); ингибиторов лизосомальных ферментов (полиаспарагиновая кислота, даптомицин); нефропротекторов на уровне сосудистых клубочков (блокаторы кальциевых каналов); антиоксидантов (метимазол, дефероксамин); стимуляторов процессов регенерации почек (улинастатин, фактор роста фибробластов-2) [Beauchamp D. et al., 1997; Ben-Ismael T.H. et al., 1994; Kikuchi S. et al., 1991; Lortholary O. et al., 1993; Fujita K. et al., 1983; Kojima R. et al., 1990; Kishore B.K. et al., 1990; Elfarrar A.A. et al., 1994; Leonard I. et al., 1994; Gurnani K. et al., 1995; Malis C.D. et al., 1984; Nakakuki M. et al., 1996; Hayashi T. et al., 1988]. Однако вышеперечисленные подходы не привели к внедрению в клиническую практику эффективных нефрозащитных лекарственных средств при поражении почек аминогликозидами.

В механизме развития аминогликозидной нефропатии важную роль играет их накопление в эпителии ПИК, преимущественно КН. Следствием этого является нарушение функции митохондрий и генерация цитотоксичных радикалов кислорода [Simmons C.F. et al., 1980].

Известно, что мелатонин и ацетилцистеин – мощные антиоксиданты. Мелатонин связывает свободные радикалы кислорода, активирует супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу. Последняя катализирует превращение восстановленного глутатиона в окисленный [Анисимов В.Н., 2007; Анисимов В.Н. и др., 2008; Арушанян Э.Б., 2005]. Выраженным антиоксидантным действием обладает и его метаболит – 6-гидроксимелатонин [Анисимов В.Н. и др., 2008]. Ацетилцистеин реализует свое

Принятые сокращения: ПИК – проксимальные извитые канальцы, КН – корковые нефроны, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, КФ – кислая фосфатаза, ЮН – юкстамедуллярные нефроны, ЩФ – щелочная фосфатаза, РНП – рибонуклеопротеины, СДГ – сукцинатдегидрогеназа, ЕД ОП – единицы оптической плотности

антиоксидантное действие за счёт наличия SH-группы, инактивирующей свободные радикалы, а также восполнения запасов восстановленного глутатиона в организме [Morris P.E. et al., 1994; Aruoma O.I. et al., 1989]. Кроме того, их нефрозащитные свойства установлены при нефропатиях, вызванных накоплением в почках цитотоксичных свободнорадикальных соединений: парацетамола, рентгеноконтрастных лекарственных средств, цисплатин, циклоспорина, кадмия, доксорубицина, даунорубицина, циклофосфида, свинца, ртути, фтора, урана [Dickey D.T. et al., 2008; [El-Sokkary G.H.](#) et al., 2003; E,refoğlu M., 2003; Girardi G. et al., 1991; Manda K. et al., 2003; İlbey Y.Ö. et al., 2009; Belles M. et al., 2007; Marenzi G. et al., 2006; Tariq M. et al., 1999; Rao M.V. et al., 2009; Dziegiel P. et al., 2002; Sener G. et al., 2000; Z.A. Shaikh et al., 1999].

Вышеизложенные факты послужили основанием для испытания мелатонина и ацетилцистеина (отдельно и в комбинации) в качестве потенциальных нефрозащитных средств при гентамициновой нефропатии у крыс.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с крупными научными программами и темами**

Работа выполнена в рамках гранта № Б09-011 «Роль восстановленного глутатиона и мелатонина в профилактике нефротоксичности аминогликозидных антибиотиков и бактериальной нефропатии» от 15 апреля 2009 г., финансируемого Белорусским Республиканским Фондом фундаментальных исследований при СМ РБ (№ государственной регистрации 20091673; сроки исполнения: 2009 – 2011 гг.).

### **Цель и задачи исследования**

*Цель исследования:* установить нефрозащитное действие мелатонина и ацетилцистеина (отдельно и в комбинации) при гентамициновой нефропатии у крыс.

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

- 1) разработать маркеры степени деструкции ПИК КН, вызываемой гентамицином, на основании результатов клинико-биохимических исследований плазмы и мочи;
- 2) оценить нефрозащитное действие мелатонина при гентамициновой нефропатии у крыс;
- 3) изучить нефрозащитное действие ацетилцистеина при гентамициновой нефропатии у крыс;

4) установить нефрозащитное действие комбинации мелатонина и ацетилцистеина при гентамициновой нефропатии у крыс.

*Объект исследования:* почка, сыворотка и моча белых беспородных крыс-самок.

*Предмет исследования:* нефрозащитные свойства мелатонина и ацетилцистеина (отдельно и в комбинации) при гентамициновой нефропатии у крыс.

### **Положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Впервые разработана система оценки нефротоксичности химических соединений, основанная на совокупности морфологических, гистохимических и функциональных тестов, представленных единым структурно-метаболически-функциональным модулем и доказана корреляционная взаимосвязь между показателями поражения почек, что дало основание проводить испытания нефрозащитных свойств мелатонина и ацетилцистеина с высокой степенью информативности и доказательности. Установлено, что по мере изменения показателей (креатинин > мочевины = средние молекулы в плазме > креатинин в моче > протеинурия > ЛДГ в ПИК КН > КФ в ПИК ЮН > ЩФ в ПИК КН = КФ в ПИК КН = РНП в ПИК КН) усиливается степень деструкции ПИК КН, вызванная гентамицином у крыс.

2. При лечебном и, в меньшей степени, лечебно-профилактическом применении мелатонина улучшаются строение почек и их функция. Маркерами нефрозащитного действия гормона при лечебном применении являются: мочевины > креатинин в плазме > креатинин в моче > клиренс креатинина = протеинурия > СДГ в ПИК ЮН. При лечебно-профилактическом – удельный вес мочи > мочевины > креатинин в моче = ЩФ = ЛДГ в ПИК КН.

3. Нефрозащитное действие ацетилцистеина (особенно при лечебном применении) выражено в большей степени, чем у мелатонина. Его маркерами при лечебном применении являются: креатинин > средние молекулы > мочевины в плазме > белок в моче > РНП в ПИК КН = СДГ в ПИК ЮН. При лечебно-профилактическом – мочевины в плазме > КФ в ПИК КН.

4. В условиях комбинированного применения мелатонина и ацетилцистеина их действие усиливается, особенно при лечебно-профилактическом применении. Маркерами нефрозащитного действия при лечебном применении комбинации являются: средние молекулы > креатинин > мочевины в плазме > мочевины = креатинин = белок в моче > ЩФ в ПИК ЮН > КН. При лечебно-профилактическом – креатинин в плазме = суточный диурез > КФ = ЛДГ = СДГ в ПИК КН = ЛДГ в ПИК ЮН.

### **Личный вклад соискателя**

Автором самостоятельно определены цель и задачи, объем исследования, разработаны его этапы, направления. Самостоятельно провела 2 серии опытов, в ходе которых крысам вводила лекарственные средства, у них собирала мочу, затем животных эвтаназировала и извлекала их почки. Морфологические, гистохимические и клинико-биохимические исследования выполнены на базе кафедр фармакологии им. профессора М.В. Кораблева, а также гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет», клинико-диагностической лаборатории УЗ «Гродненская областная клиническая больница». Автором проведен научный анализ полученных данных и статистическая обработка, их интерпретация, сформулированы выводы, практические рекомендации, осуществлено внедрение методов лечения и профилактики аминогликозидной нефропатии.

Основные научные результаты, представленные в диссертации, получены автором лично и изложены в статьях. Теоретическое обоснование применения мелатонина и ацетилцистеина в качестве средств для лечения и профилактики аминогликозидной нефропатии изложено в статьях в научных журналах [1, 2] – вклад диссертанта 95%. Эффекты их лечебного и лечебно-профилактического применения при поражении почек гентамицином отражены в статьях в научных журналах, сборниках и материалах конференций [3, 4, 8–11], а также тезисах докладов [13, 14] – вклад 90%. Маркеры степени выраженности аминогликозидной нефропатии, эффективность нефрозащитного действия мелатонина и ацетилцистеина описаны в статьях в научных журналах, сборниках и материалах конференций [5–7, 12], а также тезисах докладов [15] – вклад 96%.

### **Апробация результатов диссертации**

Результаты исследований доложены на ежегодной итоговой научной конференции «Актуальные проблемы медицины», Гродно, 2010; ежегодной итоговой научной конференции «Актуальные проблемы медицины», Гродно, 2013; 67-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, Минск, 2013; 9-м Варшавском международном медицинском конгрессе, Польша, Варшава, 2013 (обладатель диплома 3 степени).

### **Опубликованность результатов**

По теме диссертационного исследования опубликовано 15 работ общим объемом 4,62 авторских листа. В их число входит 7 статей в рецензируемых научных изданиях, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий – 3,36 авторских листа (из них 2

статьи в журналах РФ, 1 – индексирована в medline); 5 статей (1,22 авторских листа) и 3 тезиса (0,24 авторских листа) в сборниках и материалах конференций. Без соавторов опубликовано 6 работ объемом 0,99 авторских листа. Имеется 2 акта о внедрении в учебный процесс, 2 уведомления о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патентов на изобретения (заявки № а 20120803 от 22 мая 2012 г. и № а 20120878 от 4 июня 2012 г.).

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследований, 4 глав собственных исследований, заключения, библиографического списка: 192 использованных источников, включающих 29 работ в русско- и 163 в англоязычных научных изданиях, на 15 страницах, публикаций автора по теме диссертации (15 работ на 2 страницах); приложений (на 6 страницах). Полный объём диссертации составляет 141 страницу, включая 13 рисунков (8 страниц) и 35 таблиц (48 страниц).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Известно, что в генезе аминокликозидной нефропатии пусковую роль играет цепной свободнорадикальный цитотоксический каскад. В связи с этим возникла научная гипотеза о возможном нефрозащитном действии при данной патологии антиоксидантов мелатонина и ацетилцистеина. Выдвинутая гипотеза обоснована, что продемонстрировано в нижеприведенных экспериментальных исследованиях, проведенных на крысах с гентамициновой нефропатией, получавших мелатонин и ацетилцистеин в условиях лечебного и лечебно-профилактического применения (отдельно и в комбинации).

**Условия проведения исследования.** В *первой серии* (40 крыс-самок массой 250–300 г.) изучено нефрозащитное действие мелатонина и ацетилцистеина (отдельно и в комбинации) при лечебном применении у крыс с гентамициновой нефропатией. Гентамицин (внутрибрюшинно, 60 мг/кг), мелатонин (в желудок через зонд в виде взвеси в слизи крахмала, 10 мг/кг) и ацетилцистеин (внутрибрюшинно, 40 мг/кг) вводили 1 раз в день, 10 дней. Животных разделили на 5 групп по 8 особей в каждой. Контрольным животным (1 группа) вводили дистиллированную воду (внутрибрюшинно; контроль на гентамицин и ацетилцистеин) + слизь крахмала (в желудок; контроль на мелатонин). Животным 2 группы вводили гентамицин, 3 – гентамицин + мелатонин, 4 – гентамицин + ацетилцистеин, 5 – гентамицин + мелатонин + ацетилцистеин. Через 2 часа после последнего введения лекарственных средств

крыс помещали в обменные клетки для сбора мочи на 24 часа. Затем животных эвтаназируют тиопенталом натрия (внутрибрюшинно, 100 мг/кг, однократно), проводят декапитацию, собирали кровь для получения плазмы и извлекали левую почку.

Во *второй серии* (40 крыс-самок массой 170–220 г.) оценивали нефрозащитное действие мелатонина и ацетилцистеина (отдельно, и в комбинации) при их лечебно-профилактическом применении у крыс с гентамициновой нефропатией. Введения мелатонина и ацетилцистеина начинали за 5 дней до и затем вместе с антибиотиком – всего 15 доз. Другие детали эксперимента – как в первой серии.

**Материалы и методы исследования.** *Морфологические исследования.* Срезы почки фиксировали в жидкости Карнуа и окрашивали гематоксилин-эозином [Меркулов Г.А., 1969]. Определяли степень поражения ПИК КН: процент неповрежденных, умеренно и сильно поврежденных, погибших канальцев. Измеряли их наружный и внутренний диаметры, высоту эпителиоцитов. Подсчитывали количество канальцев, заполненных детритом.

*Гистохимические исследования.* Первую часть образцов почек фиксировали в жидкости Карнуа и окрашивали на выявление гликогена, нейтральных мукополисахаридов и РНП. Вторую часть фиксировали в охлажденном ацетоне и определяли активность ЩФ. Третью часть замораживали в жидком азоте, готовили срезы и окрашивали на выявление активности КФ, ЛДГ и СДГ [Меркулов Г.А., 1969; Пирс Э., 1962]. Изучение гистологических препаратов и их микрофотографирование проводили с помощью микроскопа Axioskop 2 plus (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 функции почек.* В плазме определяли содержание средних молекул, мочевины и креатинина, в моче – мочевины и креатинина, белка, лейкоцитов и эритроцитов; рН и удельный вес [Камышников В.С., 2002; Морозова В.Т., 1996].

*Математическое моделирование.* Использовали методы непараметрической статистики (медианы и интерквартильные интервалы, метод Краскела-Уоллиса, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, корреляционный анализ Спирмена) [Реброва О.Ю., 2002]. Анализ проводили с помощью программы STATISTICA 6.0.437.0 для Windows (StatSoft, Inc., США), лицензионный номер 31415926535897.

### **Результаты исследований и их обсуждение**

**Взаимосвязи между нарушениями строения, метаболизма и функции почек крыс с гентамициновой нефропатией.** Введение крысам гентамицина



(внутрибрюшинно, 60 мг/кг, 1 раз в день, 10 дней) сопровождается поражением преимущественно эпителия ПИК КН, снижением процессов метаболизма в них и функции органа, что согласуется с литературными данными [Houghton D.C. et al., 1976].

На основании результатов *корреляционного анализа* впервые показано, что маркерами характера и степени выраженности морфологических и метаболических нарушений в почках с высокой степенью вероятности являются (судя по показателям функции почек): креатинин > мочевины = средние молекулы в плазме > креатинин в моче > протеинурия. Степень прогнозирования поражения канальцев значительно возрастает при комбинации этих показателей, особенно расположенных в левой части шкалы. Кроме того, высокую научную ценность представляют метаболические маркеры степени тяжести морфологических нарушений в почках: ЛДГ в ПИК КН > КФ в ПИК ЮН > ЩФ в ПИК КН = КФ в ПИК КН = РНП в ПИК КН.

**Нефрозащитное действие мелатонина у крыс с гентамициновой нефропатией.** Мелатонин (в желудок через зонд в виде взвеси в слизи крахмала, 10 мг/кг), вводимый крысам вместе с гентамицином (внутрибрюшинно, 60 мг/кг), 1 раз в день, 10 дней (*первая серия* – лечебное применение), оказывает нефрозащитное действие. Под его влиянием улучшается строение почек. Появляются неповрежденные ПИК КН (7%), отсутствующие у крыс, получавших только гентамицин. Количество ПИК КН и ЮН, а также прямых канальцев КН и ЮН, заполненных детритом, уменьшается на 61, 72 и 68%, соответственно. Улучшается функция органа. В плазме снижается содержание мочевины на 52% (таблица 1).

Таблица 1 – Нефрозащитное действие мелатонина при лечебном (в желудок через зонд в виде взвеси в слизи крахмала, 10 мг/кг, 1 раз в день, 10 дней) применении у крыс с гентамициновой (внутрибрюшинно, 60 мг/кг, 1 раз в день, 10 дней) нефропатией

Изучаемые показатели	Контроль, n = 8	Гентамицин, n = 8	Гентамицин + мелатонин, n = 8
Неповрежденные ПИК КН (%)	95,5 (92,5; 96,0)	0,0 (0,0; 0,0) 0,00 ( <b>0,001</b> )	6,5 (1,0; 10,5) <u>0,00 (<b>0,001</b>)</u> 4,00 ( <b>0,003</b> )
Канальцы, заполненные детритом (%): ПИК КН	0,0 (0,0; 0,0)	27,0 (24,0; 31,0) 0,00 ( <b>0,00</b> )	10,5 (10,0; 14,0) <u>0,00 (<b>0,0002</b>)</u> 0,00 ( <b>0,0002</b> )

Продолжение таблицы 1

ПИК ЮН	0,0 (0,0; 0,0)	32,00 (20,50; 35,50) 0,00 ( <b>0,001</b> )	9,00 (7,00; 17,50) <u>0,00 (<b>0,001</b>)</u> 5,00 ( <b>0,005</b> )
прямые КН и ЮН	0,0 (0,0; 0,0)	35,50 (32,00; 42,50) 0,00 ( <b>0,001</b> )	11,50 (8,50; 13,50) <u>0,00 (<b>0,001</b>)</u> 5,50 ( <b>0,005</b> )
Мочевина в плазме (ммоль/л)	8,00 (6,75; 8,65)	30,30 (25,30; 34,00) 0,00 ( <b>0,0004</b> )	14,40 (12,10; 22,10) <u>0,00 (<b>0,001</b>)</u> 6,00 ( <b>0,005</b> )

Примечания –

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

2. Вторая и третья строки цифр: перед скобками – U – значения критерия Манна-Уитни; в скобках – значения p. Его статистически значимые величины (с учетом поправки Бонфферони) выделены полужирным шрифтом

Мелатонин (в желудок через зонд в виде взвеси в слизи крахмала, 10 мг/кг, 1 раз в день), вводимый начиная за 5 дней до и затем вместе с гентамицином (внутрибрюшинно, 60 мг/кг), 1 раз в день, 10 дней (*вторая серия* – лечебно-профилактическое применение), оказывает слабовыраженное нефрозащитное действие. Оно проявляется в увеличении на 91% высоты эпителиоцитов, выстилающих просвет ПИК КН (таблица 2).

Таблица 2 – Нефрозащитное действие мелатонина при лечебно-профилактическом (в желудок через зонд в виде взвеси в слизи крахмала, 10 мг/кг, 1 раз в день, 15 дней) применении у крыс с гентамициновой (внутрибрюшинно, 60 мг/кг, 1 раз в день, 10 дней) нефропатией

Изучаемый показатель	Контроль, n = 8	Гентамицин, n = 8	Гентамицин + мелатонин, n = 8
Высота эпителиоцитов ПИК КН	10,8 (10,5; 12,6)	5,23 (4,5; 5,8) 0,00 ( <b>0,00</b> )	9,97 (8,85; 10,78) <u>0,00 (<b>0,001</b>)</u> 2,00 ( <b>0,005</b> )

Примечание – см. таблицу 1

Результаты *корреляционного анализа* с высокой степенью вероятности свидетельствуют о том, что улучшение мелатонином строения и протекания процессов метаболизма в ПИК КН и ЮН тесно взаимосвязано с улучшением функции почек: мочевина > креатинин в плазме > креатинин в моче > клиренс

креатинина = протеинурия (лечебное применение); удельный вес мочи > мочевины > креатинин в моче (лечебно-профилактическое применение). Кроме того, высокую научную значимость представляют выявленные метаболические маркеры степени тяжести морфологических нарушений в почках: СДГ в ПИК ЮН – при лечебном; ЩФ = ЛДГ в ПИК КН – при лечебно-профилактическом применении.

**Нефрозащитное действие ацетилцистеина у крыс с гентамициновой нефропатией.** Ацетилцистеин (внутрибрюшинно, 40 мг/кг), вводимый крысам вместе с гентамицином (внутрибрюшинно, 60 мг/кг), 1 раз в день, 10 дней (*первая серия* – лечебное применение), оказывает нефрозащитное действие. Под его влиянием улучшается строение почек. Появляются неповрежденные ПИК КН (3%), отсутствующие у крыс, получавших только гентамицин. Число ПИК КН и ЮН, а также прямых канальцев КН и ЮН, заполненных детритом, уменьшается, соответственно, на 63, 66 и 65%. Приближаются к норме нарушенные гентамицином метаболические процессы в нефронах. Активности СДГ в ПИК КН и ЮН увеличиваются соответственно на 74 и 42%. Улучшается функция органа. Содержание мочевины и креатинина в плазме снижается на 58 и 43% (таблица 3).

Таблица 3 – Нефрозащитное действие ацетилцистеина при лечебном (внутрибрюшинно, 40 мг/кг, 1 раз в день, 10 дней) применении у крыс с гентамициновой (внутрибрюшинно, 60 мг/кг, 1 раз в день, 10 дней) нефропатией

Исследуемые показатели	Контроль, n = 8	Гентамицин, n = 8	Гентамицин + ацетилцистеин, n = 8
Неповрежденные ПИК КН (%)	95,5 (92,5; 96,0)	0,0 (0,0; 0,0) 0,00 ( <b>0,001</b> )	3,0 (2,0; 15,0) <u>0,00 (<b>0,001</b>)</u> 0,00 ( <b>0,001</b> )
Канальцы, заполненные детритом (%): ПИК КН	0,0 (0,0; 0,0)	27,0 (24,0; 31,0) 0,00 ( <b>0,00</b> )	10,0 (7,0; 14,0) <u>0,00 (<b>0,0003</b>)</u> 4,00 ( <b>0,004</b> )
ПИК ЮН	0,0 (0,0; 0,0)	32,0 (20,5; 35,5) 0,00 ( <b>0,001</b> )	11,0 (7,5; 13,5) <u>0,00 (<b>0,001</b>)</u> 2,50 ( <b>0,002</b> )
прямые КН и ЮН	0,0 (0,0; 0,0)	35,5 (32,0; 42,5) 0,00 ( <b>0,001</b> )	12,5 (8,5; 17,5) <u>0,00 (<b>0,001</b>)</u> 0,00 ( <b>0,001</b> )

Продолжение таблицы 3

СДГ в ПИК (ЕД ОП): КН	0,61 (0,51; 0,65)	0,19 (0,18; 0,21) 0,00 ( <b>0,00</b> )	0,33 (0,26; 0,37) <u>4,00 (0,03)</u> 1,00 ( <b>0,004</b> )
ЮН	0,43 (0,31; 0,49)	0,19 (0,16; 0,19) 0,00 ( <b>0,00</b> )	0,27 (0,26; 0,38) <u>5,00 (0,04)</u> 0,00 ( <b>0,002</b> )
Мочевина в плазме (ммоль/л)	8,00 (6,75; 8,65)	30,30 (25,30; 34,00) 0,00 ( <b>0,0004</b> )	12,65 (11,25; 14,90) <u>0,00 (0,001)</u> 3,00 ( <b>0,001</b> )
Креатинин в плазме (мкмоль/л)	77,5 (73,0; 81,0)	218,5 (180,0; 289,0) 0,00 ( <b>0,0004</b> )	124,0 (107,5; 131,5) <u>0,00 (0,001)</u> 4,00 ( <b>0,001</b> )

Примечание – см. таблицу 1

Ацетилцистеин (внутрибрюшинно, 40 мг/кг, 1 раз в день), вводимый начиная за 5 дней до и затем вместе с гентамицином (внутрибрюшинно, 60 мг/кг), 1 раз в день, 10 дней (*вторая серия* – лечебно-профилактическое применение), оказывает нефрозащитное действие. Оно проявляется в уменьшении внутреннего диаметра ПИК КН на 35% и увеличении высоты выстилающих их эпителиоцитов в 2,2 раза (таблица 4).

Таблица 4 – Нефрозащитное действие ацетилцистеина при лечебно-профилактическом (внутрибрюшинно, 40 мг/кг, 1 раз в день, 15 дней) применении у крыс с гентамициновой (внутрибрюшинно, 60 мг/кг, 1 раз в день, 10 дней) нефропатией

Изучаемые показатели	Контроль, n = 8	Гентамицин, n = 8	Гентамицин + ацетилцистеин, n = 8
Внутренний диаметр ПИК КН (мкм)	7,8 (7,5; 8,7)	16,9 (16,3; 18,5) 0,00 ( <b>0,00</b> )	10,9 (9,0; 12,1) <u>6,00 (0,009)</u> 0,00 ( <b>0,0007</b> )
Высота эпителиоцитов ПИК КН (мкм)	10,8 (10,5; 12,6)	5,3 (4,5; 5,8) 0,00 ( <b>0,00</b> )	11,4 (9,9; 13,2) <u>27,50 (0,955)</u> 0,00 ( <b>0,0007</b> )

Примечание – см. таблицу 1

Результаты *корреляционного анализа* с высокой степенью вероятности свидетельствуют о том, что улучшение ацетилцистеином строения и протекания процессов метаболизма в ПИК КН и ЮН тесно взаимосвязано с

улучшением функции почек: креатинин > средние молекулы > мочевина в плазме > белок в моче (лечебное применение); мочевина в плазме (лечебно-профилактическое применение). Кроме того, высокую научную значимость представляют выявленные метаболические маркеры степени тяжести морфологических нарушений в почках: РНП в ПИК КН = СДГ в ПИК ЮН – при лечебном; КФ в ПИК КН – при лечебно-профилактическом применении.

**Нефрозащитное действие комбинации мелатонина с ацетилцистеином у крыс с гентамициновой нефропатией.** Комбинация мелатонина (в желудок через зонд в виде взвеси в слизи крахмала, 10 мг/кг) с ацетилцистеином (внутрибрюшинно, 40 мг/кг), вводимая крысам вместе с гентамицином (внутрибрюшинно, 60 мг/кг), 1 раз в день, 10 дней (*первая серия* – лечебное применение) оказывает нефрозащитное действие. Под ее влиянием улучшается строение почек. Появляются неповрежденные ПИК КН (7%), отсутствующие у крыс, получавших только гентамицин. Количество сильно поврежденных и погибших канальцев снижается на 38 и 70%, соответственно. Высота выстилающих эпителиоцитов увеличивается на 62%. Число ПИК КН, а также прямых канальцев КН и ЮН, заполненных детритом, уменьшается на 59 и 49%, соответственно. Приближаются к норме нарушенные гентамицином метаболические процессы в нефронах. Увеличивается активность СДГ в ПИК КН (на 84%) и ЮН (на 47%). Улучшается функция органа. Содержание мочевины и креатинина в плазме снижается соответственно на 52 и 49% (таблица 5).

Таблица 5 – Нефрозащитное действие комбинации мелатонина (в желудок через зонд в виде взвеси в слизи крахмала, 10 мг/кг) с ацетилцистеином (внутрибрюшинно, 40 мг/кг) при лечебном (1 раз в день, 10 дней) применении у крыс с гентамициновой (внутрибрюшинно, 60 мг/кг, 1 раз в день, 10 дней) нефропатией

Изучаемые показатели	Контроль, n = 8	Гентамицин, n = 8	Гентамицин + мелатонин + ацетилцистеин, n = 8
Степень поражения ПИК КН (%): неповрежденные	95,5 (92,5; 96,0)	0,0 (0,0; 0,0) 0,00 ( <b>0,001</b> )	7,0 (3,0; 21,0) 0,00 ( <b>0,001</b> ) 0,00 ( <b>0,001</b> )
сильно поврежденные	0,0 (0,0; 0,0)	40,5 (34,5; 48,0) 0,00 ( <b>0,001</b> )	25,0 (21,0; 34,0) 0,00 ( <b>0,001</b> ) 4,00 ( <b>0,005</b> )

Продолжение таблицы 5

погибшие	0,0 (0,0; 0,0)	40,0 (20,5; 56,5) 0,00 ( <b>0,001</b> )	14,0 (11,0; 18,0) <u>0,00 (<b>0,001</b>)</u> 4,00 ( <b>0,005</b> )
Высота эпителиоцитов ПИК КН	12,8 (12,5; 13,4)	4,9 (4,3; 5,8) 0,00 ( <b>0,001</b> )	8,0 (6,6; 11,4) <u>5,00 (0,01)</u> 3,0 ( <b>0,004</b> )
Канальцы, заполненные детритом (%): ПИК КН	0,0 (0,0; 0,0)	27,0 (24,0; 31,0) 0,00 ( <b>0,00</b> )	11,0 (8,0; 12,5) <u>0,00 (<b>0,0002</b>)</u> 0,00 ( <b>0,0002</b> )
прямые КН и ЮН	0,0 (0,0; 0,0)	35,5 (32,0; 42,5) 0,00 ( <b>0,001</b> )	18,0 (15,0; 22,0) <u>0,00 (<b>0,001</b>)</u> 3,50 ( <b>0,005</b> )
СДГ в ПИК (ЕД ОП): КН	0,61 (0,51; 0,65)	0,19 (0,18; 0,21) 0,00 ( <b>0,00</b> )	0,35 (0,30; 0,39) <u>5,00 (0,04)</u> 0,00 ( <b>0,002</b> )
ЮН	0,43 (0,31; 0,49)	0,19 (0,16; 0,19) 0,00 ( <b>0,00</b> )	0,28 (0,23; 0,31) <u>4,00 (0,03)</u> 1,00 ( <b>0,004</b> )
Мочевина в плазме (ммоль/л)	8,00 (6,75; 8,65)	30,30 (25,30;34,00) 0,00 ( <b>0,0004</b> )	14,05 (12,95; 17,50) <u>0,00 (<b>0,0008</b>)</u> 3,00 ( <b>0,001</b> )
Креатинин в плазме (мкмоль/л)	77,5 (73,0; 81,0)	218,5 (180,0; 289,0) 0,00 ( <b>0,0004</b> )	111,0 (101,0; 135,5) <u>0,00 (<b>0,001</b>)</u> 2,00 ( <b>0,001</b> )

Примечание – см. таблицу 1

Комбинация мелатонина (в желудок через зонд в виде взвеси в слизи крахмала, 10 мг/кг) и ацетилцистеина (внутрибрюшинно, 40 мг/кг), вводимая 1 раз в день, начиная за 5 дней до и затем вместе с гентамицином (внутрибрюшинно, 60 мг/кг), 1 раз в день, 10 дней (*вторая серия* – лечебно-профилактическое применение) оказывает нефрозащитное действие. Оно проявляется в появлении неповрежденных ПИК КН (8%), отсутствующих у крыс, получавших только гентамицин. Количество умеренно поврежденных канальцев увеличивается в 4 раза за счет снижения сильно поврежденных и погибших (на 44 и 77%, соответственно). Внутренний диаметр ПИК КН уменьшается на 47%. Высота выстилающих их эпителиоцитов увеличивается в 2 раза. Снижается процент ПИК КН, а также прямых канальцев КН и ЮН, заполненных детритом, на 80 и 76%, соответственно. Содержание РНП в ПИК КН уменьшается на 27%. Активность ЩФ в них повышается в 2 раза. В плазме

снижается содержание мочевины на 55%, что ассоциируется с синхронным увеличением ее уровня в моче на 69%. Суточный диурез нормализуется (таблица 6).

Таблица 6 – Нефрозащитное действие комбинации мелатонина (в желудок через зонд в виде взвеси в слизи крахмала, 10 мг/кг) с ацетилцистеином (внутрибрюшинно, 40 мг/кг) при лечебно-профилактическом (1 раз в день, 15 дней) применении у крыс с гентамициновой (внутрибрюшинно, 60 мг/кг, 1 раз в день, 10 дней) нефропатией

Исследуемые показатели	Контроль, n = 8	Гентамицин, n = 8	Гентамицин + мелатонин + ацетилцистеин, n = 8
Степень поражения ПИК КН (%): неповрежденные	95,0 (86,0; 97,0)	0,0 (0,0; 0,0) 0,00 ( <b>0,001</b> )	8,0 (3,0; 14,5) 0,00 ( <b>0,001</b> ) <u>0,00 (<b>0,001</b>)</u>
умеренно поврежденные	5,0 (3,0; 14,0)	14,0 (6,0; 22,0) 15,00 (0,132)	55,5 (50,0; 58,0) 0,00 ( <b>0,001</b> ) <u>0,00 (<b>0,001</b>)</u>
сильно поврежденные	0,0 (0,0; 0,0)	54,0 (52,0; 61,0) 0,00 ( <b>0,001</b> )	30,5 (25,0; 31,5) 0,00 ( <b>0,001</b> ) <u>0,00 (<b>0,001</b>)</u>
погибшие	0,0 (0,0; 0,0)	34,5 (18,0; 42,5) 0,00 ( <b>0,001</b> )	8,0 (6,0; 9,5) 0,00 ( <b>0,001</b> ) <u>3,00 (<b>0,002</b>)</u>
Размеры ПИК КН (мкм): внутренний диаметр	7,8 (7,5; 8,7)	16,9 (16,3; 18,5) 0,00 ( <b>0,00</b> )	9,0 (8,3; 10,7) 14,00 (0,12) <u>0,00 (<b>0,0007</b>)</u>
высота эпителиоцитов	10,8 (10,5; 12,6)	5,3 (4,5; 5,8) 0,00 ( <b>0,00</b> )	10,6 (10,2; 11,0) 16,5 (0,189) <u>0,00 (<b>0,0007</b>)</u>
Канальцы, заполненные детритом (%): ПИК КН	0,0 (0,0; 0,0)	25,0 (15,0; 30,0) 0,00 ( <b>0,002</b> )	5,0 (1,0; 7,5) 0,00 ( <b>0,001</b> ) <u>0,00 (<b>0,001</b>)</u>
ПИК ЮН	0,0 (0,0; 0,0)	20,0 (20,0; 30,0) 0,00 ( <b>0,002</b> )	6,0 (2,5; 11,0) 0,00 ( <b>0,001</b> ) <u>0,00 (<b>0,001</b>)</u>
РНП в ПИК КН (ЕД ОП)	0,17 (0,15; 0,20)	0,26 (0,23; 0,28) 0,00 ( <b>0,00</b> )	0,19 (0,18; 0,20) 17,00 (0,231) <u>2,00 (<b>0,003</b>)</u>

Продолжение таблицы 6

ЩФ в ПИК КН (ЕД ОП)	0,41 (0,37; 0,51)	0,09 (0,07; 0,11) 0,00 ( <b>0,001</b> )	0,18 (0,17; 0,19) <u>0,00 (<b>0,0008</b>)</u> 7,00 ( <b>0,0046</b> )
Мочевина в плазме (ммоль/л)	6,60 (6,20; 6,70)	16,70 (11,40; 29,90) 0,00 ( <b>0,001</b> )	7,45 (6,25; 7,00) <u>16,00 (0,6)</u> 2,00 ( <b>0,002</b> )
Мочевина в моче (моль/л)	0,36 (0,27; 0,72)	0,16 (0, 14; 0,18) 3,26 ( <b>0,001</b> )	0,27 (0,24; 0,31) <u>15,00 (0,07)</u> 1,00 ( <b>0,001</b> )
Суточный диурез (мл)	6,0 (5,0; 13,0)	29,5 (27,5; 32,0) 0,00 ( <b>0,001</b> )	12,0 (10,0; 16,0) <u>14,50 (0,201)</u> 1,00 ( <b>0,002</b> )

Примечание – см. таблицу 1

Результаты *корреляционного анализа* с высокой степенью вероятности свидетельствуют о том, что улучшение комбинацией мелатонина и ацетилцистеина строения и протекания процессов метаболизма в ПИК КН и ЮН тесно взаимосвязано с улучшением функции почек: средние молекулы > креатинин > мочевина в плазме > мочевина в моче = креатинин в моче = белок в моче (лечебное применение); креатинин в плазме и суточный диурез (лечебно-профилактическое применение). Кроме того, высокую научную значимость представляют выявленные метаболические маркеры степени тяжести морфологических нарушений в почках: ЩФ в ПИК ЮН > КН – при лечебном; КФ = ЛДГ = СДГ в ПИК КН = ЛДГ в ПИК ЮН – при лечебно-профилактическом применении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Впервые разработана система оценки нефротоксичности химических соединений, основанная на совокупности морфологических, гистохимических и функциональных тестов, представленных единым структурно-метаболически-функциональным модулем и доказана корреляционная взаимосвязь между показателями поражения почек, что дало основание проводить испытания нефрозащитных свойств мелатонина и ацетилцистеина, характеризующиеся высокой степенью информативности и доказательности. Установлено, что степень вызываемой гентамицином деструкции ПИК КН и нарушения процессов метаболизма в эпителии канальцев тесно взаимосвязаны с



ухудшением биохимических маркерных показателей нефротоксичности (креатинин > мочевины = средние молекулы в плазме > креатинин в моче > протеинурия > ЛДГ в ПИК КН > КФ в ПИК ЮН > ЩФ в ПИК КН = КФ в ПИК КН = РНП в ПИК КН) ( $R > 0,76$ ) [5, 6, 7].

2. Нефрозащитное действие мелатонина у крыс с гентамициновой нефропатией при его лечебном применении проявляется в появлении неповрежденных ПИК КН (7%;  $p = 0,003$ ); уменьшении количества канальцев, заполненных детритом (на 61–72%;  $p < 0,005$ ) и содержания в плазме мочевины (на 52%;  $p = 0,005$ ). В условиях лечебно-профилактического применения оно выражается в увеличении высоты эпителиоцитов ПИК КН (на 91%;  $p = 0,005$ ). Об улучшении мелатонином строения почек и протекания в них ферментативных реакций свидетельствуют положительные сдвиги маркерных биохимических показателей нефротоксичности: мочевины > креатинин в плазме > креатинин в моче > клиренс креатинина = протеинурия (лечебное применение); удельный вес мочи > мочевины > креатинин в моче (лечебно-профилактическое применение). Метаболическими маркерами улучшения строения почек под влиянием мелатонина являются: СДГ в ПИК ЮН (лечебное применение); ЩФ = ЛДГ в ПИК КН (лечебно-профилактическое применение) [3, 8, 9, 11, 12].

3. Нефрозащитное действие ацетилцистеина у крыс с гентамициновой нефропатией при его лечебном применении проявляется в появлении неповрежденных ПИК КН (3%;  $p = 0,001$ ); увеличении активности СДГ в ПИК КН и ЮН (на 42–74%;  $p < 0,004$ ); снижении количества, заполненных детритом (на 63–66%;  $p < 0,004$ ), содержания в плазме мочевины и креатинина (на 43–58%;  $p = 0,001$ ). В условиях лечебно-профилактического применения нефрозащитные свойства ацетилцистеина ослабевают и проявляются в увеличении высоты эпителиоцитов ПИК КН (в 2,2 раза;  $p = 0,0007$ ); уменьшении внутреннего диаметра канальцев (на 35%;  $p = 0,0007$ ). Об улучшении строения почек и протекания в них процессов метаболизма под влиянием ацетилцистеина свидетельствуют позитивные сдвиги маркерных биохимических показателей нефротоксичности: креатинин > средние молекулы > мочевины в плазме > белок в моче (лечебное применение); мочевины в плазме (лечебно-профилактическое применение). Метаболическими маркерами улучшения строения почек под влиянием ацетилцистеина являются РНП в ПИК КН = СДГ в ПИК ЮН (лечебное применение); КФ в ПИК КН (лечебно-профилактическое применение) [4, 8, 9, 10].

4. Нефрозащитное действие комбинации мелатонина с ацетилцистеином у крыс с гентамициновой нефропатией при ее лечебном применении проявляется в появлении неповрежденных ПИК КН (7%;  $p = 0,001$ ); увеличении высоты выстилающих канальцы эпителиоцитов (на 62%;  $p = 0,004$ ); активности СДГ в

ПИК КН и ЮН (на 47–84%;  $p < 0,004$ ); снижении процента сильно поврежденных (на 38%;  $p = 0,005$ ) и погибших (70%;  $p = 0,005$ ) ПИК КН; количества канальцев, заполненных детритом (на 49–59%;  $p < 0,005$ ); содержания в плазме мочевины и креатинина (на 49–52%;  $p = 0,001$ ). В условиях лечебно-профилактического применения нефрозащитные свойства комбинации усиливаются и проявляются в появлении неповрежденных ПИК КН (8%;  $p = 0,001$ ); увеличении количества умеренно поврежденных канальцев (в 4 раза;  $p = 0,001$ ), высоты их эпителиоцитов (в 2 раза;  $p = 0,0007$ ), активности ЩФ в ПИК КН (в 2 раза;  $p = 0,0046$ ), содержания в моче мочевины (на 69%;  $p = 0,001$ ); уменьшении количества сильно поврежденных (на 44%;  $p = 0,001$ ) и погибших (на 77%;  $p = 0,002$ ) ПИК КН, их внутреннего диаметра (на 47%;  $p = 0,0007$ ), числа канальцев, заполненных детритом (на 76–80%;  $p < 0,001$ ), содержания РНП (на 27%;  $p = 0,003$ ), суточного диуреза (на 59%;  $p = 0,002$ ) и уровня мочевины в плазме (55%;  $p = 0,002$ ). Об улучшении строения почек и протекания в них процессов метаболизма под влиянием комбинации мелатонина с ацетилцистеином свидетельствуют позитивные сдвиги маркерных биохимических показателей нефротоксичности: средние молекулы > креатинин > мочевины в плазме > мочевины = креатинин = белок в моче (лечебное применение); креатинин в плазме = суточный диурез (лечебно-профилактическое). Метаболическими маркерами улучшения строения почек под влиянием комбинации мелатонина с ацетилцистеином являются активности ЩФ в ПИК ЮН > КН (лечебное применение); КФ = ЛДГ = СДГ в ПИК КН = ЛДГ в ПИК ЮН (лечебно-профилактическое) [8, 13, 14, 15].

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

Выявленные критерии (судя по выраженности нарушений клиничко-биохимических показателей плазмы и мочи) характера и степени выраженности аминогликозидной нефропатии могут быть использованы в практическом здравоохранении как прогностические показатели эффективности проводимой фармакотерапии. Мелатонин и ацетилцистеин (отдельно и особенно в комбинации) являются потенциальными лекарственными средствами профилактики и лечения поражений почек аминогликозидными антибиотиками (Приложение А: копии актов о внедрении результатов научных исследований в учебный процесс; Приложение Б: копии уведомлений о положительных результатах предварительных экспертиз по заявкам на выдачу 2 патентов на изобретения).

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

### Статьи в научных журналах

1. Борисенок, О.А. Ацетилцистеин: настоящее и взгляд в будущее / О.А. Борисенок, К.М. Бушма // Медицинские новости. – 2009. – №13. – С. 8–11.
2. Борисенок, О.А. Биологическая роль мелатонина и клинически важные эффекты его комбинации с ксенобиотиками / О.А. Борисенок, К.М. Бушма // Медицинские новости. – 2011. – №1. – С. 26–30.
3. Лечебное действие мелатонина при гентамициновой нефропатии у крыс / О.А. Борисенок, М.И. Бушма, О.В. Барабан, С.М. Зиматкин // Токсикологический вестник. – 2011. – № 4. – С. 57–59.
4. Лечебное действие ацетилцистеина при гентамициновой нефропатии у крыс / О.А. Борисенок, М.И. Бушма, О.В. Барабан, С.М. Зиматкин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 3. – С. 10–13.
5. Структурно-функциональные взаимосвязи в почках крыс с гентамициновой нефропатией / О.А. Борисенок, С.М. Зиматкин, Т.В. Бушма, О.В. Барабан, М.И. Бушма // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 2. – С. 27–29.
6. Взаимосвязи между нарушениями строения, метаболизма и функции почек крыс с интоксикацией гентамицином. Часть 1. Структурно-метаболические взаимосвязи / О.А. Борисенок, С.М. Зиматкин, Т.В. Бушма, О.В. Барабан, М.И. Бушма // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 4. – С. 66–69.
7. Взаимосвязи между нарушениями строения, метаболизма и функции почек крыс с интоксикацией гентамицином. Часть 2. Функционально-метаболические взаимосвязи / О.А. Борисенок, С.М. Зиматкин, Т.В. Бушма, О.В. Барабан, М.И. Бушма // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – № 1. – С. 49–51.

### Статьи в сборниках и материалах конференций

8. Борисенок, О.А. Действие мелатонина и ацетилцистеина на функцию почек у крыс с гентамициновой нефропатией / О.А. Борисенок // Актуальные теоретические и прикладные аспекты патофизиологии: материалы республиканской конференции с международным участием, Гродно, 14 мая 2010 г. / ГрГМУ; редкол.: Н.Е. Максимович [и др.]. – Гродно, 2010. – С. 265–271.
9. Сравнительный анализ лечебного действия мелатонина и ацетилцистеина при гентамициновой нефропатии у крыс / О.А. Борисенок [и др.] // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой

научной конференции, Гродно, 22 декабря 2010 г. / ГрГМУ; редкол.: В.М. Шейбак [и др.]. – Гродно, 2010. – С. 60–62.

10. Борисенок, О.А. Лечебно-профилактическое действие ацетилцистеина при поражении почек крыс гентамицином / О.А. Борисенок // Актуальные научные достижения – 2012: материалы VIII международной научно-практической конференции, Прага, 27 июня – 05 июля 2012 г. / Прага: «Образование и Наука»; под ред. З. Церняка. – Прага, 2012. – С. 27–30.

11. Борисенок, О.А. Лечебно-профилактическое действие мелатонина при поражении почек крыс гентамицином / О.А. Борисенок // Актуальные научные достижения – 2012: материалы VIII международной научно-практической конференции, Прага, 27 июня – 05 июля 2012 г. / Прага: «Образование и Наука»; под ред. З. Церняка. – Прага, 2012. – С. 30–32.

12. Корреляционный анализ нефрозащитных свойств мелатонина у крыс с повреждением проксимальных извитых канальцев корковых нефронов гентамицином / О.А. Борисенок, М.И. Бушма, С.М. Зиматкин, О.В. Барабан, Т.В. Бушма // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, Гродно, 22 января 2013 г.: в 2 ч. / ГрГМУ; редкол.: В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2013. – Ч. 1. – С. 70–72.

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

13. Борисенок, О.А. Нефрозащитное действие комбинации мелатонина с ацетилцистеином при гентамициновой нефропатии у крыс / О.А. Борисенок // Актуальные проблемы современной медицины: сборник тезисов докладов 67-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, Минск, 17 – 19 апреля 2013 г. / БГМУ; под ред. О.К. Кулаги, Е.В. Барковского. – Минск, 2013. – С. 87 – 88.

14. Barysenak, V. Correction by melatonin combination with acetylcysteine structural and functional disturbances in kidneys of the rats with gentamicin-induced nephropathy / V. Barysenak // 9th Warsaw international medical congress for young scientists: abstract book, Warsaw, 9 – 12 may 2013 / Warsaw Medical University. – Warsaw, 2013. – P. S325–S326.

15. Barysenak, V. Disturbances of metabolism in nephrons and functions of kidneys in rats with gentamicin-induced nephropathy and their correction by melatonin with acetylcysteine / V. Barysenak // 21st International Student Scientific Conference in Gdansk: abstract book, Gdansk, 23 – 25 may 2013 / Gdansk Medical University. – Gdansk, 2013. – P. 20.

## РЭЗІЮМЭ

Барысёнак Вольга Аляксандраўна

### Нефраахоўнае дзеянне мелатаніну і ацэтылцыстэіну пры гентаміцынавай нефрапатыі ў пацукоў

**Ключавыя словы:** мелатанін, ацэтылцыстэін, гентаміцынавая нефрапатыя, пацукі.

**Мэта працы** – высветліць нефраахоўнае дзеянне мелатаніну і ацэтылцыстэіну (асобна і ў камбінацыі) пры гентаміцынавай нефрапатыі ў пацукоў.

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

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** выкліканая гентаміцынам дэструкцыя праксімальных звільстых канальцаў (ПЗК) коркавых нефронаў (КН) і парушэнне ў іх метабалізму цесна ўзаемазвязаны з пагаршэннем біяхімічных паказчыкаў нефратаксічнасці, а цяжар марфалагічных праяў – з парушэннем метабалізму ў нефронах.

Мелатанін аказвае нефраахоўнае дзеянне: з'яўляюцца непашкоджаныя ПЗК КН; павялічваецца вышыня эпітэліяцытаў; зніжаецца колькасць ПЗК КН і юкстамедулярных нефронаў (ЮН), прамых канальцаў КН і ЮН, запоўненых дэтрытам, утрыманне мачавіны ў плазме.

Нефраахоўнае дзеянне ацэтылцыстэіну больш выяўлена і праяўляецца ў з'яўленні непашкоджаных ПЗК КН, павелічэнні вышыні эпітэліяцытаў; актыўнасці сукцынатдэгідрагеназы. Зніжаецца ўнутраны дыяметр, адсотак ПЗК КН і ЮН, прамых канальцаў КН і ЮН, запоўненых дэтрытам; утрыманне мачавіны і крэатыніну ў плазме.

Пры іх камбінаваным ужыванні дзеянне ўзмацняецца.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** мелатанін і ацэтылцыстэін з'яўляюцца патэнцыяльнымі лекавымі сродкамі прафілактыкі і лячэння паражэнняў нырак амінагліказіднымі антыбіётыкамі (акты аб укараненні вынікаў навуковых даследаванняў у навучальны працэс; апавяшчэння пра станоўчы вынік папярэдняй экспертызы па заяўках на выдачу патэнтаў на вынаходніцтвы).

**Галіна выкарыстання:** медыцына, ветэрынарыя.

## РЕЗЮМЕ

Борисенок Ольга Александровна

### **Нефрозащитное действие мелатонина и ацетилцистеина при гентамициновой нефропатии у крыс**

**Ключевые слова:** мелатонин, ацетилцистеин, гентамициновая нефропатия, крысы.

**Цель работы** – установить нефрозащитное действие мелатонина и ацетилцистеина (отдельно и в комбинации) при гентамициновой нефропатии у крыс.

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

**Полученные результаты и их новизна:** Вызываемая гентамицином деструкция проксимальных извитых канальцев (ПИК) корковых нефронов (КН) и нарушение в них метаболизма тесно взаимосвязаны с ухудшением биохимических показателей нефротоксичности, а тяжесть морфологических проявлений – с нарушением метаболизма в нефронах.

Мелатонин оказывает нефрозащитное действие: появляются неповрежденные ПИК КН; увеличивается высота эпителиоцитов; снижается количество ПИК КН и юкстамедуллярных нефронов (ЮН), прямых канальцев КН и ЮН, заполненных детритом, содержание мочевины в плазме.

Нефрозащитное действие ацетилцистеина более выражено и проявляется в появлении неповрежденных ПИК КН, увеличении высоты эпителиоцитов; активности сукцинатдегидрогеназы. Уменьшается внутренний диаметр, процент ПИК КН и ЮН, прямых канальцев КН и ЮН, заполненных детритом; содержание мочевины и креатинина в плазме.

При их комбинированном применении действие усиливается.

**Рекомендации по использованию:** мелатонин и ацетилцистеин являются потенциальными лекарственными средствами профилактики и лечения поражений почек аминогликозидными антибиотиками (акты о внедрении результатов научных исследований в учебный процесс; уведомления о положительном результате предварительной экспертизы по заявкам на выдачу патентов на изобретения).

**Область применения:** медицина, ветеринария.

## SUMMARY

Barysenak Volha Aleksandrovna

### **Nephroprotective action of melatonin and acetylcysteine in rats with gentamicin-induced nephropathy**

**Key words:** melatonin, acetylcysteine, gentamicin-induced nephropathy, rats.

**Aim of research** – to establish nephroprotective action of melatonin and acetylcysteine (separately and in combination) in the rats with gentamicin-induced nephropathy.

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

**Obtained results and their novelty:** gentamycin-caused destruction of proximal convoluted tubules (PCT) of cortical nephrons (CN) and disturbances of metabolism in them interrelates closely with deterioration of biochemical indicators of nephrotoxicity, while the severity of morphological manifestations is associated with disturbances of metabolism in the nephrons.

Melatonin has nephroprotective action: intact PCT of CN appear; the epitheliocyte height increases; the quantity of PCT CN and juxtamedullary nephrons (JN), straight tubules of CN and JN, filled with detritus, content of urea in plasma decrease.

Nephroprotective action of acetylcysteine is more expressed and manifests in appearance of intact PCT of CN, increase in the epitheliocytes heights, activity of succinate dehydrogenase. The internal diameter and percent of PCT CN and JN, straight tubules of CN and JN, filled with detritus; the content of urea and creatinine in plasma decreases.

This action amplifies at their combined application.

**Application recommendations:** melatonin and acetylcysteine are potential medicines to prevent and treat aminoglycoside-induced nephropathy (acts on implementation of research results in educational process; notification about the positive result of the preliminary examination according to applications for invention patent).

**Area of application:** medicine, veterinary science.