

НЕФРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТАУРИНА ПРИ РАБДОМИОЛИТИЧЕСКОМ ОСТРОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК

© 2016 г. И.И. Заморский, В.М. Драчук, А.М. Горошко

Буковинский государственный медицинский университет, 58002, Черновцы, Театральная пл., 2, Украина

E-mail: zamorskii@mail.ru

Поступила в редакцию 21.06.16 г.

В эксперименте изучено влияние таурина на функциональное состояние почек и прооксидантно-антиоксидантный баланс в почках и крови крыс в условиях экспериментального рабдомиолиза. Установлено, что таурин в дозе 100 мг/кг массы тела животных улучшает функциональное состояние почек, нормализует баланс прооксидантно-антиоксидантных показателей, уменьшая интенсивность перекисного окисления липидов и белков, увеличивая активность каталазы и глутатионпероксидазы.

Ключевые слова: рабдомиолиз, острое повреждение почек, таурин, нефропротекторное действие.

Рабдомиолиз – это разрушение скелетных мышц, сопровождающееся острым повреждением почек (ОПП), составляющим от 10 до 40% всех случаев острой почечной недостаточности. Раннее выявление и своевременная коррекция рабдомиолиза имеет решающее значение для прогноза при этом угрожающем для жизни заболевании [1,2]. Вследствие травмы мышц массивное количество миоглобина связывается с белком гаптоглобином и фильтруется через клубочки почек. Избыток миоглобина вызывает закупорку почечных канальцев, проявляя, таким образом, прямую нефротоксичность и внутрипочечную вазоконстрикцию и, как следствие, ОПП [3,4].

Так как одним из патофизиологических механизмов развития рабдомиолиз-индуцированного ОПП является оксидативный стресс, наше внимание привлек таурин – аминокислота, присутствующая в цитозоле клеток многих органов млекопитающих. В организме таурин синтезируется из цистеина с участием декарбоксилазы цистеинсульфониловой кислоты [5,6]. Таурин обладает антиоксидантным, осморегуляторным, мембранопротекторным, антиагрегантным эффектами и нейромедиаторной активностью. Таурин подавляет генерацию свободных радикалов и восстанавливает запас природных антиоксидантов. Также установлено, что его протекторное действие при оксидативном стрессе может реализоваться в прямой детоксикации гипохлорной кислоты, в результате взаимодей-

ствия с которой образуется менее токсичный продукт – таурин-хлорамин [7].

Целью работы было изучение влияния таурина на функциональное состояние почек и прооксидантно-антиоксидантный баланс в почках и плазме крови в условиях экспериментального рабдомиолитического ОПП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на белых беспородных половозрелых крысах-самцах массой 120–180 г, которые находились в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Животные были разделены на три группы ($n = 7$): первая группа – контрольная, вторая группа – животные с рабдомиолитическим ОПП, третья группа – животные, которым вводили таурин при ОПП. Рабдомиолитическое повреждение почек воспроизводили путем введения крысам внутримышечно 50% раствора глицерина в дозе 10 мл/кг [4]. Таурин (Sigma-Aldrich, США) вводили в дозе 100 мг/кг однократно внутрибрюшинно через 40 мин после моделирования ОПП. Через 24 ч после моделирования ОПП осуществляли забор крови и тканей после декапитации животных под легким эфирным наркозом.

Протекторное действие таурина оценивали по показателям функционального состояния почек, состоянию липидной и белковой пероксидации и активности ферментов антиоксидантной защиты.

В корковом веществе почек и в эритроцитах определяли содержание малонового диальдеги-

Сокращение: ОПП – острое повреждение почек.

Таблица 1. Показатели функционального состояния почек крыс при рабдомиолитическом остром повреждении почек и применении таурина ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	ОПП	ОПП + таурин
Диурез, мл	4,33 ± 0,16	2,34 ± 0,10 $p_1 \leq 0,01$	3,21 ± 0,11 $p_2 \leq 0,001$
Концентрация креатинина в плазме крови, мкмоль/л	87,99 ± 4,09	145,48 ± 1,94 $p_1 \leq 0,001$	72,15 ± 1,64 $p_2 \leq 0,001$
Скорость клубочковой фильтрации, мкл/мин	421,10 ± 36,52	165,30 ± 6,05 $p_1 \leq 0,001$	281,18 ± 11,64 $p_2 \leq 0,001$
Концентрация белка в моче, г/л	0,013 ± 0,001	0,039 ± 0,004 $p_1 \leq 0,001$	0,016 ± 0,001 $p_2 \leq 0,001$
Экскреция белка с мочой, мг/2 ч	0,057 ± 0,010	0,092 ± 0,010 $p_1 \leq 0,05$	0,050 ± 0,010 $p_2 \leq 0,05$

Примечание. p_1 – Показатель достоверности по сравнению с данными контроля, p_2 – показатель достоверности по сравнению с данными при ОПП.

да по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой [8]. Состояние антиоксидантной системы оценивали по активности в плазме крови и ткани почек каталазы, глутатионпероксидазы, а также по содержанию церулоплазмينا в плазме крови и соединений с SH-группами. Активность каталазы определяли по реакции с молибдатом аммония [9], глутатионпероксидазы – по количеству восстановленного глутатиона, который определяли спектрофотометрически [2]. Содержание соединений с SH-группами оценивали по реакции с реактивом Елмана [10]. Для определения церулоплазмينا использовали реакцию окисления фенилендиамина с участием церулоплазмينا и дальнейшее определение величины оптической плотности [11]. Содержание продуктов окислительной модификации белков определяли в ткани почек по реакции с 2,4-динитрофенилгидразином с образованием гидразонов, имеющих характерный спектр поглощения [12].

Функциональное состояние почек оценивали по показателям диуреза, креатинина в плазме крови, экскреции белка с мочой. Концентрацию креатинина в плазме крови определяли по методу Поппера в модификации Мерзона [13], содержание белка в моче – по реакции с сульфосалициловой кислотой [14]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Оценку различий между выборками проводили с использованием параметрического t -критерия Стьюдента (при нормальном распределении переменных) и непараметрического U -критерия Манна–Уитни (в случае отсутствия согласия данных с нормальным распределением). Кри-

тический уровень значимости был принят за $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Внутримышечное введение глицерола привело к развитию рабдомиолитической ОПП со значительным угнетением функции почек (табл. 1): диурез снизился в 1,9 раза, что привело к уменьшению скорости клубочковой фильтрации более чем в 2,5 раза. Концентрация креатинина в плазме крови увеличилась в 1,7 раза, при этом концентрация белка увеличилась практически в три раза по сравнению с показателями контрольной группы ($p \leq 0,01$).

Применение таурина оказало позитивное влияние на функциональное состояние почек в условиях развития рабдомиолитической ОПП. Согласно полученным данным, наблюдалось повышение диуреза в 1,4 раза у леченых животных по сравнению с животными с ОПП, хотя и оставалось низким по сравнению с показателями контрольной группы, при этом скорость клубочковой фильтрации почек выросла в 1,7 раза. По сравнению с группой нелеченых животных уменьшились показатели содержания белка в моче в 2,4 раза и соответственно экскреция белка в 1,8 раза. Таким образом, по результатам эксперимента таурин проявляет заметную нефропротекторную активность в условиях ОПП, что подтверждается улучшением функционального состояния почек.

Одним из ключевых механизмов развития ОПН является развитие оксидативного стресса, что проявляется через активацию процессов перекисного окисления липидов и белков и угнетением активности антиоксидантной защиты.

Таблица 2. Показатели прооксидантно-антиоксидантного равновесия в ткани почек и крови крыс при остром повреждении почек на фоне введения таурина ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	ОПП	ОПП + таурин, 100 мг/кг
Содержание малонового диальдегида в ткани почек, мкмоль/мг белка	53,29 ± 0,88	82,96 ± 2,48 $p_1 \leq 0,001$	64,05 ± 2,24 $p_2 \leq 0,001$
Содержание малонового диальдегида в эритроцитах крови, мкмоль/л	15,43 ± 0,45	23,30 ± 0,48 $p_1 \leq 0,001$	17,36 ± 0,45 $p_2 \leq 0,001$
Содержание продуктов окислительной модификации белков в ткани почек, ммоль/г	15,17 ± 0,22	24,20 ± 0,48 $p_1 \leq 0,001$	19,93 ± 0,47 $p_2 \leq 0,001$
Содержание продуктов окислительной модификации белков в плазме крови, ммоль/мл	0,94 ± 0,01	1,16 ± 0,02 $p_1 \leq 0,01$	0,89 ± 0,03 $p_2 \leq 0,001$
Активность каталазы в ткани почек, мкмоль/(мин·мг белка)	6,02 ± 0,09	7,14 ± 0,11 $p_1 \leq 0,01$	5,79 ± 0,40 $p_2 \leq 0,05$
Активность глутатионпероксидазы в ткани почек, мкмоль/(мин·мг белка)	292,45 ± 2,92	177,78 ± 5,39 $p_1 \leq 0,001$	241,27 ± 18,81 $p_2 \leq 0,05$
Активность глутатионпероксидазы в плазме крови, мкмоль/(мин·л)	141,48 ± 1,54	97,63 ± 2,12 $p_1 \leq 0,001$	116,39 ± 5,04 $p_2 \leq 0,05$
Содержание церулоплазмينا в плазме крови, мг/л	147,88 ± 9,06	98,06 ± 2,56 $p_1 \leq 0,01$	124,88 ± 5,26 $p_2 \leq 0,01$
Содержание SH-групп в плазме крови, мкМ/мл	3,23 ± 0,08	2,19 ± 0,12 $p_1 \leq 0,001$	2,62 ± 0,06 $p_2 \leq 0,05$

Примечание. p_1 – Показатель достоверности по сравнению с данными контроля, p_2 – показатель достоверности по сравнению с данными при ОПП.

В группе животных с нелеченой патологией содержание малонового диальдегида увеличилось практически в 1,5 раза как в ткани почек, так и в эритроцитах, что сопровождалось снижением активности глутатионпероксидазы в 1,6 раза, каталазы – в 1,2 раза ($p \leq 0,05$) (табл. 2).

После однократного введения таурина интенсивность процесса окисления липидов в ткани почек и крови животных уменьшалась, на что указывают результаты эксперимента: содержание малонового диальдегида снизилось как в эритроцитах, так и в ткани почек в 1,3 раза. При этом активность каталазы уменьшилась в ткани почек по сравнению с контролем в 1,2 раза, активность глутатионпероксидазы как в ткани почек, так и в плазме крови увеличивалась соответственно в 1,4 и 1,2 раза. Содержание соединений с SH-группами в плазме крови увеличилось также практически в 1,2 раза, при этом содержание церулоплазмينا в плазме крови – в 1,3 раза. Восстановление под воздействием таурина активности антиоксидантной системы обусловлено, возможно, способностью этого препарата восстанавливать функции митохондриальных мембран [5], что способствует усилению образования АТФ, не-

обходимой для биосинтеза структурных и ферментных белков.

Получение данные о нефропротекторном и антиоксидантном действие таурина при рабдомиолизе открывают новые перспективы для дальнейшего понимания патогенеза рабдомиолиз-индуцированного ОПП и разработки новых направлений фармакокоррекции этой тяжелой патологии.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенных исследований показывают, что применение таурина оказывает нефропротекторное действие при развитии рабдомиолитического ОПП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. М. Ермоленко и А. Ю. Николаев, *Острая почечная недостаточность. Руководство* (Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2010).
2. F.Y. Khan, *Neth. J. Med.* **67**, 272 (2009).
3. I. I. Zamorskii and T. S. Shchudrova, *Biophysics* **59** (5), 834 (2014).
4. I. I. Zamorskii and V. G. Zeleniuk, *Biophysics* **59** (5), 837 (2014).

5. F. Lallemand and P. De Witte, *Amino Acids* **26**, 111 (2004).
6. F. Li, I. G. Obrosova, and O. Abatar, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metabol.* **288**, 29 (2005).
7. C. Puerta, F. J. Arrieta, and J. I. Balsa, *Nutr. Hosp.* **25**, 910 (2010).
8. Л. Д. Стальная и Т. Г. Гаришвили, в кн. *Современные методы в биохимии* (Медицина, М., 1977), сс. 66–68.
9. М. А. Королюк, Л. И. Иванова и И. Г. Майорова, *Лаб. дело*, № 1, 16 (1988).
10. І. Ф. Мешишен и Н. П. Григор'єва, *Бук. мед. вісн.* **6** (2), 190 (2002).
11. В. Г. Колб и В.С. Камышников, *Справочник по клинической химии* (Минск, 1982).
12. І. Ф. Мешишен, *Бук. мед. вісн.* **2** (1), 156 (1998).
13. А. К. Мерзон, О. Т. Титаренко и др., *Лаб. дело*, № 7, 416 (1970).
14. А. И. Михеева и И. А. Богодарова, *Лаб. дело*, № 7, 441 (1969).

Nephroprotective Effects of Taurine in Acute Kidney Injury due to Rhabdomyolysis

I.I. Zamorskii, V.M. Drachuk, and O.M. Goroshko

Bukovinian State Medical University, Teatral'naya pl. 2, Chernivtsi, 58002 Ukraine

In an experiment we studied the effect of taurine on renal function and prooxidant-antioxidant balance in kidneys and blood of rats under experimental rhabdomyolysis. It was found that taurine at a dose of 100 mg/kg of animal body weight improves renal function, normalizes prooxidant-antioxidant balance indicators, reducing the intensity of lipid and protein peroxidation, increasing catalase and glutathione peroxidase activities.

Key words: rhabdomyolysis, acute kidney injury, taurine, nephroprotective action