

## РЕДОКС-СТАН ТКАНИН НИРОК ЩУРІВ ЗА ВВЕДЕННЯ КЛАСТЕРНИХ СПОЛУК РЕНІЮ З АДАМАНТИЛЬНИМИ ЛІГАНДАМИ У МОДЕЛІ ТОКСИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

С. Семенов<sup>1</sup>, С. Бабій<sup>1</sup>, Є. Плахотний<sup>1</sup>, Н. Штеменко<sup>2</sup>,  
О. Величко<sup>3</sup>, О. Штеменко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара  
просп. Гагаріна, 72, Дніпропетровськ 49000, Україна

<sup>2</sup>Інститут біохімії імені О.В. Палладіна НАН України  
вул. Леонтовича, 9, Київ 01601, Україна

<sup>3</sup>Український державний хіміко-технологічний університет  
просп. Гагаріна, 8, Дніпропетровськ 49005, Україна  
e-mail: semenovsergey@ukr.net

Досліджено вплив кластерних сполук Ренію адамантильними лігандами (з біс-диметилсульфоксидо-цис-тетрахлоро-ди- $\mu$ -адамантилдикарбоксилатодиреній(III) –  $\text{Re}_2(\text{HOOC}C_{10}H_{14}\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$  і біс-диметилсульфоксидо-цис-тетрахлоро-ди- $\mu$ -аміноадамантанатодиреній(III) –  $\text{Re}_2((\text{NH}_3C_{10}H_{14}\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMSO})\text{Cl}_2$ ) на редокс-стан тканини нирок щурів у моделі токсичної нефропатії. Показано, що введення сполук Ренію знижувало інтенсивність перекисного окиснення ліпідів і вміст відновлених тіолів, унаслідок чого відбувалося підвищення тіол-дисульфідного коефіцієнта, концентрації низькомолекулярних тіолів і здебільшого активація ферментативної системи глутатіонового захисту (глутатіонредуктази, глутатіон-S-трансферази і глутатіонпероксидази). Кластерна сполука, що містила карбоксильну групу як замісника в адамантильному структурному радикалі, була найбільш ефективною у регуляції вищезазначених процесів, що може бути основою для спрямованого синтезу кластерних сполук Ренію як медичних препаратів із нефропротекторною дією.

*Ключові слова:* нирки, наноліпосоми, нефропатія, кластерна сполука Ренію, перекисне окиснення ліпідів, глутатіонова система захисту.

У наших попередніх дослідженнях було показано, що кластерні сполуки Ренію з алкільними лігандами нормалізують редокс-стан тканини печінки щурів у моделі пухлинного росту [2].

Була показана і гепатопротекторна властивість кластерних сполук Ренію з адамантильними лігандами [4]. У цих та інших роботах було зроблено висновок про те, що провідна роль в антиоксидантних властивостях кластерних сполук Ренію належить кластерному фрагменту Реній-Реній. Цей фрагмент містить унікальний почверний зв'язок і виконує роль пастки для радикалів. Також підкреслювався значний внесок структурного органічного радикала в загальні антиоксидантні властивості цих сполук [12]. Ми припустили, що кластерні сполуки Ренію з адамантильними лігандами будуть проявляти нефропротекторні властивості. Для цього ми застосували модель хімічної або токсичної нефропатії за введення щурам чотирихлористого вуглецю [3]. У роботі досліджували дві сполуки Ренію, що відрізняються між собою наявністю замісника (аміно- або карбоксильної групи) в адамантильних лігандах. Поряд із параметрами перекисного окиснення ліпідів визначали концентрацію тіол-вмісних сполук і активність глутатіон-

залежних ферментів – біохімічні характеристики тканин нирок, що відіграють особливо важливу роль у підтриманні їхнього редокс-стану.

Отже, метою роботи було визначити параметри редокс-стану тканин нирок щурів у моделі токсичної нефропатії за введення кластерних сполук Ренію, що мають відмінності у замісниках адамантильних радикалів.

#### Матеріали та методи

Досліджували вплив таких кластерних сполук Ренію: біс-диметилсульфоксидо-цис-тетрахлоро-ди- $\mu$ -адамантилдикарбоксилатодиреній(III)– $\text{Re}_2(\text{HOOC C}_{10}\text{H}_{14}\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$  – **I**; і біс-диметилсульфоксидо-цис-тетрахлоро-ди- $\mu$ -аміноадамантанатодиреній(III) –  $\text{Re}_2((\text{NH}_3\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMSO})\text{Cl}_2$  – **II**, синтезовані в УДХТУ [19]. Використовували наноліпосомні форми комплексів **I** і **II** [22].

Експеримент проводили на щурах лінії Вістар ( $n=35$ ) вагою 110–150 г, яких утримували в стандартних умовах віварію. Введення комплексів **I** і **II** проводили упродовж 21 доби з інтервалом в одну добу (9 введень) внутрішньочеревинно, у кількості 7  $\mu\text{M}$  сполуки Ренію на 1 кг ваги тварини. В останню добу експерименту ініціювали токсичну нефропатію шляхом введення 50% розчину тетрахлорметану (ТХМ,  $\text{CCl}_4$ ) в оливковій олії у дозі 5 мл/кг. Тварин декапітували через 24 год після введення ТХМ.

Тварини були поділені на 5 груп по 7 тварин у кожній: контрольна група – інтактні тварини;  $\text{CCl}_4$  – тварини, яким ввели розчин ТХМ;  $\text{CCl}_4+\text{I}$  – тварини, яким вводили ТХМ і **I**;  $\text{CCl}_4+\text{II}$  – тварини, яким вводили ТХМ і **II**.

Дослідження проведено відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних і наукових цілей (Страсбург, 1986). Евтаназію тварин здійснювали шляхом декапітації під етерним наркозом. Після цього у тварин видаляли обидві нирки, які промивали від залишків крові охолодженим фізіологічним розчином. У фосфатному буфері (рН 7,4) готували 10% гомогенати нирок [25]. Як досліджувані параметри визначали концентрацію ТБК-активних продуктів, відновленого глутатіону  $\text{C}_{\text{GSH}}$  [13], сульфгідрильних (SH-) та дисульфідних (SS-) груп з використанням колориметричного методу, що заснований на реакції з 5,5'-дитіобіс(2-нітробензойною) кислотою [10]. Тіол-дисульфідний коефіцієнт (ТДК) визначали як співвідношення кількості відновлених SH-груп до кількості –S-S- зв'язків [8]. Активність глутатіон-S-трансферази (ГСТ), глутатіонпероксидази (ГП) і глутатіонредуктази (ГР) визначали за [13].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми *SPSS v13*. Оцінку взаємозв'язків між біохімічними показниками у гомогенатах тканин проводили з використанням кореляційного аналізу за критерієм Спірмена ( $r_s$ ) з оцінкою ймовірності отримати результати на рівні значимості не менше 95 відсотків ( $P<0,05$ ). Результати при  $p<0,05$  вважалися надійними [9].

#### Результати і їхнє обговорення

За введення ТХМ відбувається збільшення концентрації ТБК-активних продуктів у тканині нирок більш ніж вдвічі порівняно з контролем (рис. 1).

Концентрація ТБК-активних продуктів (малонового діальдегіду) є загальноприйнятним маркером оксидативного стресу, і її збільшення вказує на інтенсифікацію процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в нирках. Така дія ТХМ є вивченим процесом, в основі якого лежить утворення і накопичення у ниркових клітинах трихлорметилпероксильного радикала ( $\text{Cl}_3\text{COO}\cdot$ ) і гідроген пероксиду ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) [23]. За введення кластерних сполук Ренію рівень ПОЛ зменшувався в середньому у 2–3 рази, порівняно з групою з  $\text{CCl}_4$ . Слід відзначити, що сполука **I** з аміногрупою була більш ефективним інгібітором інтенсивності ПОЛ.

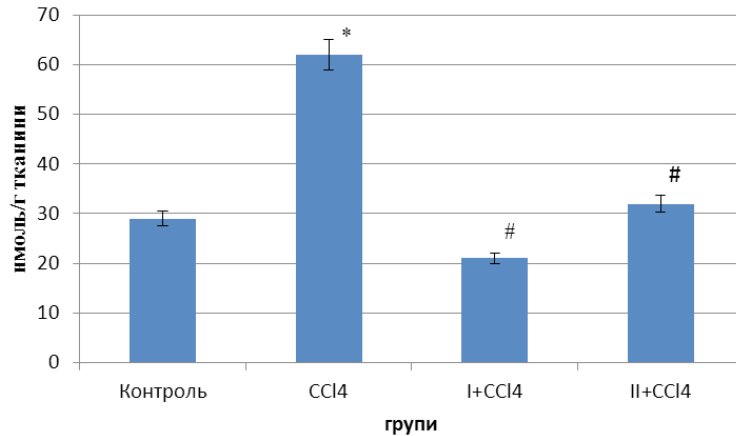


Рис. 1. Концентрація ТБК-активних продуктів у нирках, нмоль/г тканини: \*  $P < 0,05$  щодо контрольної групи, #  $P < 0,05$  щодо групи  $CCl_4$ .

Не менш значущим наслідком оксидативного стресу, окрім ПОЛ, є окисне ушкодження білкових молекул [21]. Так, введення токсиканта викликало зниження вмісту відновлених тіолів у нирках дослідних тварин у 3,7 разу порівняно з контрольною групою (табл. 1).

Таблиця 1

## Концентрація тіолів і співвідношення S-H/S-S у нирках шурів

Групи	S-H групи, мкмоль на г білка	S-S групи, мкмоль на г білка	ТДК
Контроль	26,55±1,70	16,55±0,62	1,60±0,19
CCl <sub>4</sub>	7,20±1,11*	26,27±1,02*	0,27±0,05*
I+CCl <sub>4</sub>	25,57±0,98**	12,28±1,01**	2,08±0,20*, **
II+CCl <sub>4</sub>	26,55±0,93**	9,82±1,72*,**	2,70±0,24*, **

**Примітка.** \* –  $P < 0,05$  щодо контрольної групи; \*\* –  $P < 0,05$  щодо групи  $CCl_4$ .

Введення сполук Ренію також знижувало інтенсивність окисної модифікації білків, на що вказує високий вміст у нирковому гомогенаті сполук зі сульфгідрильними групами. За введення сполук **I** і **II** концентрація тіолів практично відповідала контрольному значенню.

Було показано, що вільні радикали легко вступають у реакцію зі сульфгідрильними групами білків, знижуючи їх вміст у тканині [15]. Відновлюючі агенти, такі як тіоли, мають негативний відновний потенціал і є акцепторами для електронів [21]. Таким чином нейтралізуються шкідливі токсиканти, але внаслідок цього відбувається втрата тіолом атома Гідрогену з утворенням тійльного радикала (-RS<sup>•</sup>). В умовах нормального фізіологічного рН тійльний радикал є нестабільним і одразу утворює дисульфідний зв'язок [24].

У нашому дослідженні було встановлено, що концентрація дисульфідних груп у сполуках гомогенату нирок шурів за введення тетрахлорметану збільшувалась в 1,6 разу порівняно з контрольною групою. Введення дослідної сполуки **I** за умов тетрахлорметанової інтоксикації зберігало вміст дисульфідних груп на нормальному рівні, а за введення комплексу **II** навіть знижувало у 2,7 разу, порівняно з групою  $CCl_4$ , що разом із впливом на вміст тіольних груп може свідчити про значну антиоксидантну властивість ренієвих сполук. Збільшення кількості дисульфідних зв'язків є наслідком перекисної модифікації білків і сигналізує про їхню подальшу деградацію [1]. З іншого боку, частка внутрішньоклітинних білкових тіолів у загальному вмісті тіолових сполук становить лише 5% [11], а

утворення дисульфідних зв'язків не завжди пов'язане з оксидативним стресом [16]. Тому немає обернено пропорційної залежності між вмістом окиснених і відновлених тиолових груп.

З огляду на ці спостереження, можна підкреслити, що **I** і **II** комплекси Ренію односпрямовано впливають на значення тиол-дисульфідного коефіцієнта (ТДК), який віддзеркалює співвідношення між кількістю відновлених і окиснених тиолових груп [6].

Можна зробити висновок, що оскільки введення сполук Ренію **I** і **II** у формі наноліпосом збільшувало значення ТДК в гомогенаті нирок щурів у 7,7 і 10 разів, порівняно з групою  $CCl_4$  відповідно, то це може означати збільшення реакційної здатності тиолової захисної системи організму під впливом введених сполук.

Зниження тиолового статусу є типовим маркером оксидативного стресу. Порушення у тканинах гомеостазу тиолів пов'язане з різними патологічними станами, наприклад, при синдромі набутого імунodefіциту, діабеті, раку, різних інтоксикаціях [21]. З іншого боку, до розвитку оксидативного стресу призводять металоорганічні цитостатики, що спричиняють сублетальні порушення ДНК і активують апоптоз [20]. Характерним для цих станів є зниження рівня низькомолекулярних тиолів, таких як цистеїн і GSH.

На рис. 2 показано, що концентрація низькомолекулярних тиолів у гомогенаті нирок у групі з тетрахлорметановою інтоксикацією була знижена в 1,7 разу порівняно з контролем.

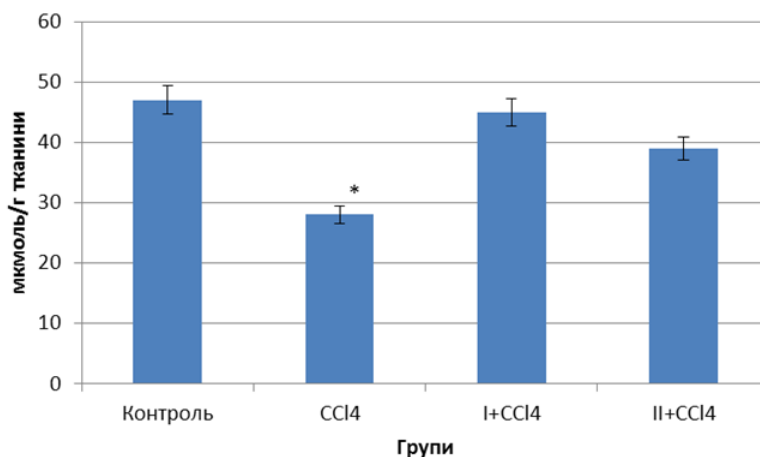


Рис. 2. Концентрація низькомолекулярних тиолів у нирках щурів у дослідних групах; \*  $P < 0,05$  щодо контрольної групи.

За умов введення дослідним щурам кластерних сполук Ренію вміст низькомолекулярних тиолів у тканинах нирок значно збільшувався. Цей ефект був вищим за введення сполуки **I**.

Відомо, що відновлений глутатіон (GSH) становить 95% від загального внутрішньоклітинного пулу низькомолекулярних тиолів [7] і стійко підтримує характерне для клітин відновлювальне середовище [17]. Дослідження концентрації GSH у гомогенаті нирок становить інтерес у зв'язку з тим, що він є основним компонентом антиоксидантної системи у нефроцитах, який швидко мобілізується при підвищенні вмісту пероксидів і відновлює їх у реакції, що супроводжується утворенням окисненого глутатіону (GSSG), який є токсичним для клітини [15]. Зниження його концентрації може бути наслідком гальмування швидкості синтетичних процесів, посиленого виведення у позаклітинний простір, зниження відновлення або посиленого зв'язування з вільними радикалами [15, 23].

GSH-залежна детоксикація реактивних часток здійснюється за допомогою двох механізмів: 1) прямого, або спонтанного зв'язування з вільними радикалами і 2) за допомогою ензиматичних реакцій [21]. Антиоксидантними ензимами, які використовують GSH як субстрат для нейтралізації реактивних часток, є глутатіон-S-трансфераза (GST) і глутатіонпероксидаза (ГП).

Родина ферментів GST каталізує детоксикацію електрофільних ксенобіотиків, перетворюючи їх на більш водорозчинні, тим самим полегшуючи їхню екскрецію з організму [14]. При введенні  $CCl_4$  активність цього ферменту в тканинах нирок щурів у наших експериментах знижувалася порівняно з контролем у 5,5 разу (табл. 2).

Таблиця 2

Активність глутатіон-залежних ферментів в гомогенаті нирок експериментальних тварин

Група	GST,	ГП,	ГР,
	ммоль/год на мг протеїну	мкмоль/год на мг протеїну	ммоль/год на мг протеїну
Контроль	6,07±0,42	1,14±0,05	2,17±0,14
$CCl_4$	1,10±0,05*	0,42±0,04*	1,17±0,11*
$CCl_4+I$	3,64±0,24***	2,58±0,33***	1,65±0,16**
$CCl_4+II$	2,20±0,13***	1,29±0,21**	1,31±0,17*

**Примітка.** \*  $P < 0,05$  щодо контрольної групи; \*\*  $P < 0,05$  щодо групи  $CCl_4$ .

За введення комплексів Ренію відмічалось збільшення активності ферменту в усіх дослідних групах, але в жодному з експериментів не досягало контрольного значення. У групі  $I+CCl_4$  цей показник був вищий у 3,3 разу, а в групі  $II+CCl_4$  – у 2 рази, порівняно з групою  $CCl_4$ .

Інший фермент проксимальних каналців нирок – глутатіонпероксидаза (ГП), який відновлює  $H_2O_2$  до води, а органічні гідропероксидази — до гідросполук і перериває ланцюгові реакції внутрішньоклітинної пероксидації та утворює з двох молекул GSH одну – GSSG [21]. Активність ГП в гомогенаті нирок при інтоксикації тетрахлометаном була у 2,7 разу нижчою ніж у контрольній групі. При введенні сполук Ренію  $I$  і  $II$  активність ГП збільшувалась в 6,1 і 3,0 рази, порівняно з групою  $CCl_4$ . Отже, ці сполуки підтримували високу активність ГП, що можливо лише за умови підтримання оптимального рівня внутрішньоклітинного GSH, який виконує роль не лише субстрату реакцій, але й фактора, необхідного для постійного відновлення розміщених у каталітичному центрі ферменту селенольних груп [14].

GST і ГП регулюють реакції, кінцевим продуктом яких є GSSG, що в подальшому може або виводитись із клітини, або відновлюватися за допомогою ГР [21]. Активність ГР у гомогенаті нирок щурів із тетрахлометановою інтоксикацією була знижена порівняно з її активністю в контрольній групі в 1,85 разу. У групах тварин, яким вводили кластерні сполуки Ренію, відмічалася трохи вища активність ГР, ніж у групі  $CCl_4$ . Найвище значення цього показника відмічалось у групі тварин, яким вводили  $I$ , що було тільки в 1,4 разу вище ніж у групі  $CCl_4$ . В обох групах активність ГР не досягала контрольного рівня.

ГП, ГР і GST є групою ферментів, що дезактивують внутрішньоклітинні вільні радикали [18]. Загальною властивістю даних ферментів є те, що всі вони беруть участь у метаболізмі GSH. Отже, відмічається залежність між зміною їхньої активності і зміною концентрації GSH у гомогенаті нирок щурів у дослідних групах [17].

Отже, введення сполук Ренію у моделі токсичної нефропатії здебільшого призводило до активації ферментів глутатіонового циклу нирок щурів. При цьому сполука  $I$  була більш ефективною.

За вільнорадикальної реакції, яка відбувається переважно у мембранах клітин, кластерний фрагмент Re-Re з почверним зв'язком працює як пастка для радикалів і приєднує

електрон на низькоенергетичну  $\delta$ -розпушуючу орбіталь з утворенням перехідного стану (радикала) з відносною стабільністю [5]. Саме ця реакція приєднання електрона до розпушуючої  $\delta$ -орбіталі обумовлює антиоксидантні властивості кластерних сполук Ренію. При цьому карбоксильна група у складі адамантильного структурного фрагмента як замісник із негативним індукційним ефектом може зміщувати електронну густину на себе і таким чином стабілізувати перехідний стан. Для аміногрупи, навпаки, цей внесок буде менший, оскільки аміногрупа має позитивний індукційний електронний ефект.

Отже, вперше досліджено вплив введення двох адамантильних похідних кластерних сполук Ренію, які відрізняються наявністю замісників у структурних адамантильних радикалах – карбоксильної групи (I) і аміно-групи (II), на окисно-відновний стан тканин нирок у моделі токсичної нефропатії. Введення обох сполук Ренію призводило до гальмування інтенсивності вільнорадикальних реакцій, що позначалося в першу чергу на зниженні інтенсивності процесу ПОЛ. При цьому сполука I з карбоксилатним замісником виявила більш інтенсивне гальмування ПОЛ. Отримані результати можуть бути корисними для подальшого спрямованого синтезу кластерних сполук Ренію, перспективних для медичної практики.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Алабовский В. В., Текунова Н. А., Маслов А. И. и др. Сопоставление среднемoleкулярных пептидов в плазме и сыворотке крови // Клиническая лабораторная диагностика. 2005. № 2. С. 21–22.
2. Бабій С. О. Зміни біохімічних маркерів функціонального стану нирок за введення кластерних сполук ренію і цисплатину: автореф. дис. ... канд. біол. наук: 03.00.04. Львів, 2014, 21 с.
3. Бабій С. О., Дьомшина О. О., Трушенко О. С., Штеменко Н. І. Вплив протипухлинної системи Реній-Платина на функціональний стан нирок щурів у моделі токсичної нефропатії // Вісн. пробл. біології і медицини. 2010. Т. 3. С. 94–101.
4. Івчук В. В., Полішко Т. Н., Голіченко О. А. Вплив протипухлинної системи Реній-Платина на біохімічний стан печінки // Укр. біох. журнал. 2011. Т. 83. № 3. С. 76–83.
5. Ковтун Г. А., Каменева Т. М., Беленков В. Н. и др. Катализ обрыва цепи окисления бензилового спирта биядерным кластером  $[\text{Re}_2(\text{O}_2\text{CCH}_3)_2 \text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$  // Доп. НАН України. 2005. № 12. С. 141–144.
6. Кленіна І. А., Горіла М. В., Полішко Т. М., Штеменко Н. І. Вплив кластерних сполук Ренію та протипухлинної системи Реній-Платина на білки плазми крові // Мед. хімія. 2011. Т. 11 № 3. С. 60–64.
7. Кленіна І. А., Горіла М. В., Штеменко Н. І. Вплив ліпосомальних форм сполук Ренію та цисплатину на тіол-дисульфідне співвідношення у крові щурів // Вісн. Дніпр. ун-ту. Сер. біол., екол. 2008. № 16. С. 65–68.
8. Кленіна І. О., Штеменко Н. І. Тіол-дисульфідна антиоксидантна система в умовах експериментального канцерогенезу при застосуванні Реній-Платина та її компонентів // Вісн. пробл. біології і медицини. 2010 Т. 2. С. 79–83.
9. Лакін Г. Ф. Биометрия: уч. пособ. М.: Высшая школа, 1990. 352 с.
10. Орехович В. Н. Современные методы в биохимии: уч. пособ. М.: Медицина, 1977. 392 с.
11. Соколовський В. В. Тіол-дисульфідне співвідношення крові як показник стану специфічної резистентності організму: навч. посіб. СПб.; М., 1996. 33 с.
12. Шамелашивілі К. Л., Леус І. В., Сергієнко Т. І. та ін. Супероксиддисмутаза та каталаза крові: активність ферментів в умовах оксидативного стресу // Science Res. 2015. Т. 5. № 1. С. 10.

13. Яблонська С. В., Філінська О. М., Острівська Г. В., Рибальченко В. К. Оцінка гепатотоксичності нового похідного малеїміду з цитостатичною активністю і його вплив на пероксидне окислення та антиоксидантну систему печінки // Укр. біохім. журнал. 2009. Т. 81. №5. С. 83–92.
14. Anand P., Rajakumar D., Jeraud M. et al. Effect of taurine on glutathione peroxidase, glutathione reductase and reduced glutathione levels in rats // *Pakist. J. Biol. Sci.* 2011. Vol. 14. N 3. P. 219–225.
15. Bashandy S. A., Wasel S. H. Carbon Tetrachloride-induced Hepatotoxicity and Nephrotoxicity in Rats: Protective Role of Vitamin C // *J. Pharm.* 2011. Vol. 6. N 3. P. 283–292.
16. Britto P. J., Knipling L., Mcphie P., Wolff J. Thiol–disulphide interchange in tubulin: kinetics and the effect on polymerization // *Biochem. J.* 2005. Vol. 389. P. 549–558.
17. Chao C. C.-K., Huang Y.-T., Chang M. M. et al. Overexpression of Glutathion S-Transferase and Elevation of Thiol Pools in a Multidrug-Resistant Human colon Cancer Cell Line // *Mol. Pharm.* 1991. Vol.41. P. 69–75.
18. Ganie S. A., Haq E., Masood A., Zargar M. A. Amelioration of carbon tetrachloride induced oxidative stress in kidney and lung tissues by ethanolic rhizome extract of *Podophyllum hexandrum* in Wistar rats // *J. Med. Plants Res.* 2010. Vol. 4. N 16. P. 1673–1677.
19. Golichenko A. A., Shtemenko A. V. Cluster Rhenium(III) Complexes with Adamantanecarboxylic Acids: Synthesis and Properties // *Rus. J. Coordin. Chem.* 2006. Vol. 32. P. 242–249.
20. Peroja P., Pasanen K. A., Haapasaari K. M. et al. Oxidative stress and redox state-regulating enzymes have prognostic relevance in diffuse large B-cell lymphoma // *Experiment. Hematol. & Oncol.* 2012. Vol. 1. P. 2–9.
21. Sen K. C., Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 72. P. 653S–669S.
22. Li Z., Shtemenko N. I., Yegorova D. Y. et al. Liposomes loaded with a dirhenium compound and cisplatin: preparation and improved *in vivo* anticancer activity // *J. Liposome Res.* 2014. Vol. 25. N 1. P. 78–87.
23. Stefen O. A., Salako A. S., Doherty O. W., Naicker T. Effect of melatonin on Carbon tetrachloride-induced kidney injury in Wistar rats // *Afric. J. Biomed. Res.* 2007. Vol. 10. P. 153–164.
24. Wardman P., Sonntag C. Kinetic factors that control the fate of thiyl radicals in cells // *Meth. Enzymol.* 1995. Vol. 251. P. 31–45.
25. Yao D. Dong Z. Z., Yao D. B., Wu X. H. et al. Abnormal expression of hepatoma-derived gamma-glutamyltransferase subtyping and its early alteration for carcinogenesis of hepatocytes // *Hepatobiliary & Pancreatic Dis. Internat.* 2004. Vol. 3. P. 564–570.

Стаття: надійшла до редакції 06.07.15

доопрацьована 04.02.16

прийнята до друку 15.03.16

## REDOX-STATE OF THE KIDNEY TISSUE OF THE RATS IN TREATMENT BY RHENIUM COMPAUNDS IN THE TOXIC NEPHROPATHY MODEL

S. Semenov<sup>1</sup>, S. Babiy<sup>1</sup>, E. Plahotny<sup>1</sup>, N. Shtemenko<sup>2</sup>,  
O. Velichko<sup>3</sup>, O. Shtemenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oles Honchar National University of Dnipropetrovsk  
72, Gagarin Ave., Dnipropetrovsk 49000, Ukraine

<sup>2</sup>Palladin Institute of Biochemistry, NAS of Ukraine  
9, Leontovych St., Kyiv 01601, Ukraine

<sup>3</sup>Ukrainian State University of Chemical Technology  
8, Gagarin Ave., Dnipropetrovsk 49005, Ukraine  
e-mail: semenovsergey@ukr.net

A biochemical marker of the redox state of the kidney tissue of rat in treatment by the cluster Rhenium compounds has been investigated. The bis-acetonitrile-cis-tetrachloro-di- $\mu$ -adamantylidicarboxylatodirhenium(III) –  $\text{Re}_2(\text{HOOC}_{10}\text{H}_{14}\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$  and bis-dimethylsulphoxide-cis-tetrachloro-di- $\mu$ -aminoadamantylcarboxylatodirhenium(III) chloride –  $\text{Re}_2((\text{NH}_3\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMSO})\text{Cl}_2$  were investigated. For the first time, the ability of cluster Rhenium compounds to reduce cisplatin-induced oxidative stress in the kidneys in the model of  $\text{CCl}_4$ -intoxication has been demonstrated. It was confirmed by reduction of TBA-active products and oxidized forms of proteins, increase of the concentration of thiols and thiol-disulfide index to normal level, so as activate the enzyme system of the glutathione (glutathionreductase, glutathione-S-transferase and glutathionperoxidase). The cluster compound with carboxylate group was more effective in regulation of above processes. It may be recommended for direct synthesis of the cluster Rhenium compounds as a medical drugs with nephroprotective action.

*Keywords:* kidney, nanoliposomes, nephropathy, klaster Rhenium compaund, lipid peroxidation, glutathione system.

## РЕДОКС-СОСТОЯНИЕ ТКАНИ ПОЧЕК КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ КЛАСТЕРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ РЕНИЯ С АДАМАНТИЛЬНЫМИ ЛИГАНДАМИ В МОДЕЛИ ТОКСИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

С. Семенов<sup>1</sup>, С. Бабий<sup>1</sup>, Е. Плахотный<sup>1</sup>, Н. Штеменко<sup>2</sup>,  
Е. Величко<sup>3</sup>, А. Штеменко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара  
просп. Гагарина, 72, Днепропетровск 49000, Украина

<sup>2</sup>Институт биохимии имени А.В. Палладина НАН Украины  
ул. Леонтовича, 9, Киев 01601, Украина

<sup>3</sup>Украинский государственный химико-технологический университет  
просп. Гагарина, 8, Днепропетровск 49000, Украина  
e-mail: semenovsergey@ukr.net

Исследовано влияние кластерных соединений рения с адамантильными лигандами (с бис-диметилсульфоксидо-цис-тетрахлоро-ди- $\mu$ -адамантилдикарбоксилатодирений(III) –  $\text{Re}_2(\text{HOOC}_{10}\text{H}_{14}\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{CH}_3\text{CN}$  и бис-диметилсульфоксидо-цис-тетрахлоро-ди- $\mu$ -аминоадамантанатодирений(III) –  $\text{Re}_2((\text{NH}_3\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{COO})_2\text{Cl}_4 \cdot 2\text{DMSO})\text{Cl}_2$ ) на редокс-состояние тканей почек крыс в модели токсической нефропатии. Показано, что введение соединений рения снижало интенсивность перекисного окисления липидов и содержание окисленных форм белков, вследствие чего происходило повышение тио-дисульфидного коэффициента, концентрации низкомолекулярных тиолов и преимущественно активировало ферментативную систему глутатионовой защиты (а именно глутатионредуктазу, глутатион-S-трансферазу и глутатионпероксидазу). Кластерное соединение с карбоксильной группой в качестве заместителя в адамантильном структурном радикале было более эффективно в регуляции вышеперечисленных процессов, что может быть основанием для прямого синтеза кластерных соединений рения в качестве медицинских препаратов с нефропротекторным действием.

*Ключевые слова:* почки, нанолипосомы, нефропатия, кластерное соединение рения, перекисное окисление липидов, глутатионовая система защиты.