

and progression of cardiovascular pathology, and a series of reports are devoted to the study and comparison of the distinctive features of free radical lipid oxidation and proteins in patients with endothelial dysfunction and various functional classes of angina. Despite the considerable period that has elapsed since the Chernobyl disaster, the medical and biological problems of long-term effects of ionizing radiation are remaining relevant. However, it should be noted that according to some authors, the ideas of lipid peroxidation, mainly based on in vitro studies, do not meet the requirements for recognizing the existence of a metabolic process or metabolic pathway. In recent years, the Department of Internal Medicine # 3 with Phthiology has conducted the number of multidirectional studies focused on various aspects of free radical pathology in experimental and clinical medicine on cardiology, nephrology, immunology, haematology, pulmonology, and gastroenterology. According to the results of the literature review and comprehensive analysis of the conducted research, we can point out that the study of the role of free radical processes in experimental and clinical medicine is still remaining quite relevant. The scientific search and practical value of these studies can lead to new insight in the context of an overall deterioration of the environment and exposure to negative environmental factors.

DOI 10.31718/2077-1096.20.1.8

УДК 615.27:615.243:616.61-008.64

Драчук В.М., Заморський І.І., Горошко О.М.

АНТИОКСИДАНТНИЙ ПОТЕНЦІАЛ АДЕМЕТІОНІНУ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ГЕНТАМІЦИНОВОЇ НЕФРОПАТІЇ

Вищий державний навчальний заклад України

«Буковинський державний медичний університет» м. Чернівці

Значну частку в загальній структурі гострого пошкодження нирок займають лікарські токсичні нефропатії, в тому числі, викликані антибіотиками. Частота нефротоксичності при застосуванні аміноглікозидів становить 5–30%, тому пошук альтернативних, високоефективних та безпечних нефропротекторних засобів для профілактики та лікування ниркової дисфункції не втрачає актуальності. У зв'язку з цим нашу увагу привернув адеметіонін – засіб з антиоксидантною, мембранопротекторною, протизапальною та регуляторною активністю. Мета дослідження - вивчення антиоксидантної активності адеметіоніну за умов розвитку гентаміцинової нефропатії. Матеріали та методи. Дослідження проводили на статевозрілих нелінійних білих щурах масою 130–180 г, поділених на 3 групи (n = 7): I група – інтактний контроль, II група – гентаміцинова нефропатія (введення 4% розчину гентаміцину сульфату в дозі 80 мг / кг протягом 6 днів), III – група тварин, яким вводили у лікувальному режимі адеметіонін («Abbott SpA», Італія) в дозі 20 мг/кг. Процеси перекисного окислення в крові та нирках оцінювали за вмістом активних продуктів, що реагують з тиобарбітуровою кислотою та окислювальної модифікації білків, антиоксидантний захист - за активністю каталази та глутатіонпероксидази, вмістом SH-груп та церулоплазміну. Результати. У ході експериментальних досліджень на моделі гентаміцинової нефропатії доведена виразна антиоксидантна активність адеметіоніну, що реалізувалась зменшенням інтенсивності перекисного окиснення ліпідів (зменшення вмісту активних продуктів, що реагують з тиобарбітуровою кислотою) та білків (зменшення вмісту окисно-модифікованих білків) в крові та гомогенаті нирок щурів, поряд з підвищенням активності ферментативної ланки антиоксидантного захисту (глутатіонпероксидази та каталази) і неферментативної (вмісту церулоплазміну та сполук з вільними SH-групами). Антиоксидантний потенціал адеметіоніну підтверджується збільшенням антиоксидантно-прооксидантного індексу у тканині нирок та суттєвим зниженням індексу оксидативного стресу у крові лікованих тварин. Висновок. Доведена антиоксидантна активність адеметіоніну за умов гентаміцинової нефропатії обґрунтовує доцільність подальшого вивчення препарату як потенційного нефропротектора при патології нирок різної етіології.

Ключові слова. гентаміцинова нефропатія, адеметіонін, прооксидантно-антиоксидантний баланс.

Виконане експериментальне дослідження є фрагментом міжкафедральної науково-дослідної роботи кафедр фармакології та фізіології ім. Я. Д. Кіршенблата Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України на тему: «Закономірності функціонування нейроімуноендокринних взаємовідносин в нормі та при патології і можливості їх фармакологічної модуляції» (№ держреєстрації 0114V002469), у якій автор є співвиконавцем.

У сучасній нефрологічній практиці набуває вагомого значення концепція нефропротекції, суть якої полягає у пошуку безпечних альтернативних засобів, здатних захищати нирку від впливу агресивних факторів, відновлювати ниркову функцію на потенційно зворотних стадіях розвитку патології та сповільнювати прогресування хвороби [1]. Необхідність вдосконалення

фармакотерапії зумовлена значною розповсюдженістю та прогресуванням гострого та хронічного пошкодження нирок з переходом у термінальну стадію ниркової недостатності, коли виникає потреба у високовартісній замісній нирковій терапії [1, 2]. Незважаючи на значний розвиток фармацевтичної промисловості та широкий асортимент лікарських засобів, пошук нових висо-

коєфективних нефропротекторних засобів для профілактики та лікування ниркової дисфункції не втрачає актуальності, оскільки дозволить знизити ступінь поширення даної патології, кількість діалітичних хворих та, найважливіше, скороченню смертності пацієнтів [3].

Значну нішу в загальній структурі гострого пошкодження нирок (ГПН) займають нефропатії, викликані різноманітними нефротоксинами, в тому числі лікарські токсичні нефропатії [4], де провідне місце посідають аміноглікозиди – антибактеріальні засоби з широким спектром протимікробної дії та бактерицидним ефектом, однак, які одночасно, є потенційними нефротоксинами та зумовлюють пошкодження і загибель клітин канальцевого епітелію з розвитком нефропатії. Частота аміноглікозидної нефротоксичності становить 5–10% у дорослих [5] та 20–33% – у дітей після застосування антибіотика [6]. Нефротоксичність реалізується за рахунок акумуляції в клітинах проксимальних канальців, зв'язування з фосфоліпідами мембран нефроцитів та пригнічення активності фосфоліпази, що призводить до лізосомального фосфоліпідозу. Крім того, пошкодження мітохондрій призводить до порушення мітохондріального дихання, зменшення активності Na^+/K^+ -АТФази з розвитком оксидативного стресу, прогресування ниркової дисфункції, що супроводжується некрозом та апоптозом нефроцитів [7, 8]. Оскільки патогенез ниркової патології характеризується прооксидантно-антиоксидантним дисбалансом для дослідження було обраний похідне сірковмісних амінокислот – адеметіонін, дія якого спрямована на посилення антиоксидантного захисту, індукцію мембранопротекторних та цитопротекторних властивостей в поєднанні з виразною детоксикуючою активністю [9 -11].

Метою нашого дослідження було вивчення впливу адеметіоніну на про- та антиоксидантний баланс у нирках та крові щурів за умов розвитку гентаміцинової нефропатії.

Матеріали і методи

Досліди проведено на статевозрілих нелінійних білих щурах масою 130–180 г, які знаходились в умовах віварію з підтриманням постійної температури та вологості, вільним доступом до води та їжі. Тварин було розподілено на 3 групи (n = 7): I група – інтактний контроль, II група – гентаміцинова нефропатія (ГН), III – група тварин, яким вводили у лікувальному режимі адеметіонін («Abbott SpA», Італія) в дозі 20 мг/кг. Усім лікованим тваринам досліджувани препарат ввели через 40 хв після кожної ін'єкції гентаміцину внутрішньоочередово. Гентаміцинову нефропатію відтворювали шляхом внутрішньом'язового введення тваринам 4% розчину гентаміцину сульфату (АТ «Галичфарм») у дозі 80 мг/кг один раз на одну добу протягом шести днів [12, 13]. На 7-ий день експерименту проводили декапітацію тварин під тіопенталовим нар-

козом (80 мг/кг), дотримуючись положень «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (2010).

Стан прооксидантно-антиоксидантного балансу в крові та гомогенаті нирок визначали за: вмістом активних продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП), окисномодифікованих білків (ОМБ), церулоплазміну (ЦП), вільних SH-груп, активністю каталази (КАТ) та глутатіонпероксидази (ГП) [14]. Для комплексної оцінки антиоксидантної дії препаратів визначали індекс оксидативного стресу у крові (ІОС) [15] та антиоксидантно-прооксидантний індекс в тканині нирок щурів (АПІ) [16].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми SPSS Statistica 17.0. Достовірність різниці між показниками оцінювали за параметричним t-критерієм Стьюдента (при нормальному розподілі даних) та непараметричним U-критерієм Манна-Уїтні (при невідповідності нормальному розподілу). Критичний рівень значущості змін був прийнятий за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Оскільки оксидативний стрес відіграє центральну роль в патогенезі гентаміцин-індукованого ГПН антиоксидантна активність адеметіоніну є, вірогідно, одним з основних механізмів нефропротекторного впливу. За результатами дослідження встановлено, що антиоксидантна система у тварин з гентаміциновою нефропатією зазнала значного пригнічення на тлі активації процесів пероксидації (див. табл. 1). У тварин групи модельної патології відзначалося зростання вмісту ТБК-АП – маркеру перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), як у еритроцитах крові, так і у тканині нирок, що підтверджує розвиток оксидативного стресу.

В еритроцитах крові показник збільшився в 2 рази, у тканині нирок у 1,8 разу, порівняно з інтактними тваринами. Натомість, у всіх групах лікованих тварин вміст ТБК-АП достовірно зменшувався в обох досліджуваних середовищах приблизно у 1,5 разу.

Не менш інформативним показником при оцінці ступеня прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу при ГН виступає ОМБ, оскільки окиснення білкових молекул під дією активних форм кисню призводить до незворотного ушкодження мембранних структур, порушення білками їх біологічної активності, обмінних та репаративних процесів, та, як наслідок, загибелі клітини [17]. Так, у тварин групи модельної патології застосування гентаміцину призвело до достовірного збільшення вмісту ОМБ у плазмі крові (на 54,7%), у тканині нирок – на 22,2%, порівняно з групою інтактного контролю. Використання адеметіоніну сприяло суттєвому зниженню вмісту ОМБ: у плазмі крові на 17%, у тканині нирок – на 23,3%.

Таблиця 1.
Вплив адеметіоніну на пероксидне окиснення ліпідів і білків та антиоксидантну систему в нирках та крові у щурів із гентаміциновою нефропатією (M±m, n=7)

Показник	Інтактний контроль	Гентаміцинова нефропатія (ГН)	ГН + адеметіонін (20 мг/кг)
Вміст ТБК-АП у еритроцитах крові, мколь/л	12,80±0,52	26,30±0,79 ^{##}	17,73±0,78 ^{**}
Вміст ТБК-АП у тканині нирок, мкмоль/г	36,34±5,84	66,70±3,19 ^{##}	45,09±3,37 ^{**}
Вміст ОМБ у плазмі крові, о.о.г./мл	0,90±0,02	1,10±0,04 ^{##}	0,94±0,03 [†]
Вміст ОМБ у тканині нирок, о.о.г./г	11,01±0,25	17,04±0,52 ^{##}	13,07±0,66 ^{**}
Активність КАТ у плазмі крові, мкмоль/(хв × л)	36,02±0,28	28,23±0,65 ^{##}	34,11±0,46 [†]
Активність КАТ у тканині нирок, мколь/(хв × мг)	11,97±0,11	8,92±0,42 ^{##}	10,27±0,37 [†]
Активність ГП у плазмі крові, нмоль/(хв × л)	197,97±30,88	86,48±18,31 [#]	151,75±12,14 [*]
Активність ГП у тканині нирок, нмоль/(хв × мг)	161,31±8,15	101,59±7,27 ^{##}	148,58±8,82 ^{**}
Вміст SH-груп плазми крові, мколь/мл	3,79±0,34	2,12±0,23 ^{##}	3,35±0,31 [*]
Вміст ЦП в плазмі крові, мг/л	139,38±4,62	199,50±12,78 ^{##}	158,25±14,35

Примітки: 1. Статистично значущі відмінності з даними групи: інтактного контролю – # (p<0,05), ## (p<0,01); модельної патології (ГН) – † (p<0,05), ** (p<0,01); 2. n – кількість тварин в групі; 3. ТБК-АП – активні продукти, що реагують із тіобарбітуровою кислотою; ОМБ – окисно-модифіковані білки; ГП – глутатіонпероксидаза; КАТ – каталаза, ЦП – церулоплазмін.

Стан антиоксидантної системи захисту оцінювали за активністю двох ключових ферментів: КАТ, яка забезпечує деградацію перекису водню, та ГП, яка, руйнуючи та інактивуючи перекис водню та пероксидні радикали, забезпечує перетворення відновленого глутатіону в окиснений. Розвиток гентаміцинової нефропатії супроводжувався зменшенням активності КАТ у плазмі крові на 22% і на 25,5% у тканині нирок, порівняно з даними групи інтактного контролю. При застосуванні препарату активність КАТ збільшувалася як у плазмі (на 20,8%), так і в тканині нирок (15,1%).

Внаслідок розвитку патології відзначали зменшення активності ГП у 1,6 разу у плазмі крові та у 2,3 разу – у тканині нирок. У групі лікованих тварин виявлено зростання активності даного ферменту в 1,7 та 1,5 разу, відповідно.

Антиоксидантний ефект адеметіоніну реалі-

зувався також впливом на неферментативну ланку захисту. Вміст вільних SH-груп у плазмі крові під його впливом зростав у 1,6 разу, та майже не відрізнявся від показника інтактного контролю. Проаналізувавши вміст ЦП у плазмі крові, слід відмітити його компенсаторне зростання у тварин з ГН в 1,4 разу порівняно з групою інтактних тварин. При застосуванні досліджуваного засобу даний показник зменшувався у 1,3 разу проти групи патології.

Визначення АПІ в тканині нирок дало можливість виявити антиоксидантний потенціал адеметіоніну (див. рис. 1). Встановили, що у тварин модельної патології спостерігали зниження АПІ, тоді як АПІ при застосування адеметіоніну у 2,4 разу переважав показник нелікованих тварин, що свідчить про відновлення активності протекторних ферментів.

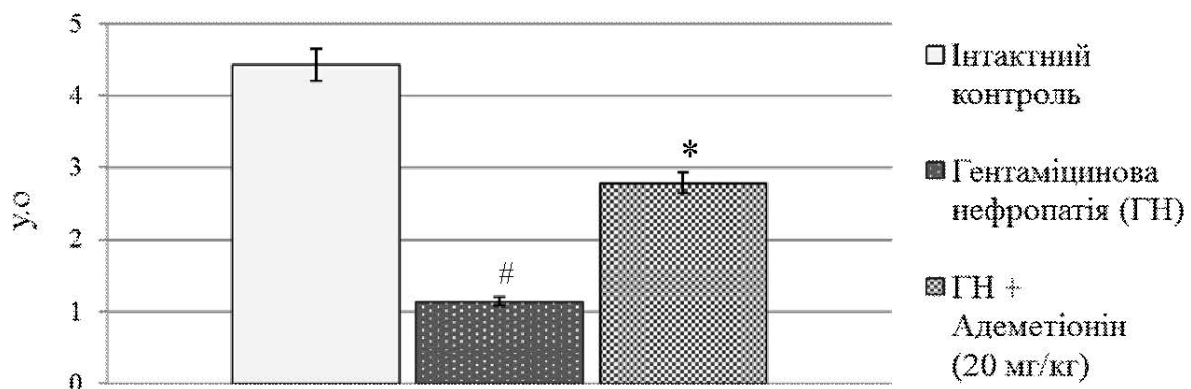


Рис. 1 Антиоксидантно-прооксидантний індекс у тканині нирок щурів з гентаміциновою нефропатією при введенні адеметіоніну, у.о

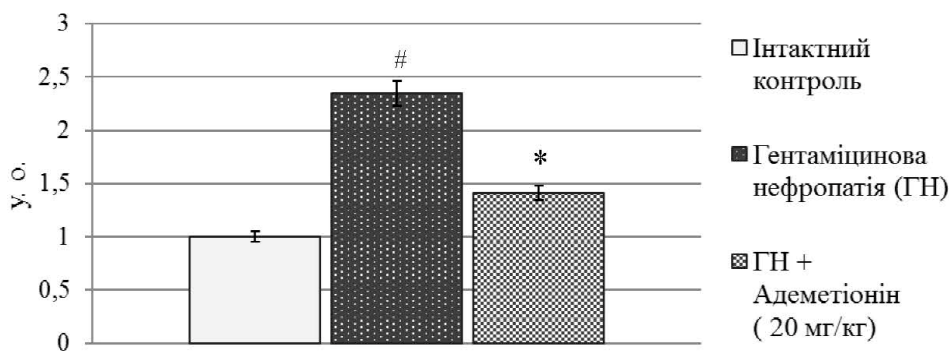


Рис. 2 Індекс оксидативного стресу у крові щурів з гентаміциновою нефропатією при введенні адеметіоніну, у. о.

Примітка до Рис. 1, 2. Статистично значущі відмінності з даними групи: інтактного контролю – # ($p < 0,05$), гентаміцинової нефропатії (ГН) – * ($p < 0,05$).

Узагальнивши результати впливу адеметіоніну на прооксидантно-антиоксидантний баланс у крові дослідних тварин за допомогою індексу оксидативного стресу при ГН можна дійти висновку, що у щурів групи модельної патології спостерігалось значне виснаження активності антиоксидантних ферментів з активацією процесів вільнорадикального окиснення (див. рис. 2).

Натомість, у групах лікованих тварин фіксували зниження даного індексу, що свідчить про обмеження процесів окиснення та посилення антиоксидантного захисту, ймовірно, через здатність препарату брати участь у синтезі ендогенного глутатіону – потужного антиоксиданта, який виступає в ролі кофактора антиоксидантних ферментів, донора водню, метаболіта та субстрата для ферментних систем [18, 19].

Висновок. Аналіз показників прооксидантно-антиоксидантного балансу при використанні адеметіоніну показав зниження активності ПОЛ на тлі активації компонентів антиоксидантної системи, що підтверджує потужний антиоксидантний потенціал препарату. Одержані результати обґрунтовують доцільність подальшого вивчення адеметіоніну з метою розширення спектру застосування препарату та оптимізації фармако-терапії ниркової патології.

Література

- Sawhney S, Mitchell M, Marks A, Fluck N, Black C. Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI): what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. *BMJ Open*. 2015 Jan 6;5(1):e006497. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006497.
- Makris K, Spanou L. Acute kidney injury: definition, pathophysiology and clinical phenotypes. *Clin Biochem Rev*. 2016 May; 37 (2): 85-98.
- Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, Goldstein SL, Cerdá J, Chawla LS. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Oct;14(10):607-25. doi: 10.1038/s41581-018-0052-0.
- Joyce EL, Kane-Gill SL, Fuhman DY, Kellum JA. Drug-Associated Acute Kidney Injury: Who's at risk? *Pediatr Nephrol*. 2017 Jan; 32(1): 59–69.
- Decker BS, Molitoris BA. Aminoglycoside-Induced Nephrotoxicity. *Comprehensive Toxicology*. 2018; (14-15): 256-73.
- McWilliam SJ, Antoine DJ, Smyth RL, Pirmohamed M. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(11):2015-25. doi:10.1007/s00467-016-3533-z.

- Casanova AG, Vicente-Vicente L, Hernández-Sánchez MT, Pescador M, Prieto M, Martínez-Salgado C, Morales AI, López-Hernández FJ. Key role of oxidative stress in animal models of aminoglycoside nephrotoxicity revealed by a systematic analysis of the antioxidant-to-nephroprotective correlation. *Toxicology*. 2017 Jun 15;385:10-17. doi: 10.1016/j.tox.2017.04.015.
- Krata N, Zagożdżon R, Foronczewicz B, Mucha K. Oxidative Stress in Kidney Diseases: The Cause or the Consequence?. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2018;66(3):211–20. doi:10.1007/s00005-017-0496-0.
- Cavallaro RA, Fuso A, d'Erme M, Miraglia N, Martire S (2016) Role of S-adenosylmethionine in the Modulation of Oxidative Stress-Related Neurodegeneration. *Int J Clin Nutr Diet*. 2016; 2: 109-17. doi: https://doi.org/10.15344/2456-8171/2016/109.
- King AL, Mantena SK, Andringa KK, Millender-Swain T, Dunham-Snary KJ, Oliva CR, Griguer CE, Bailey SM. The methyl donor S-adenosylmethionine prevents liver hypoxia and dysregulation of mitochondrial bioenergetic function in a rat model of alcohol-induced fatty liver disease. *Redox Biol*. 2016 Oct;9:188-97. doi: 10.1016/j.redox.2016.08.005.
- Zamorskii II, Drachuk VM, Shchudrova TS, Goroshko OM, Kopchuk TG. Amelioration of Rhabdomyolysis-Induced Acute Kidney Injury by Ademetionine. *Biophysics*. 2019;64(5):799–803.
- Singh AP, Junemann A, Muthuraman A, Jaggi AS, Singh N, Grover K, Dhawan R. Animal models of acute renal failure. *Pharmac Reports*. 2012; 64:31-44.
- Shtrygholj S. Ju. ta in. *Metody eksperymental'nogo modeljuvanja urazhennja nryok pry farmakologichnykh doslidzhennjakh: metodychni rekomendaciji DFC Ukrainy [Methods of experimental modeling of kidney damage in pharmacological studies]*. Kyjiv: 2009. P. 9–10 (Ukrainian).
- Kamyshnikov VS. *Metody klinicheskikh laboratornykh issledovanii [Methods of Clinical Laboratory Studies]*. Moscow: MEDpressinform, 2016. 752p. (Russian).
- Korol' LV, Myhal' LYA, Stepanova NM, Kolesnyk MO. Prognostyčne znachennja nryok pry farmakologichnykh indeksu oksydatyvnoho stresu u syrovatci krovi khvorykh na pyelonefryt [Prognostic value of determining the oxidative stress index in the serum of pyelonephritis patients]. *Ukrayins'kyy zhurnal nefrolohiyi ta dializu*. 2014; 1: 29-33 (Ukrainian).
- Levitsky AP, Dem'yanenko SB, Skidan MI, Pustovoi PI. Efektyvnist' likuvannya khronichnoho kataral'noho hinhivitu u khvorykh z hepato-biliarnoyu patolohiyeyu z vykorystannjam hepatoprotektora i prebiotyka [Efficiency of treatment of chronic catalog gingivitis in patients with hepato-billarian pathology with use of hepatoprotector and prebiotics]. *Innovatsiyyi v stomatolohiyi*. 2013; 2(23): 2-7 (Ukrainian).
- Casanova AG, Vicente-Vicente L, Hernández-Sánchez MT, Pescador M, Prieto M, Martínez-Salgado C, Morales AI, López-Hernández FJ. Key role of oxidative stress in animal models of aminoglycoside nephrotoxicity revealed by a systematic analysis of the antioxidant-to-nephroprotective correlation. *Toxicology*. 2017 Jun 15;385:10-17. doi: 10.1016/j.tox.2017.04.015.
- Drachuk V, Zamorskii I, Shchudrova T. Comparative analysis of the nephroprotective action of ademetionine and glutathione in ischemia-reperfusion acute kidney injury. *Science Rise: Pharmaceutical Science*. 2018; 2 (12):49–55.
- Saigal S, Kapoor Dh, Sen Roy D. Ademetionine in patients with liver disease: a review. *Int J Res Med Sci*. 2019 Jun;7(6): 2482-93. doi: http://dx.doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20192550.

Реферат

АНТИОКСИДАНТНИЙ ПОТЕНЦІАЛ АДЕМЕТИОНІН В УМОВИЯХ РОЗВИТТЯ ГЕНТАМИЦИНОВОЇ НЕФРОПАТІЇ

Драчук В.М., Заморський І.І., Горошко А.Н.

Ключевые слова: гентамициновая нефропатия, адеметионин, прооксидантно-антиоксидантный баланс.

Аннотация. Значительную долю в общей структуре острого повреждения почек занимают лекарственные токсические нефропатии, в том числе, вызванные антибиотиками. Частота нефротоксичности при применении аминогликозидов составляет 5-30%, поэтому поиск альтернативных, высокоэффективных и безопасных нефропротекторных средств для профилактики и лечения почечной дисфункции не теряет актуальности. В связи с этим наше внимание привлек адеметионин - препарат с антиоксидантной, мембранопротекторной, противовоспалительной и регуляторной активностью. Цель исследования - изучение антиоксидантной активности адеметионина в условиях развития гентамициновой нефропатии. **Материалы и методы.** Исследования проводились на половозрелых нелинейных белых крысах массой 130-180 г, разделенных на 3 группы (n = 7): I группа - интактный контроль, II группа - гентамициновая нефропатия (введение 4% раствора гентамицина сульфата в дозе 80 мг / кг в течение 6 дней), III - группа животных, которым вводили в лечебном режиме адеметионин («Abbott SpA», Италия) в дозе 20 мг / кг. Процессы перекисного окисления в крови и почках оценивали по содержанию активных продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой и продуктов окислительной модификации белков, антиоксидантную защиту - по активности каталазы и глутатионпероксидазы, содержанию SH-групп и церулоплазмينا. **Результаты.** В ходе экспериментальных исследований на модели гентамициновой нефропатии доказана антиоксидантная активность адеметионина, которая реализовалась уменьшением интенсивности перекисного окисления липидов (уменьшение содержания активных продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой) и белков (уменьшение содержания окислительно-модифицированных белков) в крови и гомогенате почек крыс, наряду с повышением активности ферментативного звена антиоксидантной защиты (глутатионпероксидазы и каталазы) и неферментативного (содержания церулоплазмينا и соединений с SH-группами). Антиоксидантный потенциал адеметионина подтверждается увеличением антиоксидантно-прооксидантного индекса в ткани почек и существенным снижением индекса оксидативного стресса в крови леченных животных. Доказана антиоксидантная активность адеметионина при гентамициновой нефропатии обосновывает целесообразность дальнейшего изучения препарата в качестве потенциального нефропротектора при патологии почек различной этиологии.

Summary

ANTIOXIDANT POTENTIAL OF ADEMETIONINE IN GENTAMICINE NEPHROPATHY PROGRESSION

Drachuk V.M., Zamorskiy I. I., Horoshko O. M.

Key words: gentamicin nephropathy, ademetonine, prooxidant-antioxidant balance.

Acute kidney injury has been globally considered as a serious medical issue. Its incidence rate is increasing over the years despite the introduction of new therapies, the cause of which is often a side effect to drugs, or due to the impact of toxins, trauma. Nephrotoxicity is one of the most important side effects of aminoglycoside antibiotics, and on gentamicin, in particular. Despite rigorous patient monitoring, this type of nephrotoxicity appears in 10–30% of therapeutic courses. Therefore, searching for new therapies, which would be able to prevent or decrease toxic kidney injury during the treatment with aminoglycosides is quite relevant. Ademetionine is an amino acid derivative, which possesses various effects such as antioxidant, membrane stabilizing, anti-inflammatory and regenerative.

Aim of the research is to study an antioxidative activity of ademetonine in conditions of gentamicin nephropathy progression in rats. **Materials and methods.** Research was conducted on non-linear mature white rats weighting 130-180 g, randomly divided into 3 groups (n = 7): I group included intact control animals, II group included rodents with gentamicin nephropathy (injection of 4% Gentamicin sulphate solution in a dosage of 80 mg/kg for 6 days), III group involved the rats receiving ademetonine («Abbott SpA», Italy) in a dosage of 20 mg/kg. Peroxidation processes in blood and kidneys were evaluated by the content of active products that react with thiobarbituric acid and oxidative modification of proteins levels, antioxidant defence was assessed by catalase and glutathione peroxidase activity, SH-groups and ceruloplasmin content.

Results. In the course of experimental studies on the model of gentamicin nephropathy, the expressive antioxidant activity of ademetonine was proven: it was demonstrated by reducing the intensity of lipid peroxidation (a decrease in the content of active products that react with thiobarbituric acid) and proteins (a decrease in the content of oxidative modified proteins) in the blood and kidney homogenate, next with increased activity of the enzymatic link of antioxidant protection (glutathione peroxidase and catalase) and non-enzymatic (ceruloplasmin and compounds with SH-groups). The antioxidant potential of ademetonine has been confirmed by an increase in the antioxidant-prooxidant index in kidney tissue and a significant decrease in the index of oxidative stress in the blood of treated animals.

Conclusion. Thus, the results of experimental studies indicate the antioxidative effect of ademetonine in modelled gentamicin nephropathy, and point out the necessity of further studying its potential nephroprotective properties.