

УДК: 615.36:615.275:616.61-002

Original research

---

**ВПЛИВ ОДНОРАЗОВОГО ВВЕДЕННЯ ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ БАЛАНС У КРОВІ ТА ТКАНИНІ НИРОК ЗА УМОВ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК****Т.М. Унгурян, І.І. Заморський**Вищий державний навчальний заклад «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

---

**Ключові слова:** гостре пошкодження нирок, оксидативний стрес, антиоксиданти, церулоплазмін.

Буковинський медичний вісник. Т.21, № 3 (83). С. 103-107

DOI:  
10.24061/2413-0737.  
XXI.3.83.2017.102

E-mail:  
tania.farmacia@ukr.net

**Мета роботи** – з'ясувати вплив одноразового введення церулоплазміну на процеси пероксидації ліпідів та білків у крові та тканині нирок за умов гострого пошкодження нирок.

**Матеріал і методи.** В експерименті на білих статевозрілих щурах вивчено вплив церулоплазміну на прооксидантно-антиоксидантний баланс у нирках та крові за умов гострого пошкодження нирок, індукованого 50 % розчином гліцеролу.

**Результати.** У результаті моделювання гострого пошкодження нирок виникли глибокі порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги. Одноразове введення церулоплазміну призвело до покращення антиоксидантного захисту та зменшення пероксидації ліпідів та білків. Спостерігалось зниження рівня малонового альдегіду та окисно-модифікованих білків. При цьому антиоксидантний захист посилювався за рахунок підвищення активності глутатіонпероксидази і каталази в нирках та рівня церулоплазміну в плазмі крові.

**Висновок.** Одноразове застосування церулоплазміну відновлює прооксидантно-антиоксидантну рівновагу, за рахунок зменшення вмісту продуктів ліпідної і білкової пероксидації та підвищення активності антиоксидантних ферментів.

---

**Ключевые слова:** острое повреждение почек, оксидативный стресс, антиоксиданты, церулоплазмін.

Буковинский медицинский вестник. Т.21, № 3 (83). С. 103-107

---

**ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ БАЛАНС В КРОВИ И ТКАНИ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК**  
**Т.М. Унгурян, И.И. Заморский**

**Цель работы** – выяснить влияние однократного введения церулоплазмина на процессы пероксидации липидов и белков в крови и ткани почек в условиях острого повреждения почек.

**Материал и методы.** В эксперименте на белых половозрелых крысах изучено влияние церулоплазмина на прооксидантно-антиоксидантный баланс в почках и крови в условиях острого повреждения почек, индуцированного 50 % раствором глицерина.

**Результаты.** В результате моделирования острого повреждения почек возникли глубокие нарушения прооксидантно-антиоксидантного равновесия. Однократное введение церулоплазмина привело к улучшению антиоксидантной защиты и уменьшению пероксидации липидов и белков. Наблюдалось снижение уровня малонового альдегида и окислительно-модифицированных белков. При этом антиоксидантная защита усилилась за счет повышения активности глутатионпероксидазы и каталазы в почках и уровня церулоплазмина в плазме крови.

**Вывод.** Однократное применение церулоплазмина восстанавливает прооксидантно-антиоксидантное равновесие, за счет уменьшения содержания продуктов липидной и белковой пероксидации и повышения активности антиоксидантных ферментов.

---

## Оригінальні дослідження

**Key words:** acute kidney injury, oxidative stress, antioxidants, ceruloplasmin.

Bukovinian Medical Herald. T.21, № 3 (83). P. 103-107

**THE INFLUENCE OF SINGLE ADMINISTRATION OF CERULOPLASMIN ON THE PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN BLOOD AND KIDNEY TISSUE OF UNDER THE CONDITIONS OF ACUTE KIDNEY INJURY**

**T.M. Unhurian, I.I. Zamorskyi**

**Objective** – to determine the influence of a single administration of ceruloplasmin on the processes of peroxidation of lipids and proteins in the blood and kidney tissue under the conditions of acute kidney injury.

**Materials and methods.** The influence of ceruloplasmin on the prooxidant-antioxidant balance in the kidneys and blood was studied in an experiment on white rats under the conditions of glycerol acute kidney injury.

**Results.** As a result of acute kidney injury, there was deep disturbance of prooxidant-antioxidant balance. A single administration of ceruloplasmin improved antioxidant protection and reduced peroxidation of lipids and proteins. There was a decreasing of levels of malondialdehyde and oxidative modification of proteins. At the same time, the antioxidant protection intensified due increasing of the activity of glutathione peroxidase and catalase in the kidneys and the level of ceruloplasmin in plasma.

**Conclusions.** A single administration of ceruloplasmin proves prooxidant-antioxidant balance, by reducing the content of products of lipid and protein peroxidation and increasing the activity of antioxidant enzymes.

**Вступ.** Проблема лікування та запобігання гострому пошкодженню нирок (ГПН), незважаючи на досягнення сучасної медицини, залишається актуальною. Смертність за цієї патології становить 40-50 %, а якщо порушення функцій нирок досягають ступеня тяжкості, коли необхідна ниркова заміна терапія, рівень смертності підвищується до 60 % [1]. Отож, очевидним є подальше вивчення та розробка нових нефропротекторних засобів.

Один із перспективних напрямів лікування ГПН – антиоксиданти, які гальмують вільнорадикальні процеси та запобігають руйнуванню клітинних мембран та іншим патологічним процесам. Пероксидне окиснення ліпідів лежить в основі патогенезу ГПН[2-4], що призводить до порушення балансу між прооксидантами та антиоксидантною системою на користь оксидантів - розвивається «оксидативний стрес». Зростання утворення активних форм кисню (АФК) в організмі може змінити структуру ДНК, призводить до модифікації білків і ліпідів, активації індукованих стресом факторів транскрипції і продукції прозапальних і протизапальних цитокінів [5-7].

У цьому зв'язку нашу увагу привернув антиоксидант плазми крові – церулоплазмін, який є основним позаклітинним ферментом, що здійснює антиоксидантний захист. Основна його фізіологічна роль – участь в окисно-відновних реакціях, діючи як фероксидаза, окиснює  $Fe^{2+}$  у  $Fe^{3+}$ , що робить можливим включення заліза в трансферин без утворення токсичних продуктів

[8-12]. Церулоплазмін проявляє декілька видів оксиданної активності [10], каталізує окиснення міді, сприяє окисненню біогенних амінів (норадреналіну, серотоніну), проявляє активність NO-оксидази та супероксиддисмутизи, пригнічує прооксидантні властивості мієлопероксидази, демонструє мембранопротекторні ефекти як внаслідок покращення прооксидантно-антиоксидантного балансу, так і в результаті прямої взаємодії з фосфоліпідами біологічних мембран [9]. Такі властивості церулоплазміну характеризують його як ефективний антиоксидант, здатний запобігти ушкодженню білків, ДНК і ліпідів. Також він зменшує ендогенну інтоксикацію та проявляє радіозахисну дію, стимулює кровотворення, імунні процеси та покращує реологічні властивості крові [11]. Однак даних про дію церулоплазміну за умов пошкодження нирок недостатньо.

**Мета доослідження.** З'ясувати вплив одноразового введення церулоплазміну на процеси пероксидації ліпідів та білків у крові та тканині нирок за умов гострого пошкодження нирок.

**Матеріал і методи.** Експерименти проведені на білих лабораторних статевозрілих щурах масою 200-280 г, яких утримували за стандартних умов віварію. Тварин розподілили на три групи: першу групу становили інтактні тварини, другу – тварини з ГПН, яке викликали внутрішньом'язовим введенням 50 % розчину гліцеролу в дозі 8 мг/кг [4]. Третю групу становили тварини, яким після моделювання ГПН одноразово через 30 хв вводили внутрішньоочеревинно препарат церу-

**Вплив одноразового введення церулоплазміну на стан процесів вільнорадикального окиснення за умов гліцерової моделі гострого пошкодження нирок ( $M \pm m$ ,  $n=8$ )**

Показник	Контроль	Моделльний патологічний процес	ГПН + церулоплазмін
Вміст МА, мкмоль/г	36,25±3,13	58,01±1,04*	41,38±2,11**
Вміст ОМБ, од. опт.густ./мл	13,69±0,44	22,03±0,36*	16,03±1,08**
Активність ГП, нмоль/(хв·мг тканини)	343,62±13,38	246,10±18,47*	284,96±13,10**
Активність КТ, мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /(хв·мг тканини)	7,47±0,29	5,88±0,24*	7,80±0,47**
Вміст ЦП, мг/л	97,30±16,22	75,47±12,38*	120,23±6,41**

Примітка. Статистично значущі відмінності: порівняно з даними групи інтактного контролю – \*( $p < 0,01$ ); з даними групи моделної патології (ГПН) - \*\* ( $p < 0,01$ ). МА – малоновий альдегід, КТ – каталаза, ГП – глутатіонпероксидаза, ОМБ – окисна модифікація білків, ЦП – церулоплазмін, n – кількість тварин у групі

лоплазміну (Біоцерулін виробництва Біофарма, Україна) у дозі 7 мг/кг [13]. Евтаназію проводили на 24 год після уведення гліцеролу шляхом декапітації під легким ефірним наркозом, дотримуючись положення «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях».

Стан прооксидантно-антиоксидантного балансу оцінювали за вмістом малонового альдегіду (МА) та окисно-модифікованих білків (ОМБ) у крові та їх вмістом у тканині нирок, активністю каталази та глутатіонпероксидази в плазмі крові та тканині нирок, вмістом церулоплазміну в плазмі крові за стандартними біохімічними методиками [14].

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою Excel 7. Достовірність різниці показників між показниками оцінювали за допомогою параметричного t-критерію Стьюдента (за нормального розподілу даних) та непараметричного U-критерію Манна-Уїтні (за невідповідності нормальному розподілу).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

У результаті моделювання ГПН встановлено, що при цьому в організмі тварин виникають глибокі порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, що відповідає даним літератури [3-4]. Виявлено підвищення пероксидації ліпідів та білків, що характеризується зростанням вмісту МА в 1,6 раза, продуктів ОМБ – в 1,6 раза. Спостерігається пригнічення антиоксидантного захисту: активність ГП у нирках знизилась в 1,4 раза, каталази – в 1,4 раза, рівень ЦП у плазмі крові знизився в 1,3 раза порівняно з показниками інтактних тварин.

Одноразове введення церулоплазміну при ГПН характеризувалося покращенням антиоксидантного захисту та зменшенням продуктів пероксидації ліпідів та білків. Так, рівень МА знизився в 1,4 раза, ОМБ – в 1,3 раза. При цьому анти-

ксидантний захист посилювався за рахунок підвищення активності ГП у нирках в 1,2 раза, каталази – в 1,3 раза, рівень ЦП у плазмі крові підвищився в 1,6 раза в порівнянні з нелікованими тваринами.

На основі отриманих даних можна відзначити, що застосування природного антиоксиданту плазми крові – церулоплазміну при експериментальному ГПН зменшує порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу в організмі тварин.

#### Висновки

За гліцерової моделі гострого пошкодження нирок відбувається активація прооксидантних процесів за рахунок підвищення вмісту малонового альдегіду та окисно-модифікованих білків у тканині нирок, а також пригнічення активності антиоксидантних ферментів глутатіонпероксидази, каталази в нирках та вмісту церулоплазміну в плазмі крові.

Одноразове застосування церулоплазміну в дозі 7 мг/кг через 30 хв після початку моделювання гострого пошкодження нирок призводить до відновлення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, за рахунок зменшення вмісту продуктів ліпідної і білкової пероксидації та підвищення активності антиоксидантних ферментів.

#### Перспективи подальших досліджень.

Отримані в результаті дослідження дані свідчать про покращення прооксидантно-антиоксидантного балансу в крові та нирках під впливом церулоплазміну вже на першу добу гострого пошкодження нирок. У подальших дослідженнях доцільно вивчити вплив цього ферменту на антиоксидантну систему та морфофункціональний стан нирок за умов гострого пошкодження в динаміці.

#### Список літератури

- Лісовий ВМ, Андон'єва НМ, Гуц ОА, Дубовик МЯ, Грушка МА, Авчинникова ТО, та ін. Гостре ниркове

## Оригінальні дослідження

- пошкодження в структурі урологічної та нефрологічної патології. Український журнал нефрології та діалізу. 2013;3(39):150-4.
2. Сас ПА. Патогенетична роль пероксидного окиснення ліпів у пошкодженні нирок при гострому ураженні легень. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2013;2:162-4.
  3. Palipoch S. A review of oxidative stress in acute kidney injury: protective role of medicinal plants-derived antioxidants. Afr. J. Tradit Complement Altern Med. 2013;10(4):88-93.
  4. Zamorskii II, Drachuk VM, Horoshko OM. The nephroprotective effects of taurine in acute kidney injury due to rhabdomyolysis. Biophysics. 2016;6(61):1036-38.
  5. Лавришин ЮЮ, Вархоляк ІС, Мартишук ТВ, Гута ЗА, Іванків ЛБ, Паладійчук ОР, та ін. Біологічне значення системи антиоксидантного захисту організму тварин. Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького. 2016;2(66):100-111.
  6. Резников АГ, Полумбрик ОМ, Бальон ЯГ, Полумбрик МО. Про- та антиоксидантна системи і патологічні процеси в організмі людини. Вісн. НАН України. 2014;10: 12-29.
  7. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. WAO Journal. 2012; 5:10-19.
  8. Куценко ЛА, Кайдашев ІП. Место церулоплазмينا среди белков острой фазы как маркера системного воспаления. Лабораторна діагностика. 2011;3(57):59-68.
  9. Ляхов ОМ, Гуніна ЛМ, Олійник СА. Дослідження механізмів взаємодії церулоплазміну з моношаровими плівками з дистеароїлфосфатидилхоліну. Укр. біохім. журн. 2007;3(79):97-100.
  10. Соколов АВ, Пулина МО, Агеева КВ, Черкалина ОС, Захарова ЕТ, Васильев ВБ. Идентификация комплексов церулоплазмينا с матриксными металлопротеиназами 2 и 12. Биохимия. 2009;12(74):1703 – 1708.
  11. Samygina VR, Sokolov AV, Bourenkov G, Petoukhov MV, Pulina MO, Zakharova ET, et al. Ceruloplasmin: Macromolecular Assemblies with Iron Containing Acute Phase Proteins. PLOS ONE. 2013;7(8):12 p.
  12. Vashchenko G, MacGillivray RTA. Multi-copper oxidases and human iron metabolism. Nutrients. 2013;5:2313-25.
  13. Нечай АВ. Антиоксидант церулоплазмин та підбір його дози при гострій нирковій недостатності в експерименті. Медична хімія. 2007;4(9): 80-81.
  14. Магалис ВМ, Міхеев АО, Роговий ЮС, Щербініна АВ, Турчинець ТГ, Чіпко ТМ. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. Навч.-мет. посібн. Чернівці; 2001. 42 с.
- the kidney damage with acute lung injury]. Zdobutky klinichnoii eksperymentalnoi medytsyny. 2013;2:163-4. (in Ukrainian).
3. Palipoch S. A review of oxidative stress in acute kidney injury: protective role of medicinal plants-derived antioxidants. Afr. J. Tradit Complement Altern Med. 2013;10(4):88-93.
  4. Zamorskii II, Drachuk VM, Horoshko OM. The nephroprotective effects of taurine in acute kidney injury due to rhabdomyolysis / I.I. Zamorskii et al. Biophysics. 2016;6(61):1036-38.
  5. Lavryshyn IuI., Varkholiak IS, Martyshuk TV, Huta ZA, Ivankiv LB, Paladiichuk OR ta in. Biologichne znachennia systemy antyoksydantnoho zakhystu orhanizmu tvaryn [The biological significance of the system of antioxidant protection of an animal organism]. Naukovyivisnyk LNUVMBT imeni S.Z. Gzhytskoho. 2016;2(66):100-11. (in Ukrainian).
  6. Reznikov AH, Polumbryk OM, Balon Ia H, Polumbryk MO. Pro- ta antyoksydantna systemy i patolohichni protsesy v orhanizmi liudyny. [Pro- and antioxidant systems and pathological processes in the human body]. Visn. NAN Ukrainy. 2014;10:18-29.(in Ukrainian).
  7. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. WAO Journal. 2012; 5:10-19.
  8. Kucenko LA, Kajdashev IP. Mesto ceruloplazmina sredi belkov ostroj fazy kak markera sistemnogo vospalenija. [The location of ceruloplasmin among proteins of the acute phase as a marker of systemic inflammation]. Laboratorna diagnostika. 2011;3(57):59-68.(in Russian).
  9. Liakhov OM, Hunina LM, Oliinyk SA. Doslidzhennia mekhanizmiv vzaiemodii tseruloplazminu z monosharovymy plivkamy z dystearoil fosfatydylkholinu [Investigation of the mechanisms of interaction of ceruloplasmin with monolayer films of dysteroyilfosfatydylholin]. Ukr. biokhim. zhurn. 2007;3(79):97-100.(in Ukrainian).
  10. Sokolov AV, Pulina MO, Ageeva KV, Cherkalina OS, Zaharova ET, Vasil'ev VB. Identifikacija kompleksov ceruloplazmina s matriksnymi metalloproteinazami 2 i 12 [Identification of complexes of ceruloplasmin with matrix metalloproteins 2 and 12]. Biohimija. 2009;12(74):1703 – 08. (in Russian).
  11. Samygina VR, Sokolov AV, Bourenkov G, Petoukhov MV, Pulina MO, Zakharova ET, et al. Ceruloplasmin: Macromolecular Assemblies with Iron Containing Acute Phase Proteins. Plos one. 2013;7(8):12 p.
  12. Vashchenko G, MacGillivray RTA Multi-copper oxidases and human iron metabolism. Nutrients. 2013;5:2313-25.
  13. Nechai AV. Antyoksydant tseruloplazmin ta pidbiryoho dozy pry hostrii nyrkovii nedostatnosti v eksperymenti [Antioxidant ceruloplasmin and selection of the dose for acute renal failure in the experiment]. Medychna khimiia. 2007;4(9): 80-81. (in Ukrainian).
  14. Mahalias VM, Mikhieiev AO, Rohovyi Iule, Shcherbinina AV, Turchynets TH, Chipko TM. Suchasni metodyki eksperymentalnykh ta klinichnykh doslidzhen tsentralnoi naukovo-doslidnoi laboratorii Bukovynskoi derzhavnoi medychnoi akademii. [Modern methods of experimental and clinical research of the central research laboratory of the Bukovina State Medical Academy]. Navch.-met. posibn. Chernivtsi; 2001. 42 s.

## References

1. Lisovyi VM, Andon'ieva NM, Huts OA, Dubovyk MІa, Hrushka MA, Avchynnykova TO, ta in. Hostre nyrkove poshkodzhennia v strukturі urolohichnoi ta nefrolohichnoi patolohii [Acute kidney injury in the structure of urological and nephrological pathology]. Ukrainskyi zhurnal nefrolohii ta dializu. 2013;3(39):150-4.(in Ukrainian).
2. Sas PA. Patohenetychna rol peroksydnoho okysnennia lipiv v poshkodzhenni nyrok pry hostromu urazhenni lehen [The pathogenetic role of the peroxide oxidation in

**Відомості про авторів:**

Унгурян Тетяна Миколаївна – аспірант кафедри фармакології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

Заморський Ігор Іванович – професор, зав. кафедри фармакології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна.

**Сведения об авторах:**

Унгурян Татьяна Николаевна – аспирант кафедры фармакологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

Заморский Игорь Иванович – профессор, зав. кафедры фармакологии Высшего государственного учебного заведения Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина.

**Information about the authors:**

Unguryan Tatiana Nikolaiivna – postgraduate student of Pharmacology department of Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

Zamorskii Igor Ivanovich – professor, chief of Pharmacology department of Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine.

*Надійшла до редакції 23.08.2017*

*Рецензент – проф. Роговий Ю.С.*

*© Т.М. Унгурян, І.І. Заморський, 2017*