**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Нирки належать до органів, які одними із перших реагують на токсичний вплив ксенобіотиків, що пов’язано з їхньою детоксикаційною функцією (Forbes J. M., 2000). Протипухлинні ліки на основі перехідних металів мають нефротоксичну дію, особливо такі препарати як цисплатин і карбоплатин. Ці сполуки здатні змінювати редокс-стан клітин, що викликає цитоліз епітеліальних клітин канальців нирок, фібропроліферацію та запалення нирок (Sheikh-Hamad D., 2008). Тому існує необхідність пошуку нових або корекції існуючих схем протипухлинної терапії з менш токсичними побічними ефектами та посиленням їхнього лікувального ефекту. Сполуки Ренію з почверним зв’язком мають унікальні антирадикальні та антиоксидантні властивості та є нетоксичним (Скорик О. Д., 2009). Зокрема, було доведено гепатопротекторні властивості (Івчук В. В., 2011) сполук Ренію з різними органічними лігандами. Також в експериментах з окремими кластерними комплексами Ренію було показано відсутність змін функціональних маркерів нирок за умов введення їх здоровим щурам, а також їхню здатність знижувати нефротоксичну дію таких токсикантів як тетрахлорметан і цисплатин (Бабій С. О., 2010). Проте залишається невивченим стан нирок при введенні кластерних сполук Ренію в моделі пухлинного росту. Отже, актуальним є завдання – з’ясувати, чи здатні кластерні сполуки Ренію з почверним зв’язком гальмувати оксидативний стрес, що виникає у тканинах нирок при канцерогенезі і призводить до порушення їхнього функціонального стану.

**Мета дослідження:** дослідити біохімічні маркери функціонального стану нирок у моделі пухлинного росту у щурів за умов введення кластерних сполук Ренію і цисплатину.

**Задачі дослідження:**

1. Визначити кліренс креатиніну, відносну реабсорбцію води, відносну масу нирок щурів за введення кластерних сполук Ренію та цисплатину у моделі пухлинного росту і гострої нефропатії.
2. Дослідити рівень загального білку та активність ферментів (лактатдегідрогенази і γ-глутамілтранспептидази) у тканині нирок та сечі щурів за введенням кластерних сполук Ренію і цисплатину у моделі пухлинного росту.
3. Дослідити антиоксидантні властивості сполук Ренію за введення кластерних сполук Ренію та цисплатину у моделі пухлинного росту, шляхом визначення рівня карбонільних, тіолових, дисульфідних груп білків, низькомолекулярних тіолів і тіол-дисульфідного співвідношення у тканині нирок щурів і гострої нефропатії.
4. Визначити наявність морфологічних змін у нирковій тканині щурів за умов введення кластерних сполук Ренію і цисплатину у моделі пухлинного росту.
5. Обґрунтувати можливий механізм нефропротекторної активності кластерних сполук Ренію.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше встановлено зміну біохімічних маркерів функціонального стану нирок у моделі пухлинного росту у щурів за введення кластерних сполук Ренію і цисплатину. Вперше виявлено нефропротекторну дію кластерних сполук Ренію у моделі пухлинного росту, що підтверджується зниженням активності ферментів у сечі, збільшенням швидкості гломерулярної фільтрації та морфологічним станом клітин нирок, збереженням концентраційної та фільтраційної функцій нирок під їхнім впливом. Доведено, що під дією кластерних сполук Ренію відбувається нормалізація процесів протеїнурії та ферментурії, викликаних ушкоджуючими чинниками, що підтверджує їхні властивості щодо збереження цілісності клітин проксимального і дистального відділів нефронів. Вперше з’ясовано, що досліджені сполуки здатні стабілізувати окисно-відновну рівновагу у клітинах нирок шляхом зниження інтенсивності процесу пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та підвищення пулу тіол-вмісних антиоксидантів. Вперше доведено, що ефективність пригнічення процесу пероксидного окиснення ліпідів у тканині нирок кластерними комплексами Ренію залежить від інтенсивності радикальних процесів, викликаних токсикантами, що дає змогу віднести ці сполуки до ефективних антиоксидантів.

На основі отриманих результатів запропоновано узагальнену схему можливого механізму нефропротекторних властивостей кластерних сполук Ренію.

**Практичне значення отриманих результатів, впровадження їх у практику.** Одержані дані щодо антиоксидантних і нефропротекторних властивостей наноліпосомнихформ комплексів Ренію з органічними лігандами роблять актуальними подальші дослідження цих сполук як перспективних лікарських препаратів. Вони є підґрунтям для розробки засобів і схем корекції стану нирок при онкологічних захворюваннях, пов’язаних з нефротоксичною дією протипухлинних препаратів та порушенням прооксидантно-антиоксидантної рівноваги. Розроблено методологію введення цитостатиків у ліпосомних формах, що дозволяє досягти одночасно значного протипухлинного ефекту завдяки синергічній або адитивній дії сполук Ренію і Платини та знизити токсичність сполук Платини на нирки завдяки антиоксидантній активності почверного зв’язку у складі кластерних сполук Ренію. Основною галуззю для застосування даних досліджень є медицина, а саме медичні установи та науково-дослідні установи, які займаються проблемами лікуванням пухлинних захворювань. Отримані результати є новими і відповідають світовому рівню, що підтверджується публікацією низки матеріалів у фахових вітчизняних і міжнародних виданнях, апробацією у вигляді доповідей на вітчизняних і міжнародних наукових форумах.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 31 роботу: 15 тез доповідей на конференціях і 4 статей в провідних фахових виданнях України, 2 в реферованих фахових виданнях України і 3 статті опубліковано в міжнародних журналах з ненульовим імпакт-фактором.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи.** У роботі досліджувались кластерні сполуки Ренію(ІІІ) з алкільними лігандами у наноліпосомній формі (на основі фосфотидилхоліну) за їхнього окремого введеня або у складі протипухлинної системи Реній-Платина.

У роботі використовували комплекси ряду тетракарбоксилатів та дикарбоксилатів у цис-конфігурації (рис.1): Re*tetra-isobutirate* – [Re2(*i*-C3H7COO)4Cl2] – дихлоротетра-μ-ізобутиратодиреній(ІІІ); Re*cis-isobutirate* – Re2(i-C3H7COO)2Cl4∙2(CH3)2SO∙2Н2О – диакватетрахлоро-ди-μ-ізобутиратодиреній(III); Re*cis-pivalate* – Re2((CH3)3CCOO)2Cl4∙2(CH3)2SO∙2Н2О – диакватетрахлоро-ди-μ-півалатодиреній(III), Re*Ad1 –* біс-диметилсульфоксидо-цис-тетрахлоро-ди-µ-адамантилдикарбоксилатодиреній(III) – Re2(HOOCC10H14COO)2Cl4·2CH3CN; Re*Ad1 –*біс-диметилсульфоксидо-цис-тетрахлоро-ди-µ-аміноадамантанатодиреній(III) – Re2((NH3C10H14COO)2Cl4·2DMSO)Cl2.



*Рис. 1. Типи досліджуваних комплексних сполук ренію з органічними лігандами.*

*Примітки: І – тетракарбоксилати (комплекс Retetra-isobutirate);ІІ – цис-дикарбоксилати (комплекси Recis-isobutirate і Recis-pivalate)(X = Cl, R = i-C3H7 – ізобутил; (CH3)3C – піваліл; C10H14COO – адамантил (L – Н2О).*

Дослідження проводили на щурах-самицях лінії Вістар вагою 100-150 г, яких утримували в стандартних умовах віварію. Маніпуляції з тваринами проводилися відповідно до правил „Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей”. Пухлинний ріст моделювали шляхом трансплантації здоровим щурам 20%-ї суспензії клітин карциноми Герена (Т8) у фізіологічному розчині (Івчук В. В., 2011). Протипухлинну систему Реній-Платина вводили двома способами. Перший – [Re]nl+cPt – внутрішньочеревинне десятиразове введення за схемою антиоксидантної терапії кластерних сполук Ренію у наноліпосомній формі ([Re]nl) на 3-й день після трансплантації пухлини з 48-годинним інтервалом впродовж 21 доби (Мeerson F. Z., 1983) з одноразовим введенням розчину цисплатину на 9-у добу після трансплантації пухлини (Taylo S. K., 2003). Другий – [Re+cPt]nl – введення за схемою антиоксидантної терапії змішаних наноліпосом навантажених протипухлиною системою Реній-Платина з молярним співвідношенням компонентів 1:4 ([Re+cPt]nl). Окреме введення кластерних сполук Ренію, цисплатину (cPt) і його наноліпосомної форми ([cPt]nl) проводили відповідно до цих двох схем. Експериментальна доза цисплатину становила 28 мкМ/кг (Taylo S. K., 2003), а ренієвої сполуки – 7×10 мкМ/кг. Контрольну групу становили тварини, яким вводили пусті наноліпосоми аналогічним способом у кількості 35 мМ/кг. Наноліпосоми, навантажені сполуками Ренію та Платини, виготовляли за (Ran Y., 2003).

В експерименті з гострою інтоксикацією тетрахлорметаном дослідні сполуки вводили за схемою, аналогічною моделі пухлинного росту. В останню добу експерименту ініціювали токсичну нефропатію шляхом введення 50% розчину тетрахлорметану (ТХМ, СCl4) у оливковій олії в дозі 5 мл/кг. Тварин декапітували через 24 години після введення ТХМ.

Перед декапітацією у тварин проводили збір сечі в умовах індукованого діурезу з використанням 1% водного навантаження за допомогою сталевого зонду з оливою (Берхин Е. Б. 1972). Свіжозібрану сечу центрифугували і впродовж наступних 4-х годин проводили аналіз зразків. Декапітацію тварин здійснювали під етерним наркозом відповідно до правил „Європейської конвенції захисту хребетних тварин, використаних в експериментальних та інших наукових цілях”. Під час декапітації збирали кров у пробірки з гепарином, після цього у тварин видаляли обидві нирки. Нирки промивали від залишків крові охолодженим фізіологічним розчином і зважували. У 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,4) готували 10% гомогенат нирок (Yao X., 2007). Концентрацію креатиніну, загального білку та активність лактатдегідрогенази (ЛДГ, КФ.1.1.1.27) і γ-глутамілтранспептидази (ГТП, КФ.2.3.2.2) визначали в сечі та гомогенаті нирок з використанням стандартних наборів реактивів (Філісит-діагностика, Україна). Концентрацію креатиніну представляли у ммоль/л проби, концентрацію білку в сечі у мг/мл проби, зібраної впродовж 2 год. Активність в сечі ЛДГ і ГТП представляли відповідно в умовних одиницях в 1 л дослідної проби (Од/л), а в гомогенаті нирок в умовних одиницях на 1 мг білку у дослідній пробі (Од/мг білку). Кліренс креатиніну (CCr) і відносну реабсорбції води за допомогою методик, що були описані у роботах (Папаян А. В., 2004). Визначення концентрації низькомолекулярних тіолів, тіолових, дисульфідних та карбонільних груп білків (Орехович В. Н., 1977) виконували спектрофотометрично. Гістологічні дослідження нирок проводили з використанням світлового мікроскопа Leica CME (Німеччина) за допомогою фарбування зрізів тканин гематоксиліном та еозином за загальновідомими методами. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми *SPSS v13* та стандартного пакету комп’ютерних програм MS Excel*.* Достовірність відмінностей між групами даних розраховували за допомогою обчислення непараметричного *U-*критерію Манна-Уітні. Оцінку взаємозв’язків між біохімічними показниками проводили за допомогою кореляційного аналізу за критерієм Спірмана (rs). Результати при Р < 0,05 вважалися достовірними (Лакин Г. Ф., 1990).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

**Зміни концентрації та кліренсу креатиніну, відносної реабсорбції води в нирках щурів за введення кластерних сполук Ренію та цисплатину.** У процесі розвитку пухлини відмічалось накопичення в крові азотовмісних сполук, на що вказує збільшення рівня креатиніну в плазмі крові порівняно з контрольною групою в 1,3 раза. Особливо підвищувався вміст креатиніну крові у групах щурів-пухлиноносіїв, де вводився цисплатин. При введення його розчинної форми вміст креатиніну в крові збільшувався в 1,5 раза, а при введенні наноліпосомної форми – в 2,8 раза, що підкреслює негативний вплив цього цитостатика на фільтраційну функцію і здатність нирок до виведення з кровотоку продуктів азотного обміну (Voss J.-U., 2003). Кліренс креатиніну значно знижувався у процесі розвитку новоутворення (на 13%) і при введенні щурам-пухлиноносіям цисплатину у розчині (на 87%) та у ліпосомній формі (на 40%). Відносна реабсорбція води в нирках також знижувалась при введенні цисплатину на 4%. Це свідчить про глибокі деструктивні процеси, що протікають в організмі, та порушення концентраційної і фільтраційної функцій нирок дослідних тварин.

Введення сполук Ренію у ліпосомній формі незалежно від їхньої структури призводило до значного зниження концентрації креатиніну крові і підвищенні концентрації креатиніну в сечі, порівняно з групою Т8+cPt, та практично нормалізувало параметри кліренсу креатиніну і відносної реабсорбції води, що свідчить про здатність кластерних сполук Ренію до нормалізації функції нирок за дії ушкоджуючих чинників різного походження. Введення нефротоксиканту цисплатину разом із сполуками Ренію різними способами не призводило до значних змін концентрації креатиніну в сечі і крові та кліренсу креатиніну у порівнянні з контролем, що свідчить про унікальну властивість сполук Ренію до зменшення токсичної дії цисплатину на нирки. Зроблені висновки додатково підтверджувались даними дослідження відносної ваги нирок та хвилинного діурезу (представлено у описі роботі).

**Зміни інтенсивності протеїнурії та ензимурії у щурів за введення кластерних сполук Ренію та цисплатину.** Пухлинний ріст призводив до розвитку інтенсивної протеїнурії, на що вказує підвищення концентрації білку у сечі на 38%, порівняно з контролем. Це пояснюється збільшенням проникності плазматичних мембран гломерулярних клітин внаслідок посиленої продукції пухлиною активних форм кисню, гуморальних факторів (гормони, фактори росту, цитокіни і пухлинні антигени) та зміною азотного балансу в цілому організмі (Ronco P. M., 1999). При введенні щурам-пухлиноносіям цисплатину вміст загального білку в сечі збільшувався на 52%, порівняно з контролем.

З метою дослідження топології ушкодження нефрону і цілісності мембранних структур дистального і проксимального відділів нефрону вивчали активність ЛДГ і ГТП в сечі. Розвиток новоутворення та введення цисплатину збільшували активність ГТП в 3; ЛДГ в 1,5 раза порівняно з контролем, що свідчить про ушкодження клітин проксимального і дистального відділу нефрону, для яких специфічно локалізовані досліджувані ферменти, що досліджували (Gasting D., 2006). Введення кластерних сполук Ренію знижувало токсичний ефект пухлини на нирки (зниження загального білку в сечі – на 32%, активність ГТП на 54%, порівняно з групою Т8, та зниження активності ЛДГ до контрольного рівня). Це вказує на зменшення проникності плазматичних мембран канальцевих клітин, вірогідно, внаслідок зниження вільнорадикальних та окисних процесів під дією кластерних сполук Ренію.

**Зміни ферментативної активності нирок у моделі пухлинного росту за введення кластерних сполук Ренію та цисплатину.** Розвиток пухлини призводить до збільшення активності ГТП – на 29% і ЛДГ – на 53%, порівняно з контролем. Як видно з отриманих результатів, майже в усіх дослідних групах відмічалось збільшення активності ГТП в гомогенаті нирок при введенні цисплатину і кластерних сполук Ренію в 1,5-3 рази, порівняно з контролем, що може бути пов’язане з участю даного ензиму у метаболізмі сполук на основі перехідних металів, та розщепленні їхніх глутатіонових кон’югатів (Townsend D. M., 2003). Поряд з цим, активність ЛДГ в гомогенаті нирок достовірно змінювалась порівняно з контролем лише в групах щурів з пухлиною і при введенні цисплатину (в 1,5-2,0 рази). Це може бути пов’язане з гіпоксичним впливом як пухлини, так і цисплатину на ниркову тканину, та активацією позамітохондріального шляху синтезу АТР (анаеробного гліколізу) (Vazquez A., 2010).

**Зміни інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, окиснення білків і тіол-дисульфідного співвідношення у тканині нирок за введення щурам-пухлиноносіям кластерних сполук Ренію та цисплатину.** Пухлинний ріст призводив до збільшення інтенсивності ПОЛ у тканині щурів, на що вказує збільшення вмісту ТБК-активних продуктів у 4,3 раза, порівняно з контролем. Введення цисплатину збільшувало інтенсивність процесу ПОЛ, концентрація ТБК-активних продуктів збільшувалася у 4,5 раза порівняно з контролем. Введення сполук Ренію, незалежно від їхньої структури, призводило до зниження інтенсивності процесу ПОЛ на 71% у порівнянні з групою щурів пухлиноносіїв. Слід відмітити, що при окремому введенні сполук Ренію у моделі канцерогенезу гальмування росту пухлини складало у середньому від 30 до 90%. Отже, здатність до гасіння ПОЛ в нирковій тканині у моделях пухлинного росту показано для сполук Ренію незалежно від їхньої протипухлинної активності. Введення протипухлинної системи Реній-Платина також призводило до гасіння процесів ПОЛ у нирках щурів в середньому на 70-75%. Додатковим підтвердженням антиоксидантних властивостей кластерних сполук Ренію у моделі пухлинного росту виявилися результати дослідження вмісту карбонільних груп білків і тіол-дисульфідного коефіцієнту, концентрації низькомолекулярних тіолів, а також нормалізація активності ферментів системи глутатіону: глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази і глутатіон-S-трансферази.

Слід звернути увагу на те, що рівень ТБК-активних продуктів в нирковій тканині у процесі розвитку пухлини досягав 125±2,6 нмоль/г тканини, а при введенні цисплатину – 188±1,0 нмоль/г тканини. Зменшення інтенсивності процесу ПОЛ у щурів-пухлиноносіїв становило до 75%, а при введенні протипухлинної системи Реній-Платина – до 90%. Тобто, спостерігається зростання ефективності антиоксидантної функції кластерних сполук Ренію із зростанням інтенсивності оксидативного стресу у тканині. Це є підставою віднести кластерні сполуки Ренію до сполук, що активуються інтенсифікацією вільнорадикальних процесів у клітинах (Graf N., 2013), і виконують антиоксидантні функції тим ефективніше, чим більшою є інтенсивність оксидативного стресу.

**Морфологічні характеристики ниркової тканини щурів-пухлиноносіїв за умов введення кластерних сполук Ренію і цисплатину.** Розвиток пухлини і введення цисплатину призводить до суттєвих морфологічних змін у нирковій корі. Зміни нирок проявлялися помірно вираженою дистрофією епітелію канальців з поодинокими некрозами, значним повнокров’ям судин та наявністю ділянок крововиливів, що є однією з ознак ішемічного ушкодження.

Гломерули були нерівномірно повнокровні з розширеними капілярами, збільшені у розмірі, зменшення простору гломерулярної капсули. Це свідчить про збільшення внутрішньоклітинного судинного тиску внаслідок набряку тканини. При введенні цисплатину також відмічались ознаки токсичного ушкодження, що проявлялось у значній вакуолізації гломерулярних клітин.

**b**

**a**

Це відображає порушення колоїдно-осмотичного тиску у клітинах і призводить до їхнього некрозу (Yasuno K., 2010; Pather L., 2007; Levey A. S., 1999). Вивчення морфології коркового шару нирок щурів-пухлиноносіїв після введення кластерних сполук Ренію і [Re+cPt]nl (рис. 1 ІІ i ІІI) показало, що патологічні зміни структури тканин були значно меншими порівняно з тваринами-пухлиноносіями, яким вводили цисплатин.

Кора нирок і їхня мозкова частина мали чіткі контури плазматичних мембран клітини, епітелій звивистих канальців також знаходився в межах норми, відмічалось зменшення кількості повнокровних ділянок. Отже, морфологічні дослідження повністю підтвердили показані вище біохімічні зміни біохімічних маркерів функціонального стану нирок за введення кластерних сполук Ренію і цисплатину, що є додатковим доказом здатності кластерних сполук Ренію до нормалізації функції нирок при дії ушкоджуючих факторів.

**Загальна схема ураження нирок та нефропротекторних властивостей кластерних сполук Ренію.** Отримані нами дані свідчать про те, що розвиток пухлини призводить до розвитку оксидативного стресу як в цілому організмі, так і в нирках. Внаслідок продукції пухлиною продуктів життєдіяльності, вільних радикалів і токсичних метаболітів, які порушують окисно-відновну рівновагу, знижується тіоловий статус нирок, що призводить до ще більшого накопичення внутрішньоклітинних вільних радикалів. При дії даних ушкоджуючих чинників посилюється пероксидне окиснення ліпідів з характерним для цього процесу ушкодженням плазматичних мембран клітин, а окисна модифікація білків призводить до дисфункції ферментів в нефроцитах, в тому числі антиоксидантних. Такі зміни посилюються введенням цисплатину, нефротоксична дія якого вже є доведеною і обумовлює режим застосування цього препарату. Сучасні дослідження довели, що в основі механізму токсичної дії більшості похідних перехідних металів полягає їхня висока специфічність до тіол-вмісних сполук, більшість з яких представлена антиоксидантами (Valko M., 2006). В результаті таких змін в нирковій тканині відмічається накопичення продуктів азотного обміну в крові, зниження кліренсу креатиніну, що свідчить про порушення фільтраційної здатності нирок, а також посилення протеїнурії та ензимурії, внаслідок збільшення проникності плазматичних мембран нефроцитів.

Введення кластерних сполук Ренію як окремо, так і у складі протипухлинної системи Реній-Платина, знижує активність ферментів в сечі і збільшує швидкість гломерулярної фільтрації. Можна припустити, що в основі механізму дії кластерних сполук Ренію знаходяться антиоксидантні властивості і здатність знижувати вільнорадикальні процеси в клітинах. Відомо, що здатність до зниження окисних процесів, викликаних введенням цисплатину, у таких антиоксидантів як вітамін С і Е, еллагова кислота, аміногуанідин не перевищувала 40% (Atessahin A., 2006; Yüce A., 2007; Atasayar S., 2009). Кластерні сполуки Ренію містять почверний зв’язок, який відсутній в природних молекулах і має антиоксидантні функції, які виявляються у здатності до зниження інтенсивності процесу пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) (Івчук В. В., 2011; Леус І. В., 2012). Ці сполуки відрізняються від звичайних антиоксидантів, які містять у своїй структурі π-кон’юговані електронні системи; натомість, в кластерних сполуках Ренію антиоксидантна функція здійснюється завдяки почверному зв’язку, який містить δ-компонента, утворену d-електронами перехідного елементу Ренію. До того ж, дослідження молекулярних механізмів взаємодії почверного зв’язку з радикалами (результати знаходяться у друці), свідчить про двостадієву реакцію знешкодження активних радикалів, на відміну від одностадієвої реакції з π-ненасиченими сполуками. Унікальна здатність сполук Ренію до взаємодії з вільними радикалами може частково пояснити встановлену нами нефропротекторну активність цих сполук.



Отримані результати дозволяють проаналізувати деякі аспекти механізму нефропротекторної дії кластерних сполук Ренію, які включають здатність почверного зв’язку до взаємодії з вільними радикалами, що може бути основою нефропротекторного ефекту.

**ВИСНОВКИ**

Вивчено зміни біохімічних маркерів функціонального стану нирок щурів за введення кластерних сполук Ренію і цисплатину у моделі пухлинного росту та встановлено нефропротекторні властивості сполук Ренію, що містять почверний зв’язок.

1. Встановлено, що розвиток карциноми Герена і введення цисплатину призводять до зниження хвилинного діурезу на 46%, кліренсу креатиніну на 12–88% та до зниження відносної реабсорбції води в ниркових канальцях до 4%, що свідчить про значні порушення концентраційної та фільтраційної функцій нирок; введення сполук Ренію різними способами призводило до підвищення значень цих параметрів до контрольного рівня.

2. Доведено, що у процесі розвитку пухлини і введення цисплатину вміст загального білка в сечі збільшувався в 1,9 раза; активність γ-глутамілтранспептидази в сечі збільшувалась у 6,5 раза, а лактатдегідрогенази – в 1,5–3,0 рази, порівняно з контролем; введення кластерних сполук Ренію знижувало активність γ-глутамілтранспептидази в сечі у середньому в 1,4 раза, порівняно з групою щурів-пухлиноносіїв з одночасним зниженням активності лактатдегідрогенази в сечі до контрольних значень.

3. Показано, що пухлинний ріст, введення цисплатину призводило до зростання активності γ-глутамілтранспептидази до 3,0 разів і лактатдегідрогенази – в 1,5–2,0 рази, порівняно з контролем; введення кластерних сполук Ренію збільшувало активність γ-глутамілтранспептидази в нирках на 9%, порівняно з контролем; введення протипухлинної системи Реній-Платина нормалізувало активність γ-глутамілтранспептидази і лактатдегідрогенази в нирковій тканині моделі пухлинного росту, що свідчить про підтримку цілісності нефроцитів і нормалізації біохімічних процесів.

4. Встановлено, що ріст пухлини і введення цисплатину призводили до інтенсифікації процесу пероксидного окиснення ліпідів і окисної модифікації білків у тканині нирок, про що свідчило підвищення концентрації ТБК-активних продуктів в 4,5–6,3 раза і карбонільних груп білків в 1,7–2,0 рази відносно контрольних значень; введення сполук Ренію в усіх експериментах незалежно від структури і способу введення супроводжувалось зниженням концентрації ТБК-активних продуктів і карбонільних груп білків практично до контрольного рівня, що демонструє властивість сполук Ренію до зменшення радикальних процесів у нирковій тканині.

5. Показано, що розвиток новоутворення і введення цисплатину призводить до зниження тіол-дисульфідного співвідношення в середньому на 71%, а концентрації низькомолекулярних тіолів в 2,7 раза, у порівнянні з контролем; введення сполук Ренію призводило до підвищення у гомогенаті нирок значення тіол-дисульфідного коефіцієнту в середньому на 74%, а концентрації глутатіону в середньому на 50% у порівнянні з групою щурів-пухлиноносіїв, що вказує на зниження інтенсивності окисних процесів в нирках за введення ренієвих сполук.

6. Відмічено, що у процесі розвитку пухлини і введення цисплатину морфологічні зміни відбуваються в корі нирок та полягають у появі значної кількості повнокровних судин, ділянок крововиливів, ушкодженні гломерулярних і канальцевих клітин, втраті чітких контурів канальцевого епітелію, його злущування і закупорювання канальцевого простору; введення ренієвих сполук сприяло нормалізації морфологічної структури ниркової тканини зі зменшенням ознак деструктивних процесів у клітинах нефрону.

7. Вперше досліджено вплив введення кластерних сполук Ренію, які відрізняються наявністю замісників у структурних радикалах на окисно-відновний стан тканин нирок у моделі гострої токсичної нефропатії. Введення обох сполук Ренію призводило до гальмування інтенсивності вільнорадикальних реакцій, що віддзеркалювалося в першу чергу на зниженні інтенсивності процесу ПОЛ.

8. Розроблено методологію введення цитостатиків у ліпосомних формах, що дозволяє досягти одночасно значного протипухлинного ефекту завдяки синергічній або адитивній дії сполук Ренію і Платини та знизити токсичність сполук Платини на нирки завдяки антиоксидантній активності почверного зв’язку у складі кластерних сполук Ренію.

9. Запропоновані кластерні комплекси ренію є перспективними для впровадження в медицину у якості сполук, що проявляють антиоксидантні властивості з нефропротекторною активністю. Заявлені комплексні сполуки можуть бути використані у протипухлинній терапії, як окремі діючі речовини, так і у комбінованій терапії з відомими цитостатиками, а також є підґрунтям для розробки засобів і схем корекції онкологічних захворювань та патологій, пов’язаних з порушенням прооксидантно-антиоксидантної рівноваги.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ГТП – γ-глутамілтранспептидаза

ЛДГ – лактатдегідрогеназа

ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів

ТБК – тіобарбітурова кислота

ТДК – тіол-дисульфідний коефіцієнт

сPt – цисплатин

Re – кластерна сполука Ренію (група сполук)

Re-Pt – Реній-Платинова система (група сполук)