

И. И. Заморский¹, Т. С. Щудрова¹, В. Г. Зеленюк¹, Н. С. Линькова^{2,3},
Т. Е. Ничик², В. Х. Хавинсон^{2,4}

ВЛИЯНИЕ ПЕПТИДОВ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У СТАРЫХ КРЫС

¹ Буковинский государственный медицинский университет, 58002, Украина, Черновцы, Театральная пл., 2, e-mail: igor.zamorskii@gmail.com; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3, e-mail: khavinson@gerontology.ru; ³ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, 29; ⁴ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

Более $\frac{1}{4}$ лиц пожилого и старческого возраста страдают патологией почек. В связи с этим профилактика заболеваний почек с помощью безопасных и эффективных нефропротекторов является актуальной задачей геронтологии. В работе изучено влияние полипептидного комплекса почек (ПКП), пептидов *AED*, *EDL*, *AEDG* на функциональное состояние почек у старых крыс. Применение ПКП, пептидов *AED* и *EDL* в 1,2–1,4 раза повышало диурез. ПКП и пептид *AED* снижали концентрацию белка в моче и его экскрецию в 1,5–2,8 раза. ПКП, пептиды *AED* и *EDL* повышали дистальный транспорт ионов натрия в 1,2–1,3 раза. Пептиды *AED* и *EDL* повышали экскрецию ионов натрия соответственно в 1,3 и 1,6 раза. Ренальные эффекты пептида *AEDG* заключались в снижении скорости клубочковой фильтрации на 21%, уменьшении концентрации белка в моче в 3,1 раза и его экскреции — в 2,5 раза. Пептид *AEDG* снижал абсолютную реабсорбцию ионов натрия в 1,3 раза и повышал дистальный транспорт ионов натрия в 1,4 раза. Реализация клубочково- и канальцево-канальцевого баланса при применении пептидов подтверждена корреляцией скорости клубочковой фильтрации и абсолютной реабсорбции ионов натрия, а также проксимальной и дистальной реабсорбции ионов натрия. В ткани почек под влиянием пептидов наблюдали повышение активности ферментов антиоксидантной защиты на фоне снижения интенсивности процессов пероксидации, что в комплексе с данными морфологического исследования свидетельствует об отсутствии нефротоксических эффектов. ПКП и пептиды *AED*, *EDL*, *AEDG* могут рассматриваться в качестве нефропротекторных веществ при старении почек.

Ключевые слова: пептиды, ренальные эффекты, нефропротекция, старение

По статистическим данным, у 10–16 % взрослого населения зарегистрирована патология почек. Каждый четвертый мужчина и каждая пятая женщина старше 65 лет страдают хронической

болезнью почек (ХБП), развитие которой ассоциируется с возрастным снижением почечной функции и наличием сопутствующих патологий — гипертензии, диабета, первичных ренальных заболеваний [13, 14]. Вследствие этого частота развития ХБН у лиц пожилого и старческого возраста увеличивается [13]. Результатом развития ХБП является снижение качества жизни, увеличение частоты госпитализаций, повышенный риск сердечно-сосудистых инцидентов и преждевременной смерти [12, 19].

Своевременное использование превентивных нефропротекторных средств, ранняя диагностика и терапия начальных стадий развития нарушений почечной функции способны предотвратить прогрессирование патологии и значительно снизить риск осложнений [9, 10]. Изучение изменений морфофункционального состояния почек позволяет выявить потенциальные нефропротекторы и создает предпосылки для их применения с целью профилактического и терапевтического воздействия на функцию почек и водно-солевого обмена.

В исследовании использовали пептиды, разработанные в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии: полипептидный комплекс почек (ПКП) [18] и короткие синтетические пептиды — аланил-глутамил-аспарагиновая кислота (*AED*) [17], глутамил-аспартил-лейцин (*EDL*) [16], аланил-глутамил-аспартил-глицин (*AEDG*) [15]. Эти пептиды стимулируют рост органотипических культур ткани почек у молодых и старых животных, регулируют экспрессию сигнальных молекул в первичных диссоциированных культурах клеток почек при их старении [6–8]. Ранее установлено нефропротекторное действие ПКП и пептидов *AED*, *EDL*, *AEDG* в экспери-

ментальных моделях токсического и ишемически-реперфузионного острого повреждения почек [2–4].

Цель исследования — изучение ренальных эффектов ПКП и пептидов *AED*, *EDL*, *AEDG* при курсовом введении старым крысам.

Материалы и методы

Работа выполнена на 35 нелинейных белых старых (20–24 мес) крысах обоего пола массой 300–350 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария с поддержанием постоянной температуры (18–22 °С) и относительной влажности 50–55 %, на стандартном сбалансированном пищевом рационе (полнорационный комбикорм) со свободным доступом к воде. Все исследования проведены в соответствии с Директивой Европейского союза 2010/63/EU о защите животных, используемых в научных целях [11].

Животные были рандомизированно распределены на пять равных групп: 1-я — контрольная; животным 2–5-й групп ежедневно в течение 10 дней внутрибрюшинно в виде водного раствора вводили пептиды: ПКП в дозе 300 мкг/кг, пептиды *EDL* и *AED* в дозе 3 мкг/кг и пептид *AEDG* в дозе 7 мкг/кг. Использование указанных концентраций пептидов было установлено в проведенных ранее экспериментах [2–4].

Функциональное состояние почек у крыс исследовали в условиях водной нагрузки (внутрижелудочное введение питьевой воды в объеме 5 % от массы тела с последующим сбором мочи в течение 2 ч). Животных выводили из эксперимента путем декапитации под тиопенталовым (80 мг/кг) наркозом. Для оценки функционального состояния почек фотоколориметрическим методом определяли содержание креатинина в плазме крови и моче по реакции Яффе, концентрацию белка в моче — по реакции с сульфосалициловой кислотой, содержание ионов натрия и калия в плазме и моче — методом фотометрии пламени, содержание титруемых кислот и ионов аммония в моче — титрованием раствором гидрокарбоната натрия [5]. Стандартизацию показателей проводили путем пересчета на единицу массы тела животных или на 100 мкл клубочкового фильтрата. На основании полученных данных рассчитывали показатели функций почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ), экскрецию белка, титруемых кислот, ионов аммония, ионов водорода, ионов натрия и калия, реабсорбцию воды, ионов натрия, проксималь-

ный и дистальный транспорт ионов натрия). Для оценки прооксидантно-антиоксидантного баланса определяли содержание МДА, окислительно-модифицированных белков, активность каталазы и глутатионпероксидазы в гомогенате почек [1]. Гистологические срезы почек, окрашенные гематоксилином и эозином, изучали методом световой микроскопии (микроскоп «ЛЮМАМ-Р8», цифровая фотокамера «Olympus C740UZ») с анализом в программе «ВидеоТест — Размер 5.0» («Видеотест», Россия).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS Statistics 17.0. Характер распределения в группе определяли с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Достоверность межгрупповых различий оценивали по параметрическому *t*-критерию Стьюдента (при нормальном распределении переменных) и непараметрическому *U*-критерию Манна—Уитни (в случае отсутствия согласия данных с нормальным распределением). Наличие корреляции показателей определяли с помощью *r*-критерия Спирмена. Уровень значимости различий оценивали при $p < 0,01$ и $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Влияние полипептидного комплекса почек на морфофункциональное состояние ткани почек у старых крыс

ПКП оказывает диуретическое действие, на что указывает достоверное увеличение диуреза в 1,2 раза по сравнению с контрольной группой на фоне тенденции к увеличению СКФ и уменьшения реабсорбции воды. Обнаружено гипозотемическое действие ПКП, на что указывает уменьшение концентрации креатинина в плазме крови в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой. ПКП достоверно уменьшал содержание белка в моче в 1,8 раза и его экскрецию в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой. Со стороны кислоторегулирующей функции почек под влиянием ПКП выявлено увеличение *pH* мочи на 5 % на фоне достоверного увеличения экскреции ионов аммония в 1,3 раза и отсутствия изменений показателя экскреции титруемых кислот. При исследовании влияния ПКП на состояние ионорегулирующей функции почек была выявлена тенденция к увеличению экскреции ионов натрия с мочой, обусловленного увеличением диуреза. При отсутствии достоверных изменений абсолютной, относительной и проксимальной реабсорбции ионов

натрия, под влиянием ПКП наблюдали усиление в 1,2 раза дистального транспорта ионов натрия, однако стандартизированный показатель оставался на уровне контрольных значений. В группе животных, которым вводили ПКП, не обнаружено изменений экскреции ионов калия и концентрации калия в плазме крови (табл. 1). Состояние внутрипочечных механизмов авторегуляции является важным критерием комплексной оценки почечной функции в физиологических условиях, при развитии патологии, а также при изучении ренальных эффектов биологически активных веществ. В контрольной группе животных функционирование клубочково-канальцевого баланса отображалось прямой корреляцией СКФ и абсолютной реабсорбции ионов натрия ($r=0,863$), проксимального транспорта ионов натрия ($r=0,893$), дистального транспорта ионов натрия ($r=0,932$), а канальцево-канальцевая связь выражалась обратной корреляцией показателей проксимального и дистального транспорта ионов натрия ($r=-0,863$). Функционирование клубочково-канальцевого баланса в условиях применения ПКП характеризовалось наличием корреля-

ции СКФ и абсолютной реабсорбции ионов натрия ($r=0,893$), проксимального транспорта ионов натрия ($r=0,821$), канальцево-канальцевая связь оставалась отрицательной ($r=-0,739$), как и у контрольных животных.

На гистологических препаратах почек у крыс контрольной группы отсутствовали патологические изменения морфологической организации ткани: клубочки нормального строения, эпителий проксимальных и дистальных канальцев без выраженных патологических изменений. При этом в 3% эпителиоцитов присутствуют признаки обратимой гидрорической дистрофии, просветы канальцев свободные, интерстиций морфологически соответствует норме (рис. 1). В почках крыс, которым вводили ПКП, выявлено обратимое гидрорическое набухание 9% эпителиоцитов проксимальных канальцев почек преимущественно юкстамедуллярной зоны, что находится в пределах возрастной физиологической нормы (рис. 2, а). Эти изменения могут быть обусловлены влиянием ПКП на транспортные процессы воды, белка и ионов в проксимальных канальцах почек.

Таблица 1

Распределение показателей у крыс исследуемых групп, $M \pm SD$

Показатель	Контрольная группа	ПКП, 300 мкг/кг	EDL, 3 мкг/кг	AED, 3 мкг/кг	AEDG, 7 мкг/кг
Диурез, мл/2 ч	3,51±0,14	4,25±0,21*	4,40±0,24*	4,78±0,29*	3,94±0,17
PCr, мкмоль/л	57,65±1,83	42,14±3,27*	61,36±3,70	63,38±3,66	61,70±2,88
СКФ, мл/мин	516,32±39,12	605,63±49,87	507,84±53,45	566,07±58,34	406,22±33,44*
RH ₂ O, %	98,19±0,40	96,94±0,49	95,32±0,79*	95,59±0,69*	94,69±0,55*
Upr, г/л	0,031±0,006	0,017±0,005*	0,019±0,005	0,011±0,003**	0,01±0,001**
Epr, мг/2 ч	0,108±0,017	0,069±0,002*	0,084±0,004	0,048±0,01**	0,042±0,006*
pH мочи	7,16±0,08	7,55±0,09**	7,49±0,17*	7,13±0,14	7,40±0,12
ETK, мкмоль/2 ч	5,87±0,47	5,95±1,02	5,79±0,59	4,47±0,58	4,93±0,59
ENH ₄ ⁺ , мкмоль/2 ч	18,32±0,95	24,08±1,01*	16,67±1,31	16,29±0,95	21,10±2,13
ENa ⁺ , мкмоль/2 ч	1,36±0,14	2,11±0,52	4,38±0,16**	2,20±0,42**	1,66±0,14
RNa ⁺ , мкмоль/мин	85,61±7,50	99,58±7,76	86,01±8,55	87,56±7,30	66,42±5,72*
RFNa ⁺ , %	98,87±0,12	98,56±0,18	98,49±0,21	98,17±0,35**	98,62±0,11
TpNa ⁺ , ммоль/мин	67,33±6,15	78,12±6,39	66,50±7,15	67,80±6,11	50,89±4,64*
TdNa ⁺ , мкмоль/мин	3,99±0,19	4,87±0,29*	5,18±0,20**	5,16±0,27**	4,46±0,23
TdNa ⁺ , мкмоль/100 мкл	0,79±0,01	0,83±0,08	1,09±0,12*	0,97±0,10*	1,13±0,08**
PK ⁺ , ммоль/л	5,96±0,36	5,93±0,38	5,18±0,25	5,54±0,36	5,89±0,18
EK ⁺ , мкмоль/2 ч	22,61±2,85	21,66±2,20	24,31±2,83	19,90±2,40	21,79±2,28

Примечание. PCr — концентрация креатинина в плазме крови; RH₂O — реабсорбция воды; Upr — концентрация белка в моче; Epr — экскреция белка; ETK — экскреция титруемых кислот; ENH₄⁺ — экскреция ионов аммония; ENa⁺ — экскреция ионов натрия; RNa⁺ — абсолютная реабсорбция ионов натрия; RFNa⁺ — относительная реабсорбция ионов натрия; TpNa⁺ — проксимальный транспорт ионов натрия; TdNa⁺ — дистальный транспорт ионов натрия; PK⁺ — концентрация ионов калия в плазме крови; EK⁺ — экскреция ионов калия; здесь и в табл. 2: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — статистически значимые различия с контрольной группой.

**Влияние пептида EDL
на морфофункциональное состояние ткани почек
у старых крыс**

Пептид *EDL* имел диуретический эффект, что подтверждалось увеличением диуреза в 1,3 раза по сравнению с контрольной группой (см. табл. 1). Пептид *EDL* не влиял на концентрацию креатинина в плазме крови и СКФ, но приводил к уменьшению реабсорбции воды на 2,9%, что свидетельствует о канальцевом механизме увеличения диуреза ($r=-0,571$). В группе животных, которым вводили пептид *EDL*, наблюдали тенденцию к уменьшению концентрации белка в моче и его экскреции, но отличие с контрольной группой не было достоверным. Со стороны ионорегулирующей функции почек под влиянием *EDL* установлено увеличение в 1,3 раза экскреции ионов натрия. При этом показатели абсолютной, относительной реабсорбции и проксимального транспорта ионов натрия не менялись, а наличие выраженной корреляционной связи со СКФ ($r=0,964$) свидетельствует о нормальном функционировании

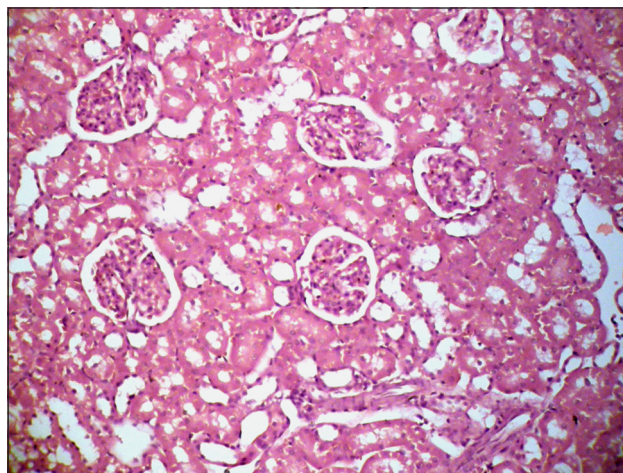


Рис. 1. Препарат коркового вещества почки крысы контрольной группы.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100

клубочково-канальцевого баланса при применении пептида *EDL*. При отсутствии влияния пептида *EDL* на проксимальный транспорт натрия выявлено усиление дистального транспорта иона в 1,3 раза, что подтверждено увеличением стандар-

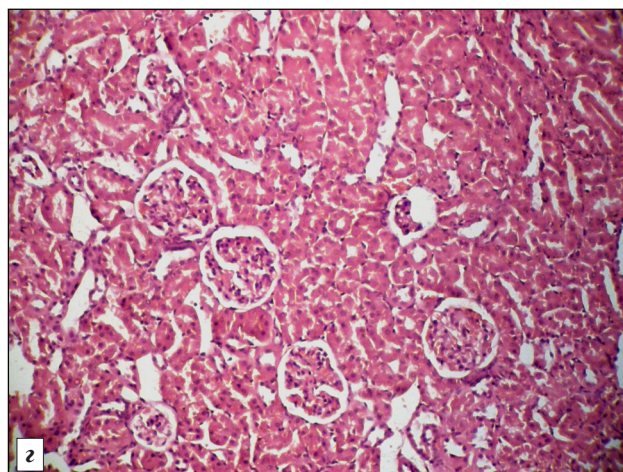
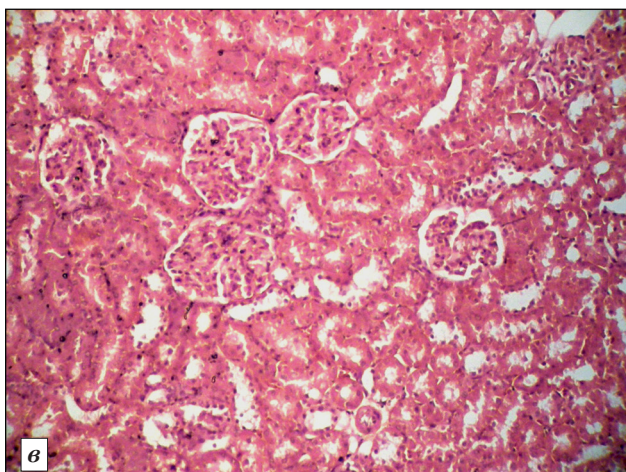
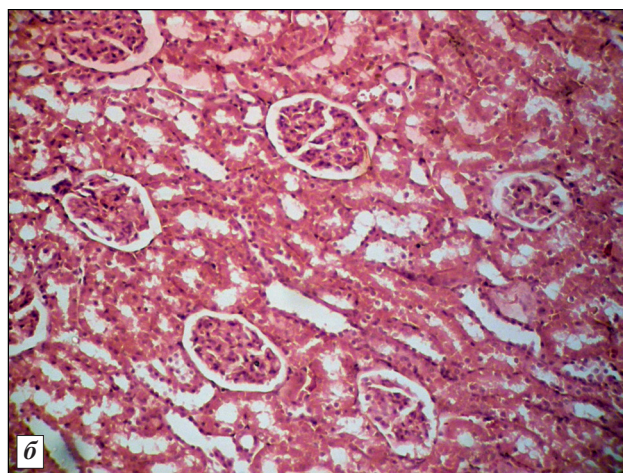
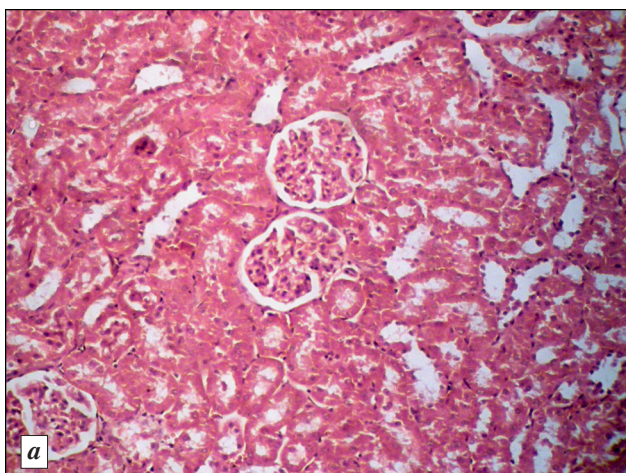


Рис. 2. Препарат коркового вещества почки крысы после введения пептидов:

а — полипептидного комплекса почек; б — *EDL*; в — *AED*; г — *AEDG*. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100

тизированного по СКФ показателя, а канальцево-канальцевой баланс реализовался в отрицательной корреляционной зависимости ($r = -0,893$) показателей транспорта в разных отделах нефрона. При гистологическом исследовании выявлены единичные клетки эпителия проксимальных канальцев почек с признаками гидропического набухания (см. рис. 2, б), что соответствует физиологическим возрастным изменениям.

**Влияние пептида AED
на морфофункциональное состояние ткани почек
у старых крыс**

Пептид AED вызывает увеличение диуреза в 1,4 раза за счет уменьшения на 2,6 % канальцевой реабсорбции воды ($r = -0,758$), при отсутствии изменений СКФ и содержания креатинина в крови (см. табл. 1). Обнаружено существенное влияние на процессы транспорта белка: в группе животных, получавших пептид AED, наблюдали достоверное снижение концентрации белка в моче в 2,8 раза и снижение его экскреции в 2,3 раза. Под влиянием пептида AED выявлена тенденция к уменьшению экскреции титруемых кислот и ионов аммония без влияния на pH мочи. При применении пептида AED наблюдали увеличение экскреции ионов натрия с мочой в 1,6 раза, что обусловлено увеличением диуреза. Абсолютная реабсорбция ионов натрия не изменилась, однако показатель относительной реабсорбции уменьшился, что привело к усилению дистального транспорта ионов натрия в 1,3 раза по механизму канальцево-канальцевого баланса. Применение AED не влияло на процессы транспорта ионов калия и концентрацию ионов калия в плазме крови. Сохранение клубочково-канальцевого баланса при применении пептида AED характеризуется корреляционной зависимостью СКФ и абсолютной реабсорбции ионов натрия, проксимального транспорта ионов натрия ($r = 0,969$), а функционирование канальцево-канальцевого баланса подтверждено наличием обратной корреляционной связи проксимального и дистального транспорта ионов натрия ($r = -0,893$). Изучение гистопрепаратов почечной ткани выявило соответствие морфологической картины возрастной норме при отсутствии патологических изменений структуры клубочков, эпителия канальцев, интерстиция (см. рис. 2, в).

**Влияние пептида AEDG
на морфофункциональное состояние ткани почек
у старых крыс**

Пептид AEDG снижал СКФ на 21,3 % на фоне неизменной концентрации креатинина в крови (см. табл. 1). При применении пептида AEDG диурез оставался на уровне контрольных значений, реабсорбция воды уменьшилась на 1,5 % по сравнению с контрольной группой. Пептид AEDG оказал наиболее выраженное влияние на канальцевой транспорт белка: выявлено снижение содержания белка в моче в 3,1 раза и уменьшение его экскреции в 2,5 раза по сравнению с интактными животными. Пептид не влиял на кислоторегулирующую функцию почек и транспорт ионов калия. Снижение СКФ под влиянием пептида AEDG привело к уменьшению абсолютной реабсорбции ионов натрия в 1,3 раза за счет соответствующего снижения активности транспорта в проксимальном отделе нефрона. Активация канальцево-канальцевого баланса способствовала усилению дистального транспорта ионов натрия, на что указывает увеличение стандартизированного показателя в 1,4 раза. Реализация клубочково-канальцевого и канальцево-канальцевого баланса подтверждена корреляционной зависимостью СКФ и абсолютной реабсорбции ионов натрия ($r = 0,964$), проксимального транспорта ионов натрия ($r = 0,929$), а также проксимальной и дистальной реабсорбции ионов натрия ($r = -0,75$). При гистологическом исследовании выявлены дистрофические изменения в виде гидропического набухания 5 % эпителиоцитов проксимальных канальцев, что находится в пределах возрастной нормы (см. рис. 2, г).

**Влияние пептидов
на прооксидантно-антиоксидантный баланс
в ткани почек у старых крыс**

Важным компонентом поддержания гомеостаза является постоянство прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма. Процессы перекисного окисления необходимы для нормального функционирования биосистем, регуляции физико-химических свойств мембран клеток. АФК участвуют в метаболизме клеток как вторичные мессенджеры при передаче межклеточных и внутриклеточных регуляторных сигналов, в то время как усиление перекисного окисления приводит к развитию оксидативного стресса, который играет существенную роль в патогенезе многих заболеваний. Исследование влияния курсового введения пептидов на показатели прооксидантно-

Распределение показателей у крыс исследуемых групп, $M \pm SD$

Группа	Активность глутатионпероксидазы, нмоль/(мин•мг)	Активность каталазы, мкмоль/(мин•мг)	МДА, мкмоль/г	Окислительная модификация белков, ед/г
Контрольная	109,33±6,33	7,74±0,30	29,72±0,57	11,43±0,32
ПКП	135,75±6,79*	8,79±0,26*	29,23±0,87	11,04±0,50
EDL	169,91±14,38**	8,76±0,19*	25,49±0,60**	10,16±0,39*
AED	145,14±14,2*	8,04±0,38	17,47±2,49**	11,47±0,50
AEDG	142,35±9,31*	8,69±0,46*	27,03±0,32**	12,23±0,42

антиоксидантного равновесия в почках крыс позволило выявить их основные тканеспецифические эффекты (табл. 2).

Под влиянием олигопептидов *EDL*, *AED* и *AEDG* наблюдали снижение интенсивности ПОЛ, что сочеталось с уменьшением содержания окислительно-модифицированных белков при введении крысам пептида *EDL*. Со стороны антиоксидантной системы наблюдали увеличение активности каталазы под влиянием ПКП, пептидов *EDL* и *AEDG*, активности глутатионпероксидазы — во всех группах по сравнению с контрольной, с наиболее выраженным эффектом при введении пептида *EDL*.

Заключение

На основании экспериментов можно сделать вывод о том, что при курсовом десятидневном введении старым животным все изученные пептиды (ПКП, *AED*, *EDL*, *AEDG*) влияют на процессы канальцевого транспорта воды, белка и ионов в нефронах при сохранении внутрпочечных механизмов авторегуляции, при этом полипептидный комплекс почек, пептиды *AED* и *EDL* проявляют слабое диуретическое действие. Наряду с этим, отсутствие значительных сдвигов прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза и патологических изменений гистоструктуры почек свидетельствует об отсутствии у них нефротоксических свойств. Результаты исследования указывают на безопасность и перспективность применения полипептидного комплекса почек и коротких пептидов *AED*, *EDL*, *AEDG* для профилактики патологии почек при старении организма.

Литература

1. Арутюнян А. В., Дубинина Е. Е., Зыбина Н. Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекомендации. СПб., 2000.

2. Заморский И. И., Щудрова Т. С. Основные механизмы повреждения почек при рабдомиолизе и их коррекция органоспецифическими пептидами // Биофизика. 2014. Т. 59. № 5. С. 1023–1026.

3. Заморский И. И., Щудрова Т. С., Линькова Н. С. и др. Пептиды восстанавливают функциональное состояние почек при цисплатиновой острой почечной недостаточности // Бюл. экспер. биол. 2015. Т. 159. № 6. С. 708–712.

4. Заморский И. И., Щудрова Т. С., Линькова Н. С. и др. Нефропротективное действие пептида EDL при остром повреждении почек различного генеза // Бюл. экспер. биол. мед. 2017. Т. 163. № 3. С. 376–380.

5. Методы клинических лабораторных исследований (8-е изд.) / Под ред. проф. В. С. Камышников. М.: МЕДпресс-информ, 2016.

6. Рыжак А. П., Чалисова Н. И., Линькова Н. С. и др. Влияние полипептидов на пролиферацию и апоптоз клеток при старении // Клеточные технол. в биол. и мед. 2016. № 4. С. 221–225.

7. Хавинсон В. Х., Линькова Н. С., Полякова В. О. и др. Пептиды регулируют экспрессию сигнальных молекул в клеточных культурах почек при старении *in vitro* // Бюл. экспер. биол. мед. 2014. Т. 157. № 2. С. 227–230.

8. Чалисова Н. И., Линькова Н. С., Ничик Т. Е. и др. Пептидная регуляция процессов клеточного обновления в культурах тканей почек молодых и старых животных // Клеточные технол. в биол. и мед. 2015. № 1. С. 10–14.

9. Штрыголь С. Ю., Товчига О. В., Койро О. О., Щёкина Е. Г. Новые перспективы нефропротекции // Буков. мед. вісн. 2012. Т. 16. № 3 (63). С. 35–37.

10. Ahmad Q. Z., Jahan N., Ahmad G., Tajuddin J. Appraisal of nephroprotection and the scope of natural products in combating renal disorders // Nephrol Ther. 2014. Vol. 4. № 170. doi:10.4172/2161-0959.1000170

11. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes // Offic. J. Europ. Union. 2010. L 276. Vol. 53. P. 33–80. doi:10.3000/17252555.L_2010.276.eng

12. Gansevoort R. T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B. R. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention // Lancet. 2013. Vol. 382. P. 339–352.

13. Hill N. R., Fatoba S. T., Oke J. L. et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis // PLoS ONE. 2016. Vol. 11 (7). P. e0158765. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765

14. Jha V., Garcia-Garcia G., Iseki K. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives // Lancet. 2013. Vol. 382. P. 260–272.

15. Khavinson V. Kh. Tetrapeptide revealing geroprotective effect, pharmacological substance on its basis, and the method of its application: European patent. EP 1179008. 22.03.2006.

16. Khavinson V. Kh., Grigoriev E. I., Malinin V. V., Ryzhak G. A. Peptide stimulating liver tissue regeneration, pharmacological substance based thereon and method of its application: Eurasia Patent. EA 010156. 30.06.2008.

17. Khavinson V. Kh., Grigoriev E. I., Malinin V. V., Ryzhak G. A. Peptide normalizing osseous and cartilaginous tissue metabolism, pharmacological substance based thereon and method of its application: Eurasia Patent. EA 010574. 30.10.2008.

18. Khavinson V. Kh., Malinin V. V., Ryzhak G. A. Pharmaceutical substance normalizing kidneys functions and method for producing the same: Eurasia Patent. EA 010723. 30.10.2008.

19. Matsushita K., Van der Velde M., Astor B. C. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis of general population cohorts // Lancet. 2010. Vol. 375. P. 2073–2081. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5.

Adv. geront. 2018. Vol. 31. № 4. P. 498–504

I. I. Zamorskii¹, T. S. Shchudrova¹, V. G. Zeleniuk¹, N. S. Linkova^{2,3}, T. E. Nichik²,
V. Kh. Khavinson^{2,4}

THE INFLUENCE OF PEPTIDES ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF OLD RATS KIDNEYS

¹ Bukovinian State Medical University, 2 Teatralnaia sq., Chernovtsy 58002, Ukraine, e-mail: igor.zamorskii@gmail.com; ² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dinamo, St. Petersburg 197110, e-mail: khavinson@gerontology.ru; ³ Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, 29 Polytechnicheskaya str., St. Petersburg 195251; ⁴ I. P. Pavlov Institute of Physiology, RAS, 6 Makarova Emb., St. Petersburg 199034

More than a quarter of the elderly and senile age population suffers from kidney pathology. For this reason, a prophylaxis of kidney diseases with the safe and effective nephroprotectors is a priority of gerontology. An influence of polypeptide kidney complex (PKC), peptides *AED*, *EDL*, *AEDG* on the functional state of old rats kidneys was studied in research. Administration of PKC, peptides *AED* and *EDL* increased diuresis by 1,2–1,4 times. PKC and peptide *AED* reduced urine protein level and protein excretion by 1,5–2,8 times. PKC, peptides *AED* and *EDL* increased distal sodium transport by 1,2–1,3 times. Peptides *AED* and *EDL* increased sodium excretion by 1,3 and 1,6 times, respectively. Renal effects of peptide *AEDG* resulted in a reduction of glomerular filtration rate by 21%, decrease in urine protein level by 3,1 times and protein excretion — by 2,5 times. Peptide *AEDG* reduced absolute sodium reabsorption by 1,3 times and increased distal sodium transport by 1,4 times. Realization of glomerular-tubular and tubular-tubular balances is verified by correlation between glomerular filtration rate (GFR) and absolute sodium reabsorption, proximal and distal sodium reabsorption. In kidney tissue a stimulation of the antioxidant enzymes activity on the background of inhibition of the peroxidation processes intensity was observed, which in complex with morphological data evidences the absence of nephrotoxic effects. PKC, peptides *AED*, *EDL* and *AEDG* may be considered as nephroprotective agents in kidney aging.

Key words: peptides, renal effects, nephroprotection, aging