

ВЛИЯНИЕ КАРНОЗИНА НА ОКСИДАТИВНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

А.Ю. Жариков*, С.О. Филинова, О.Н. Мазко, И.П. Бобров,
О.Г. Макарова, А.С. Кальницкий

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России
656038, Российская Федерация, Барнаул, просп. Ленина, 40

В статье представлены результаты изучения влияния карнозина на оксидативное повреждение почек при экспериментальном сахарном диабете. Эксперимент проведен на двух группах крыс Wistar: контрольная (n=8) и подопытная (n=11). В обеих группах моделировался стрептозотоциновый сахарный диабет в течение 8 недель. Подопытным животным с 4-й по 8-ю неделю внутрижелудочно вводился карнозин (15 мг/кг). Определялась концентрация глюкозы, белка и экскреция креатинина в моче. По окончании 8 недель у крыс изымались почки для определения показателей выраженности оксидативного стресса (концентрации тиобарбитуратреактивных продуктов, общей антиоксидантной активности, активности каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы), а также для проведения морфометрии размера почечных клубочков, площади сосудистого русла, капилляров и мезангия в клубочках, количества подоцитов. Установлено, что после применения карнозина, по сравнению с контролем, концентрация тиобарбитуратреактивных продуктов была в 1,5 раза ниже ($p<0,001$), общая антиоксидантная активность и активность каталазы была выше в 2,2 ($p<0,001$) и 1,2 раза ($p=0,039$) соответственно. Площадь почечных клубочков и мезангия в них снизилась в 1,6 раза ($p<0,001$ и $p=0,04$). Суммарная площадь кровотока увеличилась в 2,4 раза ($p<0,001$), площадь 1 капилляра и количество подоцитов в клубочке — в 1,9 раза ($p<0,001$ и $p=0,001$). Также наблюдалось снижение концентрации белка в моче в 3,5 раза ($p=0,007$). Таким образом, ингибирование образования конечных продуктов гликирования карнозином при экспериментальном сахарном диабете ослабляет оксидативное повреждение почек, что сопровождается уменьшением протеинурии, увеличением количества подоцитов, снижением площади почечных клубочков и улучшением состояния сосудистой системы почечных клубочков.

Ключевые слова: сахарный диабет, оксидативное повреждение почек, конечные продукты гликирования, карнозин

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена за счет средств ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.

Для цитирования: Жариков А.Ю., Филинова С.О., Мазко О.Н., Бобров И.П., Макарова О.Г., Кальницкий А.С. Влияние карнозина на оксидативное повреждение почек при экспериментальном сахарном диабете. *Биомедицина*. 2024;20(1):52–61. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-1-52-61>

Поступила 09.10.2023

Принята после доработки 05.12.2023

Опубликована 10.03.2024

EFFECT OF CARNOSINE ON OXIDATIVE DAMAGE TO THE KIDNEYS IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

Alexander Yu. Zharikov*, Svetlana O. Filinova, Olesya N. Mazko, Igor P. Bobrov,
Olesya G. Makarova, Artem S. Kalnitsky

Altai State Medical University of the Ministry of Health Care of the Russia
656038, Russian Federation, Barnaul, Lenin Avenue, 40

The article presents the results of a study into the effect of carnosine on oxidative damage to the kidneys in experimental diabetes mellitus. The experiment was carried out using two groups of Wistar rats: control (n=8) and experimental (n=11). In both groups, streptozotocin-induced diabetes mellitus was simulated for eight weeks. Experimental animals were intragastrically injected with carnosine (15 mg/kg) from weeks 4 to 8. The concentration of glucose, protein and creatinine excretion in urine were determined. At the end of eight weeks, the kidneys were removed from the rats to determine the indicators of oxidative stress severity (concentration of thiobarbiturate-reactive products, total antioxidant activity, activity of catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase) and to conduct morphometry of the size of the renal glomeruli, the area of the vascular bed, capillaries and mesangium in the glomeruli, the number of podocytes. A comparison with the control showed the use of carnosine led to a 1.5-fold decrease in the concentration of thiobarbiturate-reactive products ($p<0.001$), a 2.2-fold increase in the total antioxidant activity ($p<0.001$), and a 1.2-fold increase in catalase activity ($p=0.039$). The area of the renal glomeruli and the mesangium in this group decreased by 1.6 times ($p<0.001$ and $p=0.04$, respectively). The total area of blood flow increased by 2.4 times ($p<0.001$), the area of one capillary, and the number of podocytes in the glomerulus increased by 1.9 times ($p<0.001$ and $p=0.001$). A 3.5-fold decrease in protein concentration in urine was also noted ($p=0.007$). Therefore, inhibition of the formation of advanced glycation end products by carnosine in experimental diabetes mellitus attenuates oxidative damage to the kidneys. This is evidenced by a decrease in proteinuria, an increase in the number of podocytes, a decrease in the area of the renal glomeruli, and an improvement in the condition of the glomerular vascular system.

Keywords: diabetes mellitus, oxidative kidney damage, glycation end products, carnosine

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the work was carried out at the expense of the funds of the Federal State Budgetary Educational Institution of the Ministry of Health Care of Russia.

For citation: Zharikov A.Yu., Filinova S.O., Mazko O.N., Bobrov I.P., Makarova O.G., Kalnitsky A.S. Effect of Carnosine on Oxidative Damage to the Kidneys in Experimental Diabetes Mellitus. *Journal Biomed.* 2024;20(1):52–61. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-1-52-61>

Submitted 09.10.2023

Revised 05.12.2023

Published 10.03.2024

Введение

Как известно, оксидативный стресс играет важную роль в развитии нефропатии при сахарном диабете [16, 17]. При этом считается, что в основе развития оксидативного повреждения почечных клубочков могут лежать 4 возможных механизма: прямое угнетение клеточных систем антиоксидантной защиты глюкозой и ее метаболитами, накопление конечных продуктов гликирования, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, активация протеинкиназы C [8, 18]. Однако вопрос о том, какой из этих механизмов наиболее

значим для развития патологии, остается нерешенным. Решение этого вопроса могло бы способствовать более эффективному поиску новых методов антиоксидантной коррекции повреждения почек при сахарном диабете.

Ранее мы установили, что при применении прямого антиоксиданта α -токоферола ацетата оксидативный стресс в почках ослабляется, однако это не сопровождается ослаблением протеинурии и повреждения почечных клубочков [19]. В другом исследовании нами было показано, что на фоне применения блокатора минералокортико-

идных рецепторов эплеренона возникает нефропротекторное действие, но при этом активность процесса свободнорадикального окисления (СРО) в почках не снижается, а, напротив, увеличивается [1].

В настоящем исследовании мы решили изучить эффективность фармакологической нефропротекции при экспериментальном сахарном диабете (СД) посредством ингибирования образования конечных продуктов гликирования. Для этого в качестве фармакологического «инструмента» был использован дипептид карнозин. По современным представлениям, карнозин может ингибировать образование конечных продуктов гликирования посредством 4-х механизмов [9, 14]. Во-первых, под его влиянием происходит восстановление нативного белка из основания Шиффа за счет эффекта трансгликирования. Данный механизм основан на нуклеофильной атаке карнозина на предварительно образованный альдозамин, такой как глюкозиллин, с образованием глюкозилкарнозина. Карнозин также может ингибировать образование конечных продуктов гликирования посредством хелатирования ионов металлов, катализирующих реакции окисления. Кроме того, карнозин может оказывать гипогликемическое действие и способен детоксифицировать активные карбонильные соединения — предшественники конечных продуктов гликирования.

Цель исследования — изучить влияние карнозина на окислительное повреждение почек при экспериментальном сахарном диабете для оценки эффективности фармакологической нефропротекции посредством ингибирования образования конечных продуктов гликирования.

Материалы и методы

Исследование было проведено на 19 самцах крыс Wistar в возрасте 3–4 мес. массой 300–430 г, выращенных в виварии отделе-

ния генетики животных и человека ФИЦ «Институт цитологии и генетики» СО РАН (г. Новосибирск). Экспериментальные животные содержались в индивидуальных клетках метаболического типа, приспособленных для сбора мочи. Питание крыс осуществлялось в соответствии со стандартной лабораторной диетой, количество воды для питья *ad libitum*. Эксперимент проводился на основании протокола Локального этического комитета ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Лабораторные животные были разделены на две группы: контрольная группа (8 крыс) и подопытная группа (11 крыс), в которых осуществлялось 8-недельное моделирование стрептозотоцинового СД. Для моделирования СД крысам внутрибрюшинно однократно вводился 1 мл р-ра стрептозотцина в цитратном буфере в дозе 65 мг/кг. Для более селективного моделирования СД II типа крысам обеих групп предварительно вводился внутрибрюшинно р-р цитофлавина из расчета дозировки никотинамида 115 мг/кг [2]. При этом животным подопытной группы ежедневно с 4-й по 8-ю неделю внутрижелудочно через зонд вводился карнозин в дозе 15 мг/кг. Химически чистый карнозин (чистота не менее 98%) был предоставлен ЗАО «Эвалар» (Россия). Данная доза карнозина была выбрана путем сопоставления с результатами наших предыдущих экспериментов, в которых была выявлена высокая фармакологическая активность карнозина в коррекции уратной нефропатии (патент РФ № 2762139 от 16.12.2021).

Перед началом эксперимента, а затем в конце 4-й и 8-й недели исследования осуществлялся сбор суточной мочи лабораторных животных для определения концентрации глюкозы и белка, а также суточной экскреции креатинина. В качестве лабораторного оборудования был использован анализатор биохимический CS-T240

(“DIRUI Industrial Co., Ltd”, Китай), а также наборы реагентов «Диакон-ДС» (Россия).

По окончании 8 недель эксперимента производилась эвтаназия лабораторных животных с применением эфира диэтилового с последующим изъятием обеих почек, одна из которых направлялась на определения показателей активности процесса СРО, а другая — для проведения морфологических исследований.

Уровень окислительного стресса в ткани почек оценивали по показателям активности прооксидантной системы (концентрации тиобарбитуратреактивных продуктов (ТБРП)) и общей прооксидантной активности (ОПА) и антиоксидантной системы (активности каталазы (КАТ), супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО). Определение проводились в соответствии с апробированными ранее методиками [4]. Морфологические исследования также проводили по апробированной ранее методике [3]. Статистическая обработка экспериментальных данных проводилась с использованием программы Statistica 12.0, адаптированной для операционной системы Windows. Результаты биохимических исследований представлены медианой и интраквартильным размахом (Me (25%;75%)). Результаты морфометрических исследований представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Статистическая значимость различий между независимыми выборками определялась с использованием непара-

метрического критерия Манна — Уитни, а зависимых выборок — с применением непараметрического критерия Вилкоксона. Статистическая значимость отличий признавалась при значении $p < 0,05$.

Результаты исследований

В результате проведенных экспериментов установлено, что концентрация ТБРП в гомогенате почек крыс подопытной группы была в 1,5 раза ниже, чем в контрольной группе (табл. 1). При этом ОАА увеличилась по сравнению с контрольной группой в 2,2 раза. Активность каталазы увеличилась по сравнению с контрольной группой в 1,2 раза. Активность СОД и ГПО между группами не различалась (в таблице не представлено).

По результатам исследования биохимических показателей функции почек оказалось, что к концу 4-й недели моделирования СД в обеих группах наблюдался статистически значимый рост концентрации глюкозы в моче. Однако затем на фоне 4-недельного введения карнозина концентрация глюкозы в моче крыс подопытной группы статистически значимо снизилась, будучи к концу эксперимента в 4,3 раза ниже исходного показателя и в 10,2 раза — показателя, зафиксированного в контрольной группе (табл. 2).

Кроме того, к концу эксперимента в моче крыс подопытной группы было выявлено статистически значимое снижение концентрации белка: относительно исходного уровня — в 3,8 раза, относительно контрольной

Таблица 1. Показатели активности процесса свободнорадикального окисления в гомогенате почек экспериментальных крыс (Me (25%;75%))

Table 1. Indicators of the activity of the free radical oxidation process in the kidney homogenate in experimental rats (Me (25%; 75%))

Группа	ТБРП, мг/г	ОАА, %	Каталаза, %
Контрольная (n=8)	6,2 (5,4;7,2)	30,1 (22,8;39,7)	10,3 (5,9;12,1)
Подопытная (n=11)	4,2 (2,2;4,7) $p < 0,001$	66,4 (64,6;69,2) $p < 0,001$	12,4 (11,1;13,6) $p = 0,039$

Примечание: p — показатель уровня статистической значимости межгрупповых различий.

Note: p — statistical significance of intergroup differences.

группы — 3,5 раза. Уровень экскреции креатинина не имел статистически значимых различий (в таблице не представлено).

Проведенное морфологическое исследование показало, что в контрольной группе в почечных клубочках было выявлено расширение межкапиллярного пространства за счет разрастания ШИК-позитивной соединительной ткани и увеличения площади мезангия. Просветы капилляров клубочков были сужены, базальные мембраны капилляров утолщены. Капсулы клубочков были утолщены. Подоциты увеличены в размерах, с набухшими ядрами. В интерстиции почки встречались очаги нефросклероза, в таких участках отмечались утолщенные базальные мембраны канальцев. Нефроциты канальцев были уплощены, просвет канальцев расширен. Канальцы были кистозно расширены. Большинство нефроцитов находилось в состоянии гиалиново-капельной дистрофии. На некоторых участках определялась лимфоплазмочитарная инфильтрация. Гистологическая картина выявленных изменений представлена на рис. 1.

На этом фоне, как это следует из рис. 1, в почечных клубочках крыс под-опытной группы, получавших карнозин, было выявлено слабовыраженное очаговое расширение межкапиллярного пространства и незначительное отложение ШИК-позитивного материала в мезангии. Просветы капилляров клубочков преимущественно были широкими, отмечалось полнокровие капилляров. Подоциты были небольшого размера, с округлыми ядрами небольшого размера. В интерстиции почки явления нефросклероза были минимальны. Морфологическое строение нефроцитов приближалось к норме, явления гиалиново-капельной дистрофии на большинстве участков отсутствовали.

При проведении морфометрии, результаты которой представлены в табл. 3, было выявлено статистически значимое уменьшение площади почечных клубочков у крыс подопытной группы (рис. 1d) относительно контрольной группы (рис. 1c) в 1,6 раза. Площадь мезангия в клубочках на фоне применения карнозина также снижалась в 1,6 раза (рис. 2с, f). При этом в контроль-

Таблица 2. Показатели экскреторной функции почек экспериментальных крыс (Me (25%; 75%))
Table 2. Indicators of the excretory kidney function in experimental rats (Me (25%; 75%))

Период	Концентрация глюкозы, ммоль/л		Концентрация белка, г/л	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
И/у	2,3 (2,1;2,4) (n=8)	1,7 (0,9;2,0)	13,3 (11,0;15,9) (n=8)	12,5 (10,6;14,9)
4-я неделя	5,7 (3,2;15,9) $p_{u/y}=0,017$ (n=8)	4,3 (3,0;6,1) $p_{u/y}=0,006$	12,1 (7,9;18,5) (n=8)	14,8 (8,5;17,3)
8-я неделя	4,1 (1,8;26,8) (n=8)	0,4 (0,2;1,5) $p_{u/y}=0,033$ $p_k=0,003$	11,7 (5,9;14,8) (n=8)	3,3 (2,3;5,9) $p_{u/y}=0,003$ $p_k=0,007$

Примечание: и/у — исходный уровень значения показателя до начала моделирования стрептозотоцинового сахарного диабета, данные представлены в виде медианы и интраквартильного размаха (Me (25%; 75%)), $p_{u/y}$ — показатель уровня статистической значимости различий показателя относительно его исходного уровня, p_k — показатель уровня статистической значимости межгрупповых различий.

Note: u/y — initial level of the indicator value before the modeling of streptozotocin diabetes mellitus, the data are presented in the form of median and intraquartile range (Me (25%; 75%)), $p_{u/y}$ — statistical significance of differences in the indicator relative to its initial level, p_k — statistical significance of intergroup differences.

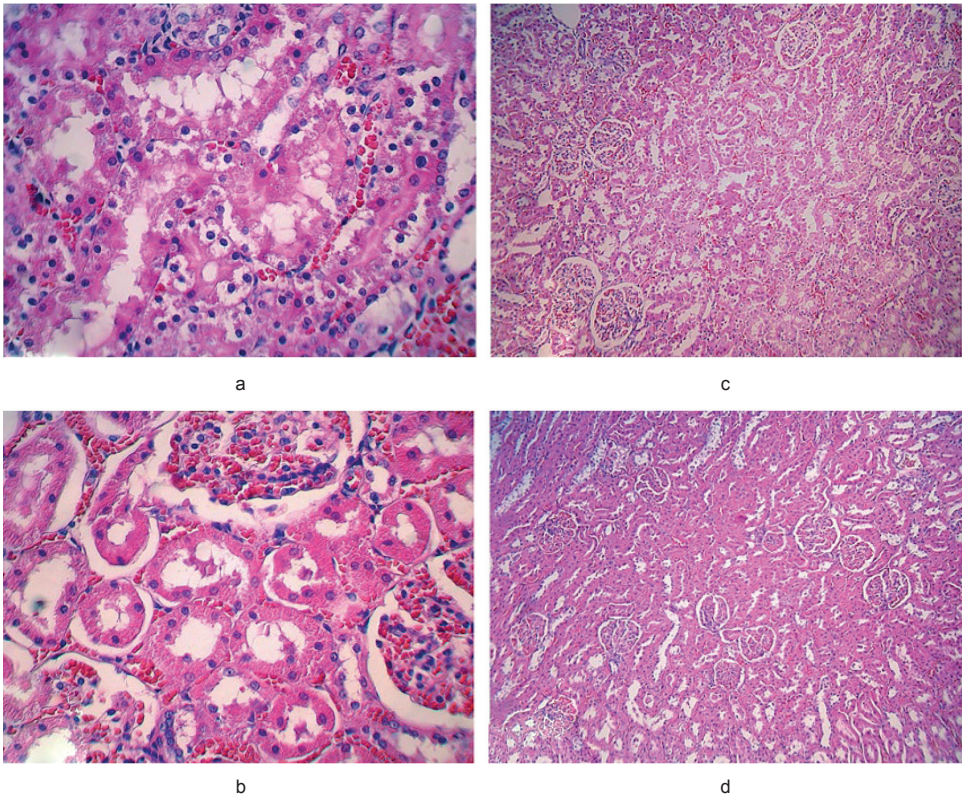


Рис. 1. Ткань почек экспериментальных крыс. Окраска гематоксилином и эозином.
Примечание: а — ув. $\times 400$, гиалиново-капельная дистрофия нефроцитов в контрольной группе крыс; б — ув. $\times 400$, отсутствие дистрофических изменений в подопытной группе крыс; с — ув. $\times 100$, контрольная группа крыс, клубочки увеличены в размерах; д — ув. $\times 100$, подопытная группа крыс, размеры клубочков уменьшены.
Fig. 1. Kidney tissue of experimental rats. Staining with hematoxylin and eosin.
Note: а — magn. $\times 400$, hyaline-drop nephrocyte dystrophy in the control group of rats; б — magn. $\times 400$, absence of dystrophic changes in the experimental group of rats; с — magn. $\times 100$, control group of rats, glomeruli increased in size; д — magn. $\times 100$, experimental group of rats, glomerular sizes decreased.

Таблица 3. Морфометрические показатели почек экспериментальных крыс ($M \pm m$)
Table 3. Morphometric parameters of experimental rat kidneys ($M \pm m$)

Группа	Площадь почечных клубочков, мкм ²	Средняя суммарная площадь сосудов в клубочке, мкм ²	Средняя площадь просвета 1 капилляра в клубочке, мкм ²	Площадь мезангия в клубочках, мкм ²	Количество подоцитов в клубочке
Контрольная	10470,5 $\pm$ 735,6	1289,4 $\pm$ 109,8	24,0 $\pm$ 1,2	7158,2 $\pm$ 858,8	9,2 $\pm$ 1,0
Подопытная	6447,2 $\pm$ 309,6 p<0,001	3064,2 $\pm$ 29,8 p<0,001	45,8 $\pm$ 2,0 p<0,001	4452,3 $\pm$ 304,6 p=0,04	17,8 $\pm$ 1,4 p=0,001

Примечание: p — уровень статистической значимости межгрупповых различий морфометрических показателей.
Note: p — statistical significance of intergroup differences in morphometric indicators.

ной группе было зафиксировано разрастание ШИК-позитивной ткани в клубочках (рис. 2а), которое в подопытной группе было незначительным (рис. 1d). Кроме того, суммарная площадь сосудистого русла и площадь 1 капилляра в почечных клубочках крыс, получавших карнозин (рис. 2е), статистически значимо увеличились относительно контроля (рис. 2b) в 2,4 и 1,9 раза соответственно. Количество подоцитов в клубочках пролеченных животных было больше, чем в контроле, в 1,9 раза.

Обсуждение результатов

Таким образом, по результатам проведенного исследования установлено, что длительное применение карнозина в условиях экспериментального стрептозотоцинового СД сопровождалось уменьшением актив-

ности процесса свободнорадикального окисления в почках, ослаблением повреждения почечных клубочков, нормализацией структуры и количества подоцитов и снижением концентрации белка в моче.

Сегодня хорошо известно, что карнозин — дипептид с антиоксидантными свойствами, который ингибирует карбонилирование и гликозилирование белков, предотвращая образование конечных продуктов гликирования [14]. По-видимому, такой эффект карнозин проявлял и в имевших место условиях нашего эксперимента. Существуют данные, показывающие, что применение карнозина в условиях экспериментального стрептозотоцинового СД в крови крыс приводит к снижению активных форм кислорода и конечных продуктов гликирования [6]. В наших экспериментах

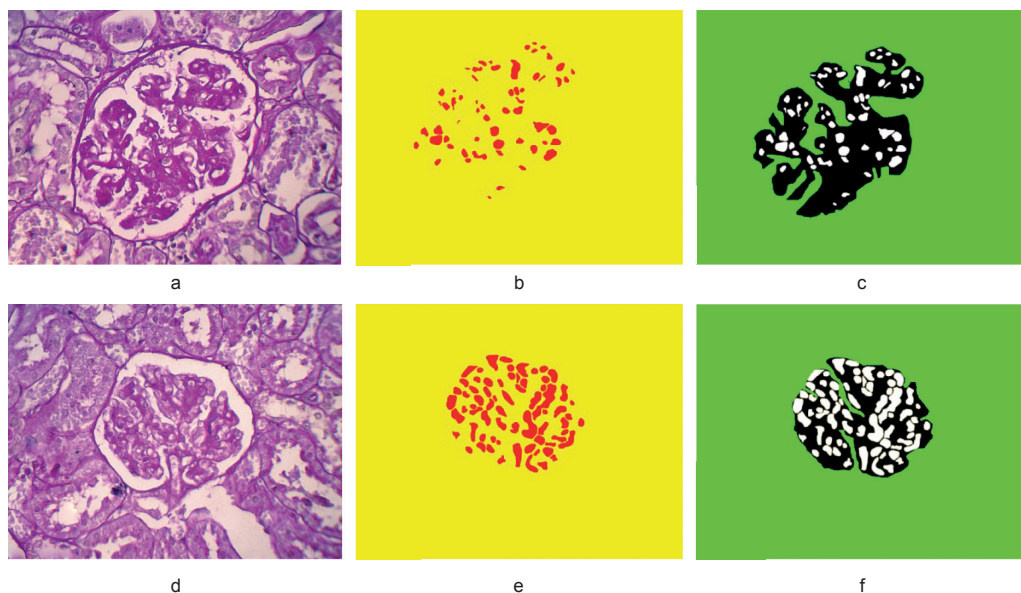


Рис. 2. Компьютерный анализ площади сосудов и мезангия в почечных клубочках. Ув. $\times 400$.

Примечание: а — ШИК-реакция по Мак-Манусу, контрольная группа крыс; б — капилляры клубочка (красные) в контрольной группе крыс; с — мезангий клубочка (черный) в контрольной группе крыс; д — ШИК-реакция по Мак-Манусу, подопытная группа крыс; е — капилляры клубочка (красные) в подопытной группе крыс; ф — мезангий клубочка (черный) в подопытной группе крыс.

Fig. 2. Computer analysis of the area of blood vessels and mesangia in the renal glomeruli. Magnification $\times 400$.

Note: а — CHIC-McManus reaction, control group of rats; б — glomerular capillaries (red) in the control group of rats; с — glomerular mesangium (black) in the control group of rats; д — CHIC-McManus reaction, experimental group of rats; е — glomerular capillaries (red) in the experimental group of rats; ф — glomerular mesangium (black) in the experimental group of rats.

также наблюдалось выраженное антиоксидантное действие в почках, о чем свидетельствовали 1,5-кратное уменьшение концентрации ТБРП и двукратный рост ОАА при сопутствующем росте активности каталазы в 1,2 раза.

Применение карнозина сопровождалось существенными благоприятными изменениями в состоянии почечных клубочков, что подтвердили морфологические исследования: происходила нормализация структуры клубочка и наблюдался почти двукратный рост количества подоцитов относительно контрольной группы. Роль повреждения подоцитов в развитии диабетической нефропатии сегодня хорошо известна [5]. Подоциты представляют собой высокоспециализированные эпителиальные клетки, покрывающие внешний слой базальной мембраны клубочков. Подоциты служат конечным барьером для потери белка с мочой благодаря специальному формированию и поддержанию ножных отростков и расположенной между ними щелевой диафрагмы. При диабетической нефропатии, посредством различных механизмов, в т.ч. и под влиянием активных форм кислорода, происходят функциональные и морфологические изменения подоцитов, в основном включая гипертрофию подоцитов, эпителиально-мезенхимальную трансдифференцировку, отслойку и апо-птоз подоцитов, что приводит к нарушению барьерной функции почечного клубочка и развитию протеинурии [10, 12, 14]. В наших экспериментах на фоне нормализации структуры и количества подоцитов в моче крыс подопытной группы существенно снижалась концентрация белка, что хорошо согласуется с выявленными у этих животных изменениями структуры почечного клубочка.

Несколько неожиданным стало выявленное понижение концентрации глюкозы в моче крыс подопытной группы, чего изначально не предполагалось. Существуют сведения, что карнозин при СД, нейтрализуя глюколипотоксичные радикалы, усиливает секрецию инсулина и поглощение глюкозы [11]. Кроме того, установлено, что карнозин защищает β -клетки поджелудочной железы от оксидативного повреждения [15].

В заключение отметим, что результаты проведенного исследования вносят вклад в решение поставленного в начале работы вопроса: какой из механизмов внутрипочечной оксидации наиболее значим для развития патологии и на какие мишени должно быть направлено фармакологическое воздействие для более эффективной коррекции диабетической нефропатии? Совокупность результатов, полученных нами ранее [1, 19], и результатов настоящего исследования указывает на то, что наибольшее значение в развитии оксидативного стресса, приводящего к повреждению почек, имеет образование конечных продуктов гликирования, которые следует рассматривать в качестве наиболее перспективной мишени для разработки новых методов таргетной фармакологической коррекции диабетической нефропатии.

Выводы

Применение карнозина при экспериментальном сахарном диабете приводит к ослаблению оксидативного повреждения почек, что сопровождается уменьшением протеинурии, увеличением количества подоцитов, снижением площади почечных клубочков и улучшением состояния сосудистой системы почечных клубочков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Жариков А.Ю., Филинова С.О., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Бобров И.П., Брюханов В.М. Роль свободнорадикального окисления в почках в нефропротекторном действии блокатора минералокортикоидных рецепторов эплеренона при экспериментальном сахарном диабете. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021;20(2):29–35. [Zhari-kov A.Yu., Filinova S.O., Mazko O.N., Makarova O.G., Bobrov I.P., Bryukhanov V.M. Rol svobodnoradikalnogo okisleniya v pochkakh v nefroprotektornom deystvii blokatora mineralokortikoidnykh retseptorov eplerenona pri eksperimentalnom sakharnom diabete [The role of free radical oxidation in the kidneys in the nephroprotective action of eplerenone, a mineralocorticoid receptor antagonist, in experimental diabetes mellitus]. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021;20(2):29–35. (In Russian)]. DOI: 10.20538/1682-0363-2021-2-29-35.
2. Спасов А.А., Воронкова М.П., Снигур Г.Л., Чепляева Н.И., Чепурнова М.В. Экспериментальная модель сахарного диабета типа 2. *Биомедицина*. 2011;1(3):12–18. [Spasov A.A., Voronkova M.P., Snigur G.L., Cheplyaeva N.I., Chepurnova M.V. Eksperimentalnaya model sakharnogo diabeta tipa 2 [Experimental model of a type 2 diabetes]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2011;1(3):12–18. (In Russian)].
3. Филинова С.О., Жариков А.Ю., Бобров И.П., Мазко О.Н., Макарова О.Г. Патоморфологическая картина диабетической нефропатии при экспериментальном сахарном диабете. *Казанский медицинский журнал*. 2019;100(1):147–152. [Filinova S.O., Zhari-kov A.Yu., Bobrov I.P., Mazko O.N., Makarova O.G. Patomorfologicheskaya kartina diabeticheskoy nefropatii pri eksperimentalnom sakharnom diabete [Pathomorphological picture of diabetic nephropathy in experimental diabetes mellitus]. *Kazan Medical Journal*. 2019;100(1):147–152. (In Russian)]. DOI: 10.17816/KMJ2019-147.
4. Филинова С.О., Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Баландович Б.А. Показатели прооксидантного и антиоксидантного статусов в почках крыс при экспериментальном сахарном диабете. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020;64(1):124–127. [Filinova S.O., Zhari-kov A.Yu., Bobrov I.P., Mazko O.N., Makarova O.G., Balandovich B.A. Pokazateli prooksidantnogo i antioksidantnogo statusov v pochkakh kryс pri eksperimentalnom sakharnom diabete [Indexes of pro- and antioxidant status in kidneys of rats with experimental diabetes mellitus]. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2020;64(1):124–127. (In Russian)]. DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.124-127.
5. Asanuma K. The role of podocyte injury in chronic kidney disease. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2015;38(1):26–36. (In Japanese). DOI: 10.2177/jsci.38.26.
6. Aydın A.F., Bingöl İ., Küçükgergin C., Doğan-Ekici İ., Doğru Abbasoğlu S., Uysal M. Carnosine decreased oxidation and glycation products in serum and liver of high-fat diet and low-dose streptozotocin-induced diabetic rats. *Int. J. Exp. Pathol*. 2017;98(5):278–288. DOI: 10.1111/iep.12252.
7. Baran E.J. Metal complexes of carnosine. *Biochemistry*. 2000;65:789–797.
8. Bhatti A.B., Usman M. Drug targets for oxidative podocyte injury in diabetic nephropathy. *Cureus*. 2015;7(12):e393. DOI: 10.7759/cureus.393.
9. Boldyrev A.A., Aldini G., Derave W. Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiol Rev*. 2013;93(4):1803–1845. DOI: 10.1152/physrev.00039.2012.
10. Chen Y., Lin L., Tao X., Song Y., Cui J., Wan J. The role of podocyte damage in the etiology of ischemia-reperfusion acute kidney injury and post-injury fibrosis. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):106. DOI: 10.1186/s12882-019-1298-x.
11. Cripps M.J., Hanna K., Lavilla C., Jr Sayers S.R., Caton P.W., Sims C., De Girolamo L., Sale C., Turner M.D. Carnosine scavenging of glucolipotoxic free radicals enhances insulin secretion and glucose uptake. *Sci. Rep*. 2017;7(1):13313. DOI: 10.1038/s41598-017-13649-w.
12. Dai H., Liu Q., Liu B. Research Progress on Mechanism of Podocyte Depletion in Diabetic Nephropathy. *J. Diabetes Res*. 2017;261–286. DOI: 10.1155/2017/2615286.
13. Ghodsi R., Kheirouri S. Carnosine and advanced glycation end products: a systematic review. *Amino Acids*. 2018;50(9):1177–1186. DOI: 10.1007/s00726-018-2592-9.
14. Kopp J.B., Anders H.J., Susztak K., Podestà M.A., Remuzzi G., Hildebrandt F., Romagnani P. Podocytopathies. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2020;6(1):68. DOI: 10.1038/s41572-020-0196-7.
15. Miceli V., Pampalona M., Frazziano G., Grasso G., Rizzarelli E., Ricordi C., Casu A., Iannolo G., Conaldi P.G. Carnosine protects pancreatic beta cells and islets against oxidative stress damage. *Mol. Cell Endocrinol*. 2018(474):105–118. DOI: 10.1016/j.mce.2018.02.016.
16. Østergaard J.A., Cooper M.E., Jandeleit-Dahm K.A.M. Targeting oxidative stress and anti-oxidant defence in diabetic kidney disease. *J. Nephrol*. 2020;33(5):917–929. DOI: 10.1007/s40620-020-00749-6.
17. Sagoo M.K., Gnudi L. Diabetic nephropathy: Is there a role for oxidative stress? *Free Radic. Biol. Med*. 2018(116):50–63. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.12.040.
18. Sharma K. Mitochondrial dysfunction in the diabetic kidney. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017;982:553–562. DOI: 10.1007/978-3-319-55330-6_28.
19. Zhari-kov A.Yu., Filinova S.O., Mazko O.N., Makarova O.G., Bobrov I.P. Direct Pharmacological Correction of Oxidative Stress in Rat Kidneys Does Not Facilitate Diabetic Nephropathy. *International J. of Biomedicine*. 2021;11(3):296–300. DOI: 10.21103/Article11(3)OA8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Жариков Александр Юрьевич*, д.б.н., доц.,
ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: zharikov@asmu.ru

Alexander Yu. Zharikov*, Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Altai State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: zharikov_a_v@mail.ru

Филинова Светлана Олеговна, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: Filinova.87@inbox.ru

Svetlana O. Filinova, Altai State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: Filinova.87@inbox.ru

Мазко Олеся Николаевна, к.фарм.н., доц., ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: olesia.mazko@yandex.ru

Olesya N. Mazko, Cand. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., Altai State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: olesia.mazko@yandex.ru

Бобров Игорь Петрович, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: ig.bobrov2010@yandex.ru

Igor P. Bobrov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Altai State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: ig.bobrov2010@yandex.ru

Макарова Олеся Геннадьевна, к.фарм.н., доц., ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: olesia552@mail.ru

Olesya G. Makarova, Cand. Sci. (Pharm.), Assoc. Prof., Altai State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: olesia552@mail.ru

Кальницкий Артем Сергеевич, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России;
e-mail: artem_kalnitsky@mail.ru

Artem S. Kalnitsky, Altai State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: artem_kalnitsky@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author