

УДК 615.272.4:616.61-008.64-099

В. Г. ЗЕЛЕНЮК, І. І. ЗАМОРСЬКИЙ, О. М. ГОРОШКО

Буковинський державний медичний університет

ВПЛИВ СТАТИНІВ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Дослідження нефропротекторного впливу статинів проведено на моделі гентаміцинової нефропатії, яка є однією з частих причин виникнення гострої ниркової недостатності. Застосування статинів (аторвастатину, ловастатину, симвастатину) у профілактично-лікувальному режимі в дозі 20 мг/кг призвело до відновлення функціонального стану нирок, що характеризувалось підвищенням швидкості клубочкової фільтрації та зменшенням рівня протеїнурії завдяки, серед інших механізмів, зменшенню ендогенної інтоксикації (вмісту молекул середньої маси та індексу ендогенної інтоксикації) та нормалізації прооксидантно-антиоксидантного балансу (зменшення вмісту малонового діальдегіду та збільшення активності глутатіонпероксидази в тканині нирок). Введення препаратів протягом 6 днів не призводило до підвищення рівня креатинфосфокінази, що вказує на відсутність міотоксичного впливу в обраному режимі застосування.

Ключові слова: статини; гентаміцин; гостра ниркова недостатність; ендогенна інтоксикація; прооксидантно-антиоксидантний баланс

ВСТУП

Гентаміцинова нефротоксичність є однією з основних причин розвитку гострої ниркової недостатності (ГНН) при застосуванні лікарських засобів [17]. Токсичний вплив гентаміцину на нирки пов'язаний із його кумуляцією у кірковому шарі нирок, де концентрація препарату може перевищувати його вміст у сироватці крові більш ніж у 100 разів. Гентаміцин внаслідок проксимальної канальцевої реабсорбції накопичується у лізосомах клітин. Перебуваючи у клітинах, він інгібує лізосомальну фосфоліпазу і сфінгомієлазу, що призводить до лізосомального фосфоліпозу, акумуляції мієлоїдних частинок та клітинного некрозу [9]. Вказується також на взаємодію між гентаміцином та простагландінами, що призводить до зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) [20]. При цьому спостерігається набухання проксимальних канальців, зникнення ворсинок щітчасткової облямівки, зміни внутрішньоклітинних органел [9]. Перебіг гентаміцинової нефропатії характеризується порушенням концентраційної функції нирок та мінерального обміну, розвитком протеїнурії, посиленням процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та запалення [6, 14].

Застосування статинів при ГНН, викликаній гентаміцином, є обґрунтованим у зв'язку з плейотропними властивостями у препаратів, які реалізуються у здатності збільшувати біодоступність моноокси-

ду азоту, який володіє антиоксидантними та вазодилатуючими властивостями та вступає в антагонізм із активними формами кисню, що призводить до зменшення процесів перекисного окиснення. Тому статини здатні переривати цикл оксидативного стресу/запалення, зменшуючи вивільнення медіаторів запалення та пероксидацію ліпідів [19], що відображається на рівнях маркерів вільнорадикального окиснення (малоновий діальдегід, глутатіонпероксидаза). Зміна співвідношення продуктів ПОЛ та ферментів, які викликають їх дезактивацію, в комплексі з іншими порушеннями призводить до виникнення ендотоксемії [13], маркери якої згідно з останніми дослідженнями пропонують для діагностики розвитку олігоануричної стадії ГНН [8].

Мета дослідження – встановити нефропротекторні властивості деяких статинів (аторвастатин, ловастатин, симвастатин) на тлі гентаміцинової нефропатії, дослідивши їх вплив на маркери ендогенної інтоксикації в організмі лабораторних тварин.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на 40 нелінійних статевозрілих білих щурах масою 140-180 г, які знаходились в умовах віварію з підтриманням постійної температури та вологості з вільним доступом до води та їжі. Тварин розподілили на 5 груп (n=8): I – група інтактних тварин; II – група нелікованих тварин, у яких викликали ГНН внутрішньом'язовим введенням 4 % розчину гентаміцину сульфату у дозі 80 мг/кг

**ВПЛИВ СТАТИНІВ НА ФУНКЦІЮ НИРОК ЩУРІВ НА ТЛІ ГЕНТАМІЦИНОВОЇ
ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ (M±m, n=8)**

Показники	Інтактний контроль	Патологія (ГНН)	ГНН + аторвастатин	ГНН + ловастатин	ГНН + симвастатин
Діурез, мл/2 год	3,61 ± 0,17	1,95 ± 0,15*	3,15 ± 0,15 [#]	3,20 ± 0,27 [#]	3,51 ± 0,22 [#]
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	41,65 ± 3,21	74,37 ± 5,29*	66,93 ± 3,84	69,91 ± 4,93	65,45 ± 7,08
Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год	2,26 ± 0,24	1,64 ± 0,12	2,95 ± 0,12 [#]	2,92 ± 0,25 [#]	2,31 ± 0,17 [#]
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	469,0 ± 59,2	191,0 ± 21,7**	375,8 ± 29,0 [#]	373,0 ± 63,7 [#]	318,0 ± 47,0 [#]
Концентрація білка в сечі, г/л	0,028 ± 0,005	0,084 ± 0,008**	0,041 ± 0,002 [#]	0,047 ± 0,003 [#]	0,038 ± 0,003 [#]
Екскреція білка з сечею, мг/2 год	0,099 ± 0,018	0,168 ± 0,023*	0,129 ± 0,006	0,152 ± 0,017	0,135 ± 0,014
pH сечі	7,42 ± 0,03	7,01 ± 0,11**	7,55 ± 0,05 [#]	7,46 ± 0,07 [#]	7,38 ± 0,08 [#]
Екскреція титрованих кислот, мкмоль/2 год	21,19 ± 1,92	31,78 ± 1,30**	26,62 ± 2,47 [#]	28,46 ± 3,16	22,66 ± 1,82 [#]
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год	64,32 ± 4,97	39,41 ± 2,16**	70,57 ± 3,99 [#]	73,86 ± 7,48 [#]	80,98 ± 6,18 [#]
Екскреція Na ⁺ , мкмоль/2 год	3,71 ± 0,51	5,79 ± 0,55*	3,79 ± 0,34 [#]	4,59 ± 0,50	3,79 ± 0,39 [#]
Проксимальний транспорт Na ⁺ , ммоль/2 год	7,56 ± 1,74	3,35 ± 0,49*	6,06 ± 0,67 [#]	5,42 ± 0,66 [#]	7,40 ± 1,40 [#]
Дистальний транспорт Na ⁺ , ммоль/2 год	0,47 ± 0,07	0,28 ± 0,03*	0,42 ± 0,03 [#]	0,40 ± 0,04 [#]	0,67 ± 0,06* [#]
Концентрація K ⁺ у плазмі крові, ммоль/л	5,32 ± 0,35	4,04 ± 0,26*	5,04 ± 0,32 [#]	4,86 ± 0,27 [#]	5,21 ± 0,28 [#]
Екскреція K ⁺ , мкмоль/2 год	27,61 ± 2,66	10,22 ± 1,11**	19,69 ± 1,66 [#]	20,08 ± 1,72 [#]	23,85 ± 2,53 [#]

Примітка (тут і в наступних таблицях та рисунку). Статистично значущі відмінності:

- з даними групи інтактного контролю – * (p ≤ 0,05), ** (p ≤ 0,01);
- з даними групи модельної патології (ГНН) – # (p ≤ 0,05), ## (p ≤ 0,01).

один раз на добу протягом 6 днів [6, 14]; III, IV, V – групи тварин, яким вводили досліджувані препарати (аторвастатин, ловастатин, симвастатин) у дозі 20 мг/кг. Статини вводили протягом 6 днів з першого дня застосування гентаміцину внутрішньошлунково у 1 % розчині крохмалю з розрахунку 1 мл суспензії препарату на 100 г маси тіла через 40 хв після введення аміноглікозиду. Для оцінки функціонального стану нирок на шосту добу експерименту за умов індукованого діурезу (ентеральне введення питної води в об'ємі 5 % від маси тіла) протягом 2 год збирали сечу. Після цього виводили тварин із експерименту шляхом декапітації під тіопенталовим (80 мг/кг) наркозом з метою забору крові та нирок із дотриманням положень «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» [16].

Концентрацію креатиніну в плазмі крові визначали за методом Поппера у модифікації Мерзона, у сечі – за методом Фоліна [10], вміст білка в сечі – за реакцією з сульфосаліциловою кислотою [7]. Стан прооксидантноантиоксидантного балансу оцінювали за рівнем малонового діальдегіду (МДА) [11] та активністю глутатіонпероксидази в тканині нирок [4]. Ступінь ендогенної інтоксикації визначали за вмістом молекул середньої маси (МСМ) [3], а її тяжкість – за еритроцитарним індексом інтоксикації (ЕІІ) [12]. Концентрацію іонів калію та натрію в сечі і плазмі

крові оцінювали методом полум'яної фотометрії на «ФПЛ-1» (Україна) [2]. Концентрацію загального холестерину у плазмі крові визначали за ферментативним методом G. Schettler [18], а концентрацію β-ліпопротеїнів – турбодиметричним методом Бурштейна-Самая [5]. Активність креатинфосфокінази (КФК) визначали за допомогою набору реактивів виробництва «Pliva-Lachema Diagnostika» (Чехія) методом I. Ueda, T. Wada [21].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми «Statistica 6.0». У випадку відповідності розподілу одержаних даних критеріям нормальності використовували критерій Стьюдента, а за її відсутності – критерій Манна-Уїтні. Кореляційний аналіз вибірок здійснювали за коефіцієнтом Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Тривале введення гентаміцину спричинило тяжке токсичне ураження нирок, що проявилось у наявності гіперазотемії (збільшення вмісту креатиніну в плазмі крові на 79 % (p ≤ 0,005)), протеїнурії (збільшення вмісту білка в сечі у 3 рази (p ≤ 0,005)), зменшенні діурезу на 85 % (p ≤ 0,005), ШКФ у 2,5 рази (p ≤ 0,005), екскреції іонів калію у 2,7 рази (p ≤ 0,005) та збільшенні екскреції іонів натрію на 56 % (p ≤ 0,05). Спостерігали зменшення здатності нирок до виведення продуктів азотистого обміну: екскреція креа-

Таблиця 2

РІВЕНЬ ЗАГАЛЬНОГО ХОЛЕСТЕРИНУ ТА β -ЛІПОПРОТЕЇНІВ У ПЛАЗМІ КРОВІ ЩУРІВ ($M \pm m$, $n=8$)

Показники	Інтактний контроль	Патологія (ГНН)	ГНН + аторвастатин	ГНН + ловастатин	ГНН + симвастатин
Загальний холестерин, мг/дл	44,64 \pm 2,53	50,00 \pm 2,89	39,02 \pm 2,09 [#]	40,18 \pm 3,3	39,73 \pm 3,95 [#]
β -ліпопротеїни, ум.од.	14,79 \pm 0,71	17,71 \pm 0,75*	12,86 \pm 0,67 ^{##}	13,57 \pm 0,48 ^{##}	12,36 \pm 0,6 ^{##}

тиніну зменшувалася на 38 %, екскреція аміаку у 2 рази ($p \leq 0,005$) (табл. 1).

Однчасне введення статинів у профілактично-лікувальному режимі дозволило полегшити перебіг експериментальної ГНН, причому покращення відзначали стосовно екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок (табл. 1). Так, діурез зростав найбільше (80 %, $p \leq 0,005$) при застосуванні симвастатину. Досліджувані препарати вірогідно збільшували ШКФ, при чому найкращу тенденцію продемонстрував аторвастатин (на 97 %, $p \leq 0,005$). Статини перешкождали порушенням іонного транспорту, викликаним токсичною дією гентаміцину, зменшуючи екскрецію іонів натрію в середньому на 44 % завдяки відновленню проксимального транспорту іонів натрію до показника групи контролю, причому найвиразніші зміни відзначили у групі симвастатину – у 2,2 рази ($p \leq 0,005$) вище за показник у нелікованих тварин. Збільшення дистального транспорту іонів натрію у 2,4 рази ($p \leq 0,005$) також спостерігали при введенні симвастатину, що перевершувало відповідний показник у групі інтактного контролю на 43 % ($p \leq 0,05$).

Гентаміцинова нефропатія супроводжувалася зменшенням концентрації іонів калію в крові, що є характерним для цієї моделі [15]. Так, у групі тварин з нелікованою патологією вона становила $4,04 \pm 0,26$ ммоль/л проти $5,32 \pm 0,35$ ммоль/л в інтактних тварин ($p \leq 0,05$) при зниженій екскреції іонів калію: $10,22 \pm 1,11$ мкмоль/2 год проти $27,61 \pm 2,66$ мкмоль/2 год відповідно. Найкраще серед статинів відновлював вміст іонів калію у крові симвастатин – на 29 % ($p \leq 0,005$), аналогічно покращуючи й екскрецію цього іона – у 2,3 рази ($p \leq 0,005$).

Вплив на кислоторегулювальну функцію нирок відзначали за всіма досліджуваними параметрами. Найбільше зростання рН спостерігали у групі тварин, яким вводили аторвастатин, а симвастатин зменшував екскрецію кислот, що титруються, та збільшував екскрецію аміаку на 40 % ($p \leq 0,05$) та у 2 рази ($p \leq 0,05$) відповідно, що є кращими показниками серед застосовуваних препаратів.

Важливим у контексті нефропротекторної дії статинів є їх здатність до зменшення протеїнурії, що відзначали в усіх групах лікованих тварин: при введенні аторвастатину – у 2 рази, ловастатину – у 1,79 рази, симвастатину – у 2,2 рази (усі – $p \leq 0,005$). У порівнянні із іншими статинами симвастатин на 16 % виявляв більшу виражену здатність до зменшення вмісту білка у сечі.

Досягнення відновлення функціонування нирок на тлі експериментальної ГНН можна пояснити як гіполіпідемічними властивостями препаратів, так і їх плейотропними властивостями, які, втім, є взаємопов'язаними [1].

В обраному режимі введення статини вірогідно знижували вміст загального холестерину (ЗХ) та β -ліпопротеїнів (β -ЛП) у плазмі крові щурів (табл. 2). Серед досліджуваних препаратів найефективніше зменшував вміст ЗХ аторвастатин – на 28 % ($p \leq 0,05$), рівень β -ЛП зменшував симвастатин на 43 % ($p \leq 0,01$). Також слід відзначити збільшення вмісту ЗХ та β -ЛП у тварин із модельною патологією на 12 % та 20 % ($p \leq 0,05$) відповідно, що вказує на роль гіперліпідемії у розвитку багатьох патологічних процесів у організмі, в тому числі і ГНН, а позитивна динаміка ліпідного балансу під впливом статинів підтверджує ефективність обраної дози та способу їх введення.

Аналізуючи ступінь ендогенної інтоксикації, спостерігали підвищення рівня MCM_{254} , MCM_{280} та ЕП у нелікованих тварин у порівнянні з показниками інтактного контролю: відповідно на 51 %, 29 % та у 2,17 рази ($p \leq 0,01$) (табл. 3). Зниження рівня ендотоксемії спостерігали при застосуванні усіх досліджуваних препаратів, проте найвиразніше зменшував вміст MCM_{254} та MCM_{280} симвастатин – у 2,1 та 2,0 рази відповідно ($p \leq 0,01$). Слід відзначити, що рівень MCM_{254} у плазмі крові (ця фракція включає фрагменти нуклеїнових кислот, вищі жирні кислоти, тригліцериди, холестерин) у порівнянні з показником інтактного контролю був меншим під впливом аторвастатину на 16 % ($p \leq 0,05$), а симвастатину – на 36 % ($p \leq 0,01$). Найкращу тенденцію до зменшення ЕП серед досліджуваних препаратів продемонстрував аторвастатин, що у порівнянні з групою модельної патології склало 86 % ($p \leq 0,01$).

Виразений вплив статинів на ендогенну інтоксикацію пояснюється їх здатністю зменшувати вміст β -ЛП та, відповідно, окиснених β -ЛП, що нормалізує прооксидантно-антиоксидантний баланс. Так, симвастатин зменшував вміст МДА у тканині нирок на 71 % ($p \leq 0,01$) порівняно з показником нелікованих тварин та на 12 % ($p \leq 0,05$) порівняно з контролем. Активність ГП у тканині нирок при введенні симвастатину на тлі ГНН зростала на 87 % ($p \leq 0,01$). Застосування аторвастатину також призвело до менш виражених аналогічних змін МДА та ГП на 48 % ($p \leq 0,01$) та 67 % ($p \leq 0,05$) відповідно. Ловастатин виявляв помірний, проте достовірний вплив на ендо-

**ПОКАЗНИКИ СИНДРОМУ МЕТАБОЛІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО
ОКИСНЕННЯ В ПЛАЗМІ КРОВІ ТА ТКАНИНИ НИРОК ЩУРІВ (M±m, n=8)**

	Показники	Інтактний контроль	Патологія (ГНН)	ГНН + аторвастатин	ГНН + ловастатин	ГНН + симвастатин
Плазма	MCM ₂₅₄ Ум. од.	249,3 ± 12,0	375,4 ± 9,0**	215,4 ± 5,0* ##	251,7 ± 8,0##	183,0 ± 15,0***
	MCM ₂₈₀ Ум. од.	174,0 ± 1,0	224,0 ± 8,0**	147,4 ± 13,0##	140,0 ± 13,0##	132,0 ± 10,0##
	ЕП, %	25,4 ± 2,2	55,2 ± 4,6**	29,7 ± 2,0##	34,8 ± 4,2##	37,6 ± 4,0##
Нирки	МДА, мкмоль/г	36,0 ± 0,83	54,9 ± 2,35**	37,0 ± 0,45##	44,0 ± 3,2	32,1 ± 1,6***
	ГП, мкмоль/мг білка	211,4 ± 7,9	100,5 ± 14,7**	168,0 ± 15,1#	112,3 ± 18,9	187,2 ± 12,6##

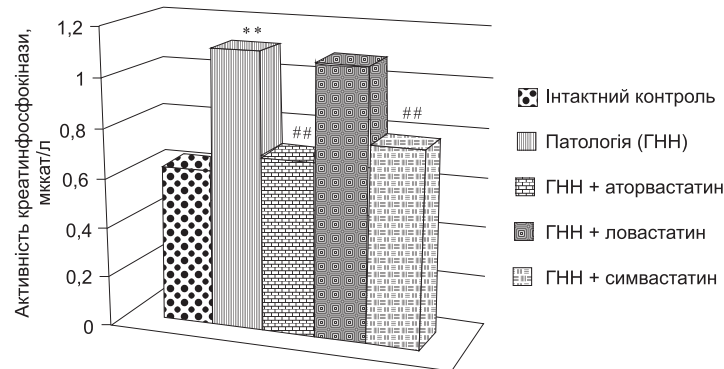


Рис. Активність креатинфосфокінази у плазмі крові щурів.

генну інтоксикацію та лише тенденцію до нормалізації процесів вільнорадикального окиснення, що пов'язуємо з меншою на 33%, у порівнянні з аторвастатином та симвастатином, ефективністю щодо зменшення рівня β-ЛП.

Підтвердженням взаємозв'язку між плейотропними властивостями статинів та зменшенням ендотоксемії є наявність прямої кореляційної залежності при введенні симвастатину між рівнем МДА та MCM₂₅₄ ($r = 0,71$), β-ЛП та МДА ($r = 0,39$), а також оберненої – між активністю ГП та вмістом MCM₂₅₄ ($r = -0,61$), активністю ГП та рівнем β-ЛП ($r = -0,3$).

З метою встановлення міотропного впливу препаратів у досліджуваних тварин вивчали активність КФК (рис.). У щурів із модельною патологією відзначали зростання цього показника у 1,76 рази ($p \leq 0,01$). Введення статинів протягом 6-ти днів не призводило до значного збільшення активності КФК у порівнянні з показником тварин із експериментальною патологією та тварин групи інтактного контролю.

ВИСНОВОК

За результатами дослідження встановлено, що статини (аторвастатин, ловастатин, симвастатин) виявляють нефропротекторну активність у дозі 20 мг/кг на тлі гентаміцинової нефропатії в основному завдяки покращенню видільної функції нирок, нормалізації прооксидантно-антиоксидантного балансу (МДА/ГП), зменшенню ендогенної інтоксикації. Серед досліджуваних препаратів найвиразнішим профілем впливу відзначився симвастатин, що підтверджується коре-

ляційним зв'язком між гіполіпідемічною дією (зменшення вмісту β-ЛП) та плейотропними ефектами препарату. Уведення статинів протягом 6-ти днів у обраній дозі не призводило до прояву міотоксичної дії препаратів.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Атрощенко Е. С. Плейотропные эффекты статинов: новый аспект действия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы / Е. С. Атрощенко // Мед. новости. – 2004. – № 3. – С. 59-66.
2. Берхин Е. Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов. – Барнаул, 1972. – 199 с.
3. Габриэлян Н. И. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: [метод. рекоменд.] / [Н. И. Габриэлян, Э. Р. Левицкий, А. А. Дмитриев и др.] – М., 1985. – 19 с.
4. Геруш І. В. Стан глутатіонової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настійки ехінацеї пурпурової / І. В. Геруш, І. Ф. Мещишен // Вісник проблем біохімії та медицини. – 1998. – № 7. – С. 10-15.
5. Горячковский А. М. Клиническая биохимия. – Одесса: Астропринт, 1998. – 608 с.
6. Методи експериментального моделювання ураження нирок при фармакологічних дослідженнях: [метод. рекоменд. ДФУ України] / [С. Ю. Штри-

- голь, В. М. Лісовий, І. А. Зупанець та ін.] – К., 2009. – С. 9-10.
7. Михеева А. И. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56 / А. И. Михеева, И. А. Богодарова // Лаб. дело. – 1969. – № 7. – С. 441-442.
 8. Пат. 2352944 Рос. Федерация. МПК G 01 N 33/52. Способ прогнозирования олигоанурической острой почечной недостаточности у новорожденных / Н. В. Сахарова, Н. Ю. Куликова, Г. Н. Кузьменко и др. Заявитель и патентообладатель ФГУ «Иванов. науч.-исслед. ин-т материнства и детства им. В.Н. Городкова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. – № 2007126892/15. – Заявл.: 16.07.07. Опубл.: 20.04.09. – Бюл. № 11.
 9. Постников С. С. Токсические эффекты антибиотиков / С. С. Постников // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 2. – С. 111-116.
 10. Рябов С. И. Функциональная нефрология / С. И. Рябов, Ю. В. Наточин. – С.Пб.: Лань, 1997. – 304 с.
 11. Степанова О. В. Стан прооксидантної та антиоксидантної системи у хворих з хронічною нирковою недостатністю та шляхи його корекції / О. В. Степанова // Ліки України. – 2003. – № 3. – С. 10-12.
 12. Тогайбаев А. А. Способ диагностики эндогенной интоксикации / [А. А. Тогайбаев, А. В. Кургускин, И. В. Рикун и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 22-24.
 13. Юдин А. А. Патогенетическая коррекция почечной недостаточности при остром обтурационном холестазе / А. А. Юдин, А. Н. Беляев // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2010. – № 2. – С. 22-30.
 14. Amrit Pal Singh. Animal models of acute renal failure / [Amrit Pal Singh, Arunachalam Muthuraman, Amteshwar Singh Jaggi et al.] // Pharmacol. Reports. – 2012. – № 64. – P. 31-44.
 15. Cronin R. E. Role of potassium in the pathogenesis of acute renal failure / R. E. Cronin, J. R. Thompson // Miner. Electrolyte Metab. – 1991. – Vol. 17, № 2. – P. 100-105.
 16. European convention for the protection of the vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
 17. Kaloyanides G., Bosmans J. L., De Broe M. Antibiotic and immunosuppression-related renal failure. In Schrier R.W.: Diseases of the kidney and urinary tract. – Vol. 1 / Ed. by R. W. Schrier // Lippincott Williams & Wilkinson, 2001. – P. 1137-1174.
 18. Schettler G. Determination of triglycerides / G. Schettler, E. Nussel // Arbeitsmed. Sozialmed. Chol. Preventiv. Med. – 1975, № 10. – P. 25.
 19. Tandon V. Pleiotropic effects of statins / [V. Tandon, G. Bano, V. Khajuria et al.] // Ind. J. Pharmacol. – 2005. – Vol. 37, Iss. 2. – P. 77-85.
 20. Tripathi K. D. Essentials of medical pharmacol. – 6th Ed. – 2010. – P. 721.
 21. Ueda I. Determination of inorganic phosphate by the molybdovanadate method in the presence of ATP and some interfering organic bases / I. Ueda, T. Wada // Analytical Biochemistry. – 1970. – Vol. 37, Iss. 1. – P. 169-174.

УДК 615.272.4:616.61-008.64-099**В. Г. Зеленюк, И. И. Заморский, А. М. Горошко****ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Исследование нефропротекторного влияния статинов проведено на модели гентамициновой нефропатии, которая является одной из частых причин возникновения острой почечной недостаточности (ОПН). Использование статинов (аторвастатина, ловастатина, симвастатина) в профилактически-лечебном режиме в дозе 20 мг/кг привело к восстановлению функционального состояния почек, что характеризовалось увеличением скорости клубочковой фильтрации и уменьшением уровня протеинурии благодаря уменьшению эндогенной интоксикации (содержания молекул средней массы и индекса эндогенной интоксикации) и нормализации прооксидантно-антиоксидантного баланса (уменьшение содержания малонового диальдегида и увеличения активности глутатионпероксидазы в тканях почек). Введение препаратов на протяжении 6 дней не приводило к увеличению уровня креатинфосфокиназы, что указывает на отсутствие миотоксического влияния в выбранном режиме введения.

Ключевые слова: статины; гентамицин; острая почечная недостаточность; эндогенная интоксикация; прооксидантно-антиоксидантный баланс

UDC 615.272.4:616.61-008.64-099**V. G. Zeleniuk, I. I. Zamorskiy, O. M. Goroshko****EFFECT OF STATINS ON THE INTENSITY OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN ACUTE RENAL FAILURE**

The investigation of renoprotective impact of statins was conducted on the model of gentamicin nephropathy, which is one of the common causes of acute renal failure (ARF). Use of statins (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) in the prophylactic-therapeutic mode at a dose 20 mg/kg resulted in recovery of renal function that was characterized by the increase in glomerular filtration rate and the decrease in the proteinuria level through the reduction of endogenous intoxication (decreased the blood plasma medium weight molecules content and index of endogenous intoxication) and normalization of prooxidant-antioxidant balance (decrease in the malondialdehyde content and increase of the glutathione peroxidase activity in the kidney tissue). Administration of drugs during 6 days did not lead to increase of the creatine kinase level, what indicates the absence of myotoxic effect in the selected mode of administration.

Key words: statins; gentamicin; acute kidney failure; endogenous intoxication; prooxidant-antioxidant balance

Адреса для листування:

58013, м. Чернівці, вул. Героїв Майдану, 87 «Г», кв. 15.

Тел. (+38095) 3344292. E-mail: vzeleniuk@gmail.com.

Зеленюк В. Г.

Надійшла до редакції 23.04.2014 р.