

patients in the first group developed complications resulted from bleeding. At the beginning of the bleeding, the difference between systolic and diastolic blood pressure in the first group was 40 mm Hg, while in the second this was 31.4 mm Hg. Tachycardia was noted in the second group. Following the treatment, the difference between systolic and diastolic blood pressure in the first case made up 36.8 mm Hg, while in the second it was 19.3 mm Hg. Consequently, when comparing the pathophysiological parameters of bleeding, we may state the blood loss indices in obstetric and gynaecological patients are less marked than those in surgical practice. Such a pattern in the selected groups can be explained by age-related features and surgical controllability of blood loss.

УДК 615.277:616-006.6

**Дудка Є. А., Щудрова Т. С., Петрюк А. Є., Заморський І. І.**

## **ВПЛИВ ЕКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНІНУ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК, ІНДУКОВАНОГО АЦЕТАМІНОФЕНОМ**

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

*В експериментах на 24 лабораторних нелінійних білих щурах досліджено вплив мелатоніну (5 мг/кг) на морфофункціональний стан нирок за умов розвитку ацетамінофен-індукованого гострого пошкодження нирок. Встановлено, що одноразове введення ацетамінофену дозою 750 мг/кг призводить до пошкодження переважно проксимальних канальців нефрону, що виявляється некрозом 12% та поширеними дегенеративними змінами у 50% канальцевих клітин за даними гістологічного дослідження. При цьому спостерігається порушення функції нирок, на що вказує зменшення діурезу в 1,6 разу, зниження швидкості клубочкової фільтрації в 2 рази, збільшення концентрації креатиніну в плазмі крові в 1,7 разу, зростання протеїнурії та фракційної екскреції іонів натрію в 3,3 разу, що підтверджує порушення реабсорбційної здатності нефронів. Виявлено, що одноразове застосування мелатоніну виявляє цитопротекторний ефект щодо епітеліоцитів ниркових канальців, значно обмежуючи ступінь та поширеність гістопатологічних змін, та, відповідно, попереджуючи розвиток токсичної нефропатії, що підтверджується нормалізацією більшості показників: зростанням діурезу в 1,3 разу, швидкості клубочкової фільтрації в 1,6 разу, реабсорбції іонів натрію на 2%, зниженням креатинінемії та протеїнурії порівняно до показників нелікованих тварин. Отримані дані щодо ефективності профілактичного застосування мелатоніну після введення токсичної дози ацетамінофену вказують на нефропротекторну активність пінеального гормону, обумовлену його здатністю впливати на ключові ланки патогенезу даної патології. Результати проведеного дослідження обґрунтовують перспективність подальшого експериментального вивчення впливу екзогенного мелатоніну на перебіг ниркової патології різного ґенезу.*

Ключові слова: ацетамінофен-індуковане гостре пошкодження нирок, мелатонін, нефропротекція

### **Вступ**

Гостре пошкодження нирок (ГПН) це клінічний синдром, що ускладнює перебіг захворювань та погіршує прогноз значної кількості госпіталізованих пацієнтів. Згідно сучасних уявлень з позиції базових дисциплін та даних клінічних досліджень, ГПН розглядається не як недостатність одного органу, а як синдром, при якому нирка відіграє провідну роль у розвитку мультиорганної дисфункції [1,2]. При цьому у багатьох пацієнтів розвиток синдрому спровокований комплексом етіологічних чинників ішемічного, септичного чи нефротоксичного характеру, вплив яких призводить до пошкодження клітин ниркових канальців та порушення функції нирок. Рання діагностика та розуміння патофізіологічних механізмів розвитку різних клінічних варіантів синдрому є надзвичайно важливими для пошуку та впровадження ефективних терапевтичних методів профілактики та лікування.

Нефротоксичність є одним з основних побічних ефектів лікарських засобів, та може бути результатом гемодинамічних змін, прямого токсичного впливу на клітини канальців чи інтерстицій, або порушення ренальної екскреції [2]. Ацетамі-

нофен (парацетамол) широко застосовується як анагетик та антипіретик, основним токсичним ефектом якого при застосуванні високих доз є пошкодження печінки, що розвивається у 3-26% випадків [3,4]. Поряд із цим відомо, що передозування ацетамінофену призводить до розвитку ГПН у 2-10% пацієнтів, при цьому у частини пацієнтів ступінь ураження нирок не корелює із ступенем порушення функції печінки. З іншого боку, розвиток у 40-80% пацієнтів ГПН за наявності гострого пошкодження печінки значно погіршує прогноз та є одним з основних показів до трансплантації печінки [4,5]. Токсичність ацетамінофену обумовлена надлишковим утворенням під впливом ензимів цитохрому P450 високореактивного метаболіту N-ацетил-парабензохіноніміну, який за звичайних умов швидко інактивується шляхом зв'язування з глутатіоном. Накопичення токсичного метаболіту виснажує запаси глутатіону, а його зв'язування з сульфгідрильними групами білків призводить до мітохондріальної дисфункції з розвитком окисного стресу, порушенням енергетичного метаболізму, вивільненням апоптоз-індукуючого фактору та проапоптотичних білків з наступною індукцією

апоптозу, що у подальшому провокує за участю ендонуклеази G фрагментацію ядерної ДНК, некритичну загибель клітин та порушення функції печінки і нирок [6,7,8,9].

Мелатонін є відомим терапевтичним агентом з потужною антиоксидантною дією, що використовується як заспокійливий засіб, гіпнотик, регулятор біоритмів. Антиоксидантна, імуномодуляторна та цитопротекторна активність мелатоніну, а також відсутність токсичних ефектів сприяє проведенню чисельних експериментальних досліджень та розширенню спектру його клінічного застосування [10,11,12]. Згідно сучасних уявлень, основною клітинною мішенню мелатоніну є мітохондрії, які здатні частково синтезувати та швидко захоплювати екзогенний мелатонін, що робить його оптимальним мітохондріальним антиоксидантом, особливо при токсичному пошкодженні клітин [13]. Оскільки окисне пошкодження ДНК є вирішальним фактором загибелі клітин, здатність мелатоніну поряд із перехопленням вільних радикалів пригнічувати металіндуковане окисне пошкодження, активувати антиоксидантну систему, а також стимулювати механізми відновлення ДНК, вказують на його унікальні та універсальні антиоксидантні властивості [14]. Дані літературних джерел повідомляють про нефропротекторну та гепатопротекторну активність мелатоніну за різноманітної патології, у т.ч. при токсичному пошкодженні [15,16,17].

#### **Мета дослідження**

Беручи до уваги провідну роль окисних реакцій у патогенезі токсичного пошкодження нирок ацетамінофеном та потужні антиоксидантні властивості пінеального гормону мелатоніну, метою нашого дослідження стало вивчення впливу екзогенного мелатоніну на перебіг гострого пошкодження нирок індукованого ацетамінофеном.

#### **Матеріали та методи дослідження**

У дослідженні використано 24 статевозрілих нелінійних білих щура масою 150-200 г, яких утримували в умовах віварію при постійній температурі і вологості, 12-годинному циклі зміни світла і темряви, вільному доступі до води *ad libitum* та їжі (комбікорм повнораціонний для лабораторних тварин). Тварин було рандомізовано розподілено на 3 групи (n=7): I група – інтактний контроль, II група – ацетамінофен-індуковане ГПН, яке викликали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення ацетамінофену (ТОВ «Фармацевтична компанія Здоров'я», Україна) дозою 750 мг/кг [18], III група – тварини, яким через 1 год після введення ацетамінофену вводили мелатонін дозою 5мг/кг (Sigma-Aldrich, США). Тварин було виведено з експерименту через 24 год з попереднім забором сечі протягом 2 год в умовах індукованого водного діурезу (ентеральне введення внутрішньошлунковим зондом підігрітої до 37°C питної води в обсязі 5% від маси тіла), крові та нирок для проведення

гістологічного дослідження.

Всі дослідження здійснено у відповідності до Директиви Європейського союзу 2010/63/EU про захист тварин, що використовуються у наукових цілях [19].

Екскреторну функцію нирок оцінювали за показниками діурезу, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), концентрації креатиніну в плазмі крові і сечі, концентрації та екскреції білка з сечею. Концентрацію креатиніну в плазмі крові та сечі визначали за реакцією Яффе, вміст білка в сечі визначали сульфосаліциловим методом. Іонорегульовальну функцію нирок оцінювали за показниками концентрації та екскреції іонів натрію з сечею, реабсорбції, проксимального, дистального транспорту іонів натрію, концентрації та екскреції іонів калію з сечею. Концентрацію іонів калію і натрію в плазмі крові і сечі визначали методом полум'яної фотометрії. Кислотнорегульовальну функцію нирок оцінювали за показниками екскреції іонів водню, титрованих кислот та іонів амонію, вміст яких у сечі визначали титруванням розчину натрію гідрокарбонату [20]. Стандартизацію показників функції нирок проводили шляхом перерахунку їх абсолютних величин на одиницю маси тіла чи на 100 мкл клубочкового фільтрату.

Для морфологічного дослідження матеріали нирок фіксували у 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну протягом 48 год, зневоднювали у спиртах висхідної концентрації, заливали у парафін при температурі 64°C з наступним отриманням гістологічних зрізів 5 мкм завтовшки, забарвлених гематоксиліном і еозином. Проводили комп'ютерну морфометрію об'єктів у гістологічних препаратах з подальшим аналізом цифрових мікрофотографій у середовищі комп'ютерної програми «ВідеоТест – Розмер 5.0».

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми SPSS Statistica 17.0. Характер розподілу в межах групи визначали за допомогою критерію Колмогорова-Смирнова. Достовірність різниці між показниками оцінювали за параметричним t-критерієм Стьюдента (при нормальному розподілі) та непараметричним U-критерієм Манна-Уїтні (при невідповідності нормальному розподілу). Критичний рівень значення був прийнятий за  $p < 0,05$ .

#### **Результати та їх обговорення**

За результатами проведеного дослідження встановлено, що токсичний вплив ацетамінофену призвів до порушення функціонального стану нирок щурів. З боку екскреторної функції нирок відзначалось зменшення об'єму діурезу у 1,6 разу, що супроводжувалось зниженням ШКФ у 2 рази у групі тварин з ацетамінофен-індукованим ГПН (табл.). На нашу думку, зниження ШКФ розвинулось внаслідок активації тубулогломерулярного зворотного зв'язку, що, в свою чергу, пов'язане з порушенням реабсорбції іонів

клітинами проксимальних канальців. Внаслідок високої реабсорбційної здатності, ниркові проксимальні канальці є основною мішенню ішемічного та токсичного впливу з розвитком сублетального чи незворотного пошкодження [6,8,9]. Адекватне функціонування клітин канальців забезпечує та регулює однонаправлений транс-

порт іонів, води та органічних сполук. При цьому ефективна реабсорбція іонів натрію забезпечується полярним розміщенням  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФази на базолатеральній мембрані. Відомо, що токсичний вплив ацетамінофену призводить до дезінтеграції та транслокації  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФази з базолатеральної на мембрану щіткової облямівки [21].

Таблиця  
Вплив мелатоніну (5 мг/кг) на функціональний стан нирок щурів з ацетамінофен-індукованим ГПН (M±m, n=7)

Показник	Інтактний контроль	ГПН (Ацетамінофен)	Ацетамінофен + Мелатонін
Діурез, мл/2 год·100 г	5,52±0,19	3,40±0,15 <sup>##</sup>	4,43±0,10 <sup>**</sup>
PCr, мкмоль/л	67,47±4,74	115,81±6,30 <sup>##</sup>	82,94±5,38 <sup>**</sup>
ШКФ, мкл/хв·100 г	399,7±32,5	198,9±17,0 <sup>##</sup>	313,8±19,2 <sup>**</sup>
RH <sub>2</sub> O, %	98,57±0,12	95,61±1,20	97,93±0,90
Erg, мг/2 год	0,015±0,002	0,093±0,017 <sup>##</sup>	0,032±0,004 <sup>**</sup>
pH сечі	7,74±0,07	7,21±0,08 <sup>##</sup>	7,44±0,04 <sup>*</sup>
ЕТК, мкмоль/2 год	16,33±1,33	39,07±1,89 <sup>##</sup>	31,77±3,93 <sup>*</sup>
ЕНН <sub>4</sub> <sup>+</sup> , мкмоль/2 год	65,57±5,03	78,89±3,62 <sup>##</sup>	100,15±5,91 <sup>**</sup>
Амонійний коеф., од	4,19±0,49	2,03±0,08 <sup>##</sup>	3,29±0,20 <sup>**</sup>
UNa <sup>+</sup> , ммоль/л	0,91±0,05	2,51±0,08 <sup>##</sup>	1,39±0,09 <sup>**</sup>
PNa <sup>+</sup> , ммоль/л	128,21±4,14	127,50±6,59	135,36±3,99
ENa <sup>+</sup> , мкмоль/2 год	5,03±0,28	8,54±0,44 <sup>##</sup>	6,15±0,38 <sup>**</sup>
RNa <sup>+</sup> , мкмоль/хв	62,20±6,76	31,07±3,05 <sup>##</sup>	50,71±3,01 <sup>**</sup>
RFNa <sup>+</sup> , %	96,81±0,24	93,88±0,37 <sup>##</sup>	95,88±0,32 <sup>*</sup>
FENa <sup>+</sup> , %	1,05±0,14	3,51±0,25 <sup>##</sup>	1,51±0,18 <sup>**</sup>
TrNa <sup>+</sup> , ммоль/хв	45,96±5,42	21,63±2,41 <sup>##</sup>	37,30±2,48 <sup>**</sup>
TrNa <sup>+</sup> , ммоль/100 мкл	1,62±0,32	0,38±0,08 <sup>##</sup>	1,00±0,12 <sup>**</sup>
TdNa <sup>+</sup> , мкмоль/хв	5,87±0,34	3,56±0,30 <sup>##</sup>	4,96±0,26 <sup>**</sup>
TdNa <sup>+</sup> , мкмоль/100 мкл	1,51±0,11	1,89±0,26	1,63±0,15
UK <sup>+</sup> , ммоль/л	6,14±0,34	7,79±0,69 <sup>#</sup>	6,50±0,75
PK <sup>+</sup> , ммоль/л	5,75±0,33	5,14±0,15	5,57±0,25
EK <sup>+</sup> , мкмоль/100 мкл	8,67±0,64	13,90±1,63 <sup>##</sup>	9,46±1,41

Примітки. Статистично значущі відмінності з даними групи: інтактного контролю – <sup>#</sup>(p<0,05), <sup>##</sup>(p<0,01); ГПН – <sup>\*</sup>(p<0,05), <sup>\*\*</sup>(p<0,01); PCr – концентрація креатиніну в плазмі крові; RH<sub>2</sub>O – реабсорбція води; Erg – екскреція білка; ЕТК – екскреція титрованих кислот; ЕНН<sub>4</sub><sup>+</sup> – екскреція іонів амонію; UNa<sup>+</sup> – концентрація іонів натрію в сечі; PNa<sup>+</sup> – концентрація іонів натрію в плазмі крові; ENa<sup>+</sup> – екскреція іонів натрію; RNa<sup>+</sup> – абсолютна реабсорбція іонів натрію; RFNa<sup>+</sup> – відносна реабсорбція іонів натрію; FENa<sup>+</sup> – фракційна екскреція іонів натрію; TrNa<sup>+</sup> – проксимальний транспорт іонів натрію; TdNa<sup>+</sup> – дистальний транспорт іонів натрію; UK<sup>+</sup> – концентрація іонів калію в сечі; PK<sup>+</sup> – концентрація іонів калію в крові, EK<sup>+</sup> – екскреція іонів калію.

У нашому дослідженні виявлено 2-разове зменшення показника абсолютної реабсорбції іонів натрію, та зниження на 3% відносно реабсорбції. Порушення реабсорбції супроводжувалося зростанням втрат іонів натрію, що підтверджується зростанням у 3,3 разу фракційної екскреції іонів натрію. Для диференційованої оцінки транспорту у різних відділах нефрону розраховували абсолютні та стандартизовані показники транспорту натрію у проксимальному та дистальному відділах нефрону. На тлі достовірного зниження активності транспорту за абсолютними показниками у 2,1 та 1,6 разу, відповідно, стандартизований показник дистального транспорту у групі ГПН залишався на рівні контрольних значень, що вказує на відсутність активації канальцево-канальцевого зв'язку на 24 год розвитку патології. Також виявлено збільшення екскреції іонів калію з сечею у 1,6 разу за незмінної концентрації іонів калію в плазмі крові. Зниження ШКФ у 2 рази призвело до зростання концентрації креатиніну в плазмі крові та розвитку ретенційної азотемії. Порушення гломерулярної

та тубулярної функції нефронів супроводжувалося розвитком протеїнурії зі зростанням екскреції білка у 6,2 раза порівняно до групи контролю. З боку кислотнорегулювальної функції нирок відзначалась тенденція до розвитку ацидозу зі зниженням рН сечі, зростанням екскреції титрованих кислот у 2,4 раза поряд із компенсаторною активацією амонійгенезу. Однак, достовірне зниження амонійного коефіцієнту вказує на недостатність компенсаторних механізмів.

За даними гістологічного дослідження через 24 год після введення ацетамінофену відзначалась фокальні вогнища коагуляційного некрозу 12±3% епітеліоцитів проксимальних канальців із накопиченням залишків продуктів клітинного розпаду у канальцевих просвітах (рис. 1Б). Також виявлено чисельні крововиливи, розширення просвіту капсули Боумена деяких клубочків, та дегенеративні зміни епітеліоцитів у формі оборотного гідропічного набухання (48±2%) чи гідропічної вакуолізації (2±0,5%), що вказує на прогресування токсин-індукованого ГПН.

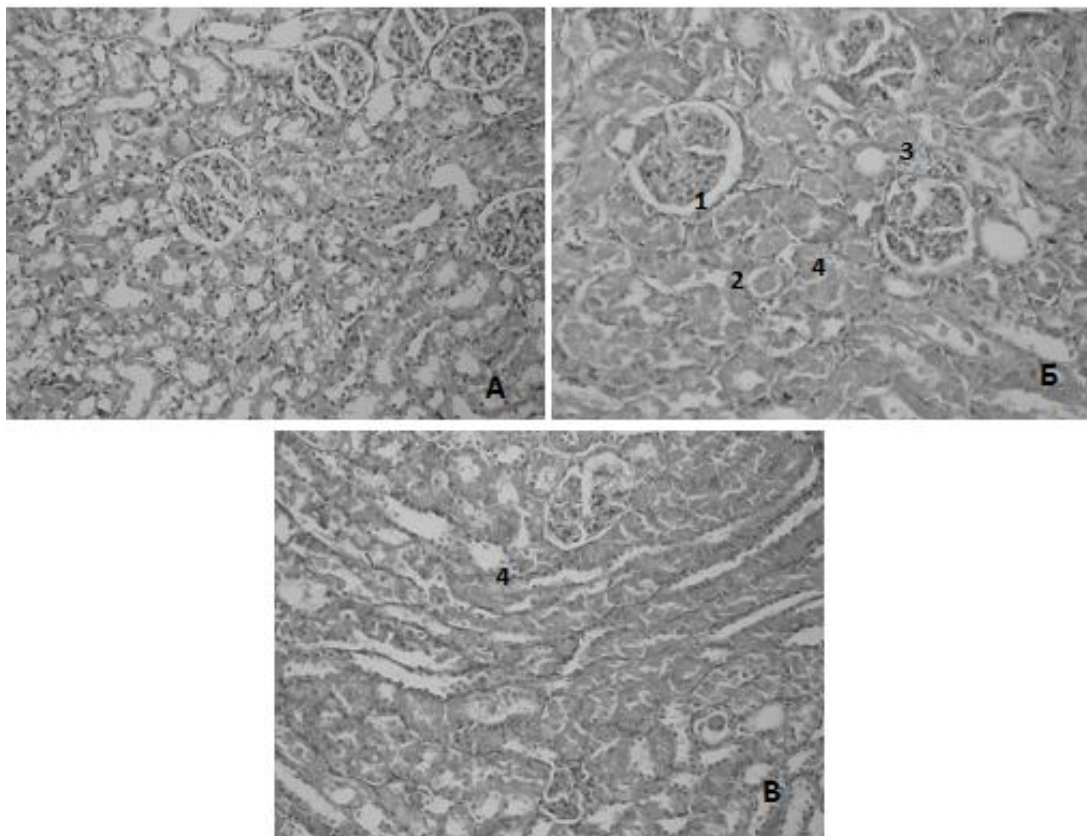


Рис. 1. Препарат кіркової речовини нирки щура (А – контроль, Б – ацетамінофен 750 мг/кг, В – ацетамінофен 750 мг/кг + мелатонін 5 мг/кг), 24 год. Розширення просвіту Боумена (1), крововиливи (2), некроз епітеліоцитів (3), дегенеративні зміни епітеліоцитів (4). Забарвлення гематоксиліном і еозином.  $\times 100$

Застосування мелатоніну як засобу профілактики ацетамінофен-індукованого ГПН попереджувало необоротне пошкодження ниркової тканини та зниження ниркової функції (табл.). У групі тварин, яким вводили ацетамінофен та мелатонін, відзначалося зростання діурезу в 1,3 разу у порівнянні з нелікованими тваринами, відповідне збільшення ШКФ у 1,6 разу з нормалізацією рівня креатиніну в плазмі крові. Протекторний вплив мелатоніну реалізувався у попередженні значних втрат іонів натрію та калію з сечею, що підтверджується зниженням показників екскреції іонів у порівнянні з нелікованими тваринами (фракційної екскреції натрію – на 2%, калію – в 1,5 разу) завдяки зростанню реабсорбції. Показники проксимального та дистального транспорту достовірно перевищували такі у групі модельної патології та залишались в межах контрольних значень. Під впливом мелатоніну відзначалось зменшення протеїнурії порівняно до нелікованих тварин, а також нормалізація рН сечі. При цьому виявлено більш виразна компенсаторна активація амонійгенезу, завдяки чому амонійний коефіцієнт сечі залишався на рівні контролю.

Протекторний вплив мелатоніну за умов ацетамінофен-індукованого ГПН підтверджується даними морфологічного дослідження (рис. 1В). За відсутності некрозу, крововиливів, та норма-

льній структурі клубочків, відзначалися дегенеративні зміни у формі гідропічного набухання в  $36\pm 3\%$  епітеліальних клітин проксимальних канальців,  $6\pm 0,5\%$  клітин виявляли ознаки гідропічної вакуолізації, що підтверджує ефективність мелатоніну щодо обмеження токсичного впливу та попередження загибелі і незворотного пошкодження нефроцитів.

Здатність мелатоніну впливати на ключову ланку патогенезу ацетамінофен-індукованого ГПН, а саме попереджувати мітохondріальну дисфункцію, що супроводжується розвитком внутрішньоклітинного окисного стресу, надмірною генерацією активних форм кисню та пероксидацією білків та ліпідів, та призводить до пошкодження та загибелі нефронів, реалізувалась у ренопротекторному впливі, підтвердженому результатами проведеного дослідження.

### Висновки

1. Одноразове введення ацетамінофену дозою 750 мг/кг призводить до розвитку токсичного ГПН, що виявляється порушенням структурної організації та функціонального стану нирок.
2. Застосування мелатоніну дозою 5 мг/кг через 1 год після введення ацетамінофену обмежує ступінь та поширеність гістопатологічних змін та попереджує зниження ниркової функції, що підтверджується нормалізацією більшості досліджених показників.

3. Отримані результати щодо ефективності мелатоніну за умов токсичного пошкодження нирок створюють підґрунтя для подальшого експериментального вивчення нефпротекторної активності пінеального гормону при нирковій патології різного ґенезу.

### References

1. Konstantinos M, Loukia S. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev.* 2016; 37(2):85-98.
2. Lee S, Cozzi M, Bush E, Rabb H. Distant organ dysfunction in acute kidney injury: a review. *American Journal of Kidney Diseases.* 2018.
3. Zyoud S, Waring W, Al-Jabi S, Sweileh W, Awang R. The 100 most influential publications in paracetamol poisoning treatment: a bibliometric analysis of human studies. *SpringerPlus.* 2016; 5(1).
4. Stollings J, Wheeler A, Rice T. Incidence and characterization of acute kidney injury after acetaminophen overdose. *Journal of Critical Care.* 2016; 35:191-194.
5. O'Riordan A, Brummell Z, Sizer E, Auzinger G, Heaton N, O'Grady J et al. Acute kidney injury in patients admitted to a liver intensive therapy unit with paracetamol-induced hepatotoxicity. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2011; 26(11):3501-3508.
6. Uysal H, Dagli B, Yilmaz M, Kahyaoglu F. Protective effects of dexpanthenol against acetaminophen-induced hepatorenal damage. *Biomedical Research.* 2017; 28(2):740-749.
7. Canayakin D, Bayir Y, Kilic Baygatalp N, Sezen Karaoglan E, Atmaca H, Kocak Ozgeris F et al. Paracetamol-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats: the protective role of *Nigella sativa*. *Pharmaceutical Biology.* 2016; 54(10):2082-2091.
8. Naguib Y, Azmy R, Samaka R, Salem M. Pleurotus ostreatus opposes mitochondrial dysfunction and oxidative stress in acetaminophen-induced hepato-renal injury. *BMC Complementary and Alternative Medicine.* 2014; 14(1).
9. Nandi D, Roy S, Pradhan S, Das K, Mandal A, Mandal S et al. Acetaminophen Induced Kidney Failure in Rats: A Dose Response Study. *Journal of Biological Sciences.* 2015; 15(4):187-193.
10. Bonnefont-Rousselot D, Collin F. Melatonin: Action as antioxidant and potential applications in human disease and aging. *Toxicology.* 2010; 278(1):55-67.
11. Sharman EH, Bondy SC. Melatonin: A safe nutraceutical and clinical agent. *Nutraceuticals.* 2016; 501-509.
12. Andersen L, Gögenur I, Rosenberg J, Reiter R. The Safety of Melatonin in Humans. *Clinical Drug Investigation.* 2015; 36(3):169-175.
13. Reiter R, Tan D, Rosales-Corral S, Galano A, Zhou X, Xu B. Mitochondria: Central Organelles for Melatonin's Antioxidant and Anti-Aging Actions. *Molecules.* 2018; 23(2):509.
14. Majidinia M, Sadeghpour A, Mehrzadi S, Reiter R, Khatami N, Yousefi B. Melatonin: A pleiotropic molecule that modulates DNA damage response and repair pathways. *Journal of Pineal Research.* 2017; 63(1):e12416.
15. Esrefoglu M, Cetin A, Taslidere E, Elbe H, Ates B, Tok O et al. Therapeutic effects of melatonin and quercetin in improvement of hepatic steatosis in rats through suppression of oxidative damage. *Bratislava Medical Journal.* 2017; 118(06):347-354.
16. Ničković V, Novaković T, Lazarević S, Šulović L, Živković Z, Živković J et al. Pre- vs. post-treatment with melatonin in CCl<sub>4</sub>-induced liver damage: Oxidative stress inferred from biochemical and pathohistological studies. *Life Sciences.* 2018; 202:28-34.
17. Fadda L, Mohamed A, Ali H, Hagar H, Aldossari M. Prophylactic administration of carnosine and melatonin abates the incidence of renal toxicity induced by an over dose of titanium dioxide nanoparticles. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology.* 2018; 32(3):e22040.
18. Singh AP, Junemann A, Muthuraman A, Jaggi AS, Singh N, Grover K et al. Animal models of acute renal failure. *Pharmacol. Reports.* 2012; 64(1):31-44.
19. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes. *Official J of the European Union.* 2010; L276(53):33-80. doi:10.3000/17252555.L\_2010.276.eng
20. Kamyshnikov VS. Manual on clinical biochemical studies and laboratory diagnostics. 3rd ed. Moscow; 2009. [Russian]
21. Trumper L, Coux G, Monasterolo L, Molinas S, García V, Elías M. Effect of acetaminophen on the membrane anchoring of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>ATPase of rat renal cortical cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 2005; 1740(3):332-339.

### Реферат

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННОГО МЕЛАТОНИНА НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК, ИНДУЦИРОВАННОГО АЦЕТАМИНОФЕНОМ

Дудка Е. А., Щудрова Т. С., Петрюк А. Е., Заморский И. И.

Ключевые слова: ацетаминофен-индуцированное острое повреждение почек, мелатонин, нефропротекция

В экспериментах на 24 лабораторных нелинейных белых крысах исследовано влияние мелатонина (5 мг/кг) на морфофункциональное состояние почек в условиях развития ацетаминофен-индуцированного острого повреждения почек. Установлено, что однократное введение ацетаминофена в дозе 750 мг/кг приводит к повреждению преимущественно проксимальных канальцев нефрона и проявляется некрозом 12% и распространенными дегенеративными изменениями в 50% канальцевых клеток по данным гистологического исследования. При этом наблюдается нарушение функции почек, на что указывает уменьшение диуреза в 1,6 раза, снижение скорости клубочковой фильтрации в 2 раза, увеличение концентрации креатинина в плазме крови в 1,7 раза, нарастание протеинурии и фракционной экскреции ионов натрия в 3,3 раза, что подтверждает нарушение реабсорбционной способности нефронов. Обнаружено, что однократное применение мелатонина оказывает цитопротекторный эффект по отношению к эпителиоцитам почечных канальцев, значительно ограничивая степень и распространенность гистопатологических изменений, и, соответственно, предупреждая развитие токсической нефропатии, что подтверждается нормализацией большинства показателей: увеличением диуреза в 1,3 раза, скорости клубочковой фильтрации в 1,6 раза, реабсорбции ионов натрия на 2%, а также снижением креатининемии и протеинурии по сравнению с показателями нелеченных животных. Полученные данные об эффективности профилактического применения мелатонина в условиях введения токсической дозы ацетаминофена указывают на нефропротекторную активность пинеального гормона, обусловленную способностью мелатонина влиять на ключевые звенья патогенеза данной патологии. Результаты проведенного исследования обосновывают перспективность дальнейшего экспериментального изучения влияния экзогенного мелатонина на течение почечной патологии различного генеза.

### Summary

INFLUENCE OF EXOGENOUS MELATONIN ON ACUTE KIDNEY INJURY INDUCED BY ACETAMINOPHEN

Dudka Ye. A., Shchudrova T. S., Petriuk A. Ye., Zamorskii I. I.

Key words: acetaminophen-induced acute kidney injury, melatonin, nephroprotection

This study aimed at investigating influence of melatonin (in a dose of 5 mg/kg) on the morphofunctional state of the kidneys in acetaminophen-induced acute kidney injury. The study was performed on 24 laboratory non-linear white rats. It has been found out that a single administration of acetaminophen in a dose of 750 mg/kg causes mainly the damage to proximal nephron tubules and manifests by cell necrosis (12%) and widespread degenerative changes in 50% of the tubular cells according to the histological examination. At the same time, renal dysfunction is observed, which is characterized by a 1.6-fold decrease in diuresis, a 2-fold decrease in the glomerular filtration rate, an increase in creatinine concentration in blood plasma in 1.7 times, an increase in proteinuria and fractional excretion of sodium ions in 3.3 times that confirms the disturbances in a reabsorption capacity of nephrons. It was found that a single administration of melatonin produced a cytoprotective effect on the epitheliocytes of renal tubules, significantly limiting the extent and prevalence of the histopathological changes, and, accordingly, preventing the development of toxic nephropathy, which was confirmed by the normalization of the majority of indices: an increase in diuresis in 1.3 times, glomerular filtration rate in 1.6 times, sodium reabsorption by 2%, as well as a decrease in creatinemia and proteinuria compared with the values of untreated animals. The obtained data on the effectiveness of preventive use of melatonin under the conditions of acetaminophen administration in a toxic dose indicate the nephroprotective activity of the pineal hormone resulting from its ability to influence the key links of pathogenesis. The results of the study confirm the prospects for further experimental study of the influence of exogenous melatonin on the course of renal pathology of various geneses.

УДК616.511-091.8-001.15-092.9-085.27-085.451.1:546.57-022.513.2

*Звягинцева Т.В., Миронченко С.И., Наумова О.В.*

### **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОЖИ МОРСКИХ СВИНОК В ЭРИТЕМНЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ ЛОКАЛЬНОГО УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МАЗИ ТИОТРИАЗОЛИНА С ВКЛЮЧЕНИЕМ НАНОЧАСТИЦ СЕРЕБРА**

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

*Цель исследования - изучить морфологические особенности кожи морских свинок в эритемные сроки после локального ультрафиолетового облучения и при коррекции их мазью тиотриазолина, содержащей наночастицы серебра. Исследования проведены на морских свинках-альбиносах, разделенных на 3 группы: 1 – животные, подвергшиеся локальному ультрафиолетовому облучению (контроль); 2 – животные, подвергшиеся локальному ультрафиолетовому облучению+мазь тиотриазолина 2%; 3 – животные, подвергшиеся локальному ультрафиолетовому облучению+мазь, содержащая тиотриазолин и наночастицы серебра. Через 2 часа, 4 часа и на 3-и сутки животных выводили из эксперимента, после чего забирали фрагменты ткани для морфологического исследования. В группе контроля через 2 и 4 часа после облучения в коже наблюдаются дисциркуляторные изменения. На 3-и сутки эксперимента гистопатологические изменения в коже достигают максимальной выраженности: наблюдаются многочисленные апоптозно изменённые эпидермоциты, утрата межклеточных контактов с вакуолизацией ткани в области дермо-эпидермального соединения, инфильтрация дермы лейкоцитами, деструкция коллагеновых и эластических волокон в 100 % животных. В группах с коррекцией наиболее эффективным оказалось применение мази тиотриазолина с наночастицами серебра, что проявлялось слабо выраженными альтеративными изменениями, уменьшением лейкоцитарной инфильтрации дермы и меньшей долей очагового повреждения соединительнотканых волокон по сравнению с контролем. Выводы. 1. Под влиянием локального ультрафиолетового облучения возникают воспалительно-дегенеративные изменения в коже морских свинок, достигавшие наибольшей степени выраженности на 3-и сутки после облучения. 2. Эффективность мази тиотриазолина с наночастицами серебра превышает действие мази тиотриазолина при ультрафиолетовом облучении кожи морских свинок, что проявляется более существенно на 3-и сутки.*

Ключевые слова: ультрафиолетовое облучение, кожа, морфологические изменения, тиотриазолин, наночастицы серебра

*Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами – работа выполнена соответственно плану научно-исследовательской работы Харьковского национального медицинского университета «Механизмы и фармакологическая коррекция ультрафиолет-индуцированных повреждений кожи» (№ державної реєстрації 0113U002281).*

Воздействие ультрафиолетового (УФ) излучения, связанное с повреждением структуры кожи, вызывает формирование мощной ответной реакции с вовлечением всех компонентов кожи