

Міністерство охорони здоров'я України
Національний фармацевтичний університет

ЗЕЛЕНЮК ВОЛОДИМИР ГЕОРГІЙОВИЧ

УДК 616.61-008.64-085-092.4:615.273

НЕФРОПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ СТАТИНІВ
ПРИ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ
(експериментальне дослідження)

14.03.05 – фармакологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2015

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі фармакології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» Міністерства охорони здоров'я України (м. Чернівці)

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
ЗАМОРСЬКИЙ Ігор Іванович,
Вищий державний навчальний заклад України
«Буковинський державний медичний університет»
МОЗ України (м. Чернівці),
завідувач кафедри фармакології

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
ШТРИГОЛЬ Сергій Юрійович,
Національний фармацевтичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри фармакології
та лікарської токсикології

доктор фармацевтичних наук, доцент
ЄРМОЛЕНКО Тамара Іванівна,
Харківський національний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри фармакології
та медичної рецептури

Захист дисертації відбудеться “16” жовтня 2015 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).

Автореферат розісланий “11” вересня 2015 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
д.фарм.н., професор



Т.С. Сахарова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема високої смертності при гострій нирковій недостатності (ГНН), її часте поєднання з мультиорганною патологією і недостатньо ефективного лікування ставить питання вдосконалення фармакотерапії та пошуку нових підходів до вирішення цієї проблеми (В.М. Ермоленко, А.Ю. Николаев, 2010; С.Е. Хорошилов, 2012; D. Fliser et al., 2012).

Корекція ГНН вже давно відноситься до значних проблем інтенсивної терапії, однак ефективних методів лікування та профілактики цього синдрому дотепер не розроблено. З огляду на це запропоновані мультифакторні заходи нефропротекції, спрямовані на чинники прогресування ниркової дисфункції: артеріальну гіпертензію, гіперліпідемію, гіперглікемію, гіперфосфатемію, надмірне споживання білка, натрію хлориду та рідини (N. Perico et al., 2005; А.Ю. Николаев, В.М. Ермоленко, 2011).

Встановлено, що інгібітори гідроксиметилглутарил-коензим А (ГМГ-КоА) редуктази (стати́ни) можуть забезпечувати нефропротекцію за рахунок як гіполіпідемічної дії, так і плейотропних ефектів не тільки при хронічній патології, але й при гострих станах. Останні реалізуються завдяки інгібуванню ГМГ-КоА редуктази з наступними блокадою синтезу мевалонату та пригніченню пренілювання білків, що забезпечує прояв антипроліферативних, протизапальних, імунокоригуючих, антиоксидантних і антитромботичних ефектів, нормалізацію функції ендотелію. За результатами клінічних досліджень встановлено, що застосування статинів при хронічній ренальній патології є безпечним при дотриманні низькодозової терапії, уникненні призначення інгібіторів ГМГ-КоА редуктази при супутній печінковій недостатності чи міопатії, а також за умови виключення одночасного застосування із засобами, що є інгібіторами ферментів цитохрому Р450, та фібратами (J.M. McKenney et al., 2006; G.N. Holmqvist, 2009; S.D. Navaneethan et al., 2009; S.S. Waikar et al., 2011; M.F. Singh et al., 2012; M. Barylski et al., 2013; W. Hou et al., 2013; D. Maji et al., 2013; S.I. Gomez et al., 2014; G. Marenzi et al., 2015).

Переважна більшість дослідників розглядає експериментальний та клінічний досвід застосування статинів при хронічному процесі у нирках, а ґрунтовні та комплексні дослідження ефективності статинів на тлі ГНН обмежені. Тому актуальним і пріоритетним постає вивчення впливу інгібіторів ГМГ-КоА редуктази на перебіг ГНН різної етіології за декількох режимів уведення препаратів. Крім того, враховуючи відмінності у ліпофільності статинів, що реалізуються у різному прояві гіполіпідемічної дії та плейотропних властивостей препаратів, обґрунтування потребує вибір найбільш ефективного та безпечного препарату з групи інгібіторів ГМГ-КоА редуктази з метою удосконалення існуючої нефропротекторної терапії (M. Schachter, 2004; L.R. Kurukulasuriya et al., 2007; Y.J. Yi, 2014).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертацію виконано в рамках науково-дослідних робіт ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» кафедри фармакології та кафедри фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата «Дизрегуляторні порушення нейроімуноендокринних взаємовідносин та шляхи їх корекції» (державний реєстраційний номер 0114U002496) та кафедри фармації «Фармацевтичні та медико-біологічні аспек-

ти дії препаратів із антиоксидантною активністю» (державний реєстраційний номер 0111U006496). Дисертант є співвиконавцем зазначених тем.

Мета і задачі дослідження. *Мета роботи* – експериментально обґрунтувати доцільність використання окремих статинів (аторвастатин, ловастатин, симвастатин) при гострій нирковій недостатності.

Для досягнення мети були поставлені такі *задачі*:

1. Дослідити вплив статинів на функціональний стан нирок інтактних щурів.
2. З'ясувати вплив статинів при профілактичному і лікувальному режимах введення на перебіг міоглобінуричної моделі гострої ниркової недостатності.
3. Дослідити хронофармакологічні аспекти дії статинів при гострій нирковій недостатності.
4. Визначити вплив статинів при профілактично-лікувальному режимі введення на морфо-функціональний стан нирок при гентаміциновій нефропатії.
5. Встановити вплив статинів при профілактичному режимі введення на морфо-функціональний стан нирок при ішемічній моделі гострої ниркової недостатності.
6. Оцінити ефективність різних доз статинів на тій моделі гострої ниркової недостатності, при якій нефропротекторні властивості цієї групи лікарських засобів виявились найбільш вираженими.
7. Виявити можливі механізми нефропротекторних властивостей статинів при експериментальній гострій нирковій недостатності різного генезу.
8. Порівняти нефропротекторну ефективність за критерієм виживаності на моделі етиленгліколевої ниркової недостатності та безпеку статинів при різних експериментальних моделях гострої ниркової недостатності.

Об'єкт дослідження: гостра ниркова недостатність.

Предмет дослідження: нефропротекторні ефекти препаратів із групи статинів (аторвастатину, ловастатину, симвастатину) при експериментальній гострій нирковій недостатності різної етіології.

Методи дослідження: фармакологічні (оцінка ренальних ефектів статинів у інтактних тварин та за умов моделювання ГНН із встановленням часо- і дозозалежності, а також можливих механізмів таких ефектів), патофізіологічні (міоглобінурична, гліцеролова, ішемічна, етиленгліколева моделі ГНН), біохімічні (визначення параметрів функціонального стану нирок, прооксидантно-антиоксидантного балансу, активності фібринолізу та протеолізу, ліпідного обміну, вмісту окремих цитокінів, показників ендогенної інтоксикації, NO-системи та проявів міотоксичності статинів в організмі експериментальних тварин), гістологічні (оцінка структурної організації нирок і скелетних м'язів) та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше на різних моделях ГНН встановлено нефропротекторну дію декількох статинів (аторвастатину, ловастатину, симвастатину) з урахуванням тривалості та режиму введення препаратів, обґрунтуванням механізмів їх дії та виявленням кращого засобу. Отримано нові наукові дані про більшу ефективність аторвастатину при введенні тваринам о 2:00 та 8:00, пов'язане з циркадіанною організацією функцій нирок гризунів. Продемонстровано здатність статинів помірно впливати на функціональний стан нирок інтактних щурів, виявляючи слабкі діуретичний та анти-

протеїнуричний ефекти. Встановлено вищу нефропротекторну ефективність симвастатину (20 мг/кг) при профілактичному (протягом 3 днів) та одноразовому введенні, аторвастатину (20 мг/кг) – при багаторазовому (протягом 7 днів), при чому порівняно із референс-препаратом ліпофлавоном (296 мг/кг) аторвастатин більш виражено підвищував ШКФ (на 25% ($p < 0,05$)), а симвастатин – зменшував вміст білка в сечі (на 29% ($p < 0,05$)). З'ясовано, що статини виявляють нефропротекторні ефекти завдяки відновленню функціонування декомпенсованих при патології внутрішньониркових механізмів авторегуляції – канальцево-канальцевого (додатна кореляція між фільтраційним зарядом іонів натрію та його проксимальною реабсорбцією в аторвастатину ($r = 0,96$, $p < 0,05$) і симвастатину ($r = 0,96$, $p < 0,05$)) та зворотного канальцево-клубочкового зв'язку (кореляція між дистальною реабсорбцією іонів натрію та швидкістю клубочкової фільтрації у аторвастатину ($r = -0,84$, $p < 0,05$) та симвастатину ($r = -0,92$, $p < 0,05$)). Розширені наукові поняття про механізми нефропротекторної дії статинів, що включають антиоксидантну та протизапальну дію, відновлення енергетичного обміну, фібринолізу та протеолізу в нирках, зменшення прояву ендогенної інтоксикації. З'ясовано, що прояви плейотропних властивостей статинів корелюють із їх гіполіпідемічною активністю, що обґрунтовує механізми нефропротекторного впливу препаратів та підтверджується кореляційним взаємозв'язком із відновленням показників функціонального стану нирок.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати доводять перспективність застосування статинів з метою нефропротекторної терапії при ГНН різного генезу завдяки гіполіпідемічним, антиоксидантним та протизапальним ефектам препаратів. На підставі одержаних даних запропоновано спосіб корекції ГНН, який передбачає застосування аторвастатину як компонента нефропротекторних заходів до класичної схеми терапії ГНН (Патент України на корисну модель № 91545 від 10.07.2014 р.). За результатами роботи видано лист про нововведення в системі охорони здоров'я «Інноваційні перспективи використання симвастатину як нефропротекторного засобу при гострій нирковій недостатності» (№ 281-2014, 2014). Застосування статинів у клінічній практиці дозволить оптимізувати лікування ГНН.

Результати дослідження впроваджені у науковий та навчально-педагогічний процес на кафедрі фармакології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 2 від 10.10.2014 р.), на кафедрі фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету (протокол № 1 від 05.09.2014 р.), на кафедрі загальної та клінічної фармакології Одеського національного медичного університету (протокол №2 від 02.10.2014 р.), на кафедрі фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (протокол № 1 від 10.09.2014 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом проведено патентно-інформаційний пошук за темою дисертації, опрацьовано наукову літературу, разом із керівником сформульовано мету та визначено задачі дослідження, обрано методи дослідження. Самостійно виконано всі експериментальні дослідження, проведено статистичну обробку і науковий аналіз одержаних даних, сформульовано головні

положення та висновки. Морфологічні дослідження проведено за консультативної допомоги завідувача кафедри патологічної анатомії ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» д.мед.н., проф. І.С. Давиденка.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи висвітлено на IV З'їзді фармакологів Росії «Інновації у сучасній фармакології» (Казань, РФ, 2012), Міжнародній науковій конференції «Фізіологія та патологія нирок і водно-сольового обміну» (Владикавказ, РФ, 2012), XI Міжнародному конгресі медичних наук (Софія, Болгарія, 2012), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Фармакологія, фізіологія та патологія нирок» (Чернівці, 2012), Національному конгресі «Клінічна фармація: 20 років в Україні» (Харків, 2013), II Російському симпозиумі з міжнародною участю «Світловий режим, старіння і рак» (Петрозаводськ, РФ, 2013), XXI Російському національному конгресі «Людина і ліки» (Москва, РФ, 2014), XVII Всеросійській медико-біологічній конференції молодих вчених «Фундаментальна наука і клінічна медицина – людина та її здоров'я» (Санкт-Петербург, РФ, 2014), Науково-практичній конференції з міжнародною участю та школою молодих вчених «Фармакологія, фізіологія і патологія нирок, сечовивідних шляхів та водно-сольового обміну» (Харків, 2014), XV конгресі СФУЛТ (Чернівці, 2014).

Публікації. Результати роботи викладено у 21 науковій публікації, з яких 10 статей (серед них 5 опубліковано у фахових виданнях МОН України, 1 стаття – у профільному науковому журналі Республіки Білорусь), 1 патент на корисну модель, 1 інформаційний лист, 9 тез доповідей.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація містить вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, перелік використаних джерел (всього – 260, із них 186 латинською графікою). Загальний обсяг дисертації викладено на 192 сторінках машинописного тексту та проілюстровано 25 таблицями та 32 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Експериментальні дослідження виконані на 353 статевозрілих самцях білих нелінійних щурів масою 140-180 г та 54 білих мишах-самцях масою 15-20 г. Тварин одержували з віварію ВДНЗУ «БДМУ». Впродовж одного місяця до початку та під час експерименту тварини утримували у віварії ЦНДЛ ВДНЗУ «БДМУ» за умов сталої температури (18-21°C), вологості повітря (50-55%) в окремих обмінних клітках з вільним доступом до питної води та їжі. Евтаназію здійснювали декапітацією під тіопенталовим (80 мг/кг) наркозом з метою забору крові (стабілізували гепарином чи 5% розчином етилендіамінтетраацетату), нирок та ділянки скелетних м'язів стегна щурів (одразу після евтаназії заморожували у рідкому азоті). Усі втручання проводилися із дотриманням положень «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1985 р.), що засвідчено висновком комісії з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету (протокол № 2 від 16.10.2014 р.).

В усіх серіях експериментів статини (аторвастатин, ловастатин, симвастатин) вводили внутрішньошлунково за допомогою зонду в 1% розчині крохмалю з розрахунку 1 мл суспензії на 100 г маси тіла в умовно ефективній дозі 20 мг/кг, яку встановили після порівняння ефектів препаратів у дозах 10, 20 та 30 мг/кг на моделі міоглобінуричної ГНН за показниками діурезу, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), екскреції білка та іонів натрію. Референтний препарат ліпофлавіон вводили внутрішньоочеревинно (в дозі 296 мг/кг, що складає 8 мг/кг у перерахунку на кверцетин) (О.М. Горошко та співавт., 2009). У дослідженнях використовувались субстанції препаратів, надані заводами-виробниками: аторвастатин (ПАТ «Фармак», Україна), ловастатин (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна), симвастатин (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна), ліпофлавіон (ЗАТ «Біолік», Україна).

Нефропротекторну дію статинів визначали на чотирьох моделях ГНН. Міоглобінуричну ГНН викликали внутрішньом'язовим введенням щурам 50% водного розчину гліцеролу (10 мл/кг). Гентаміцинову нефропатію моделювали внутрішньом'язовим введенням щурам 4% розчину гентаміцину сульфату (80 мг/кг) 1 раз на добу протягом 6 днів. Ішемічну ГНН відтворювали під наркозом (етамінал-натрій, 40 мг/кг) накладанням кліпс на ниркові ніжки на 75 хв із 24-годинною реперфузією. Етиленгліколову ГНН викликали підшкірним введенням мишам етиленгліколу в дозі 10 мл/кг (А.Р. Singh et al., 2012).

Вплив статинів на функцію нирок у щурів у всіх серіях експериментів досліджували за умов водного навантаження (внутрішньошлункове введення питної води кімнатної температури в об'ємі 5 % від маси тіла із наступним збором сечі протягом 2 год); а також в окремих дослідах – за умов спонтанного добового діурезу, для чого щурів вміщували до обмінних кліток на 24 год та вимірювали об'єм сечі і споживання питної води.

У дослідах на інтактних щурах та при вивченні нефропротекторної активності за експериментальної ГНН у плазмі крові та сечі визначали вміст креатиніну за реакцією Яффе, вміст іонів натрію та калію – методом фотометрії полум'я, рН сечі, екскрецію титрованих кислот і аміаку (Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов, 1972), вміст білка в сечі – за реакцією з сульфосаліциловою кислотою (А.И. Михеева, И.А. Богодарова, 1969), вміст загального білка – за методом Лорурі з використанням набору реактивів «Філісіт-Діагностика» (Україна). Розрахунки ШКФ, реабсорбції води, екскреції креатиніну, білка, натрію та калію виконували за формулами (Ю.В. Наточин, 1974; О. Шюк, 1981).

У плазмі крові та гомогенаті нирок визначали вміст ТБК-реакційних продуктів (ТБК-РП) (И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили, 1977); вміст окисних модифікацій білків (ОМБ) (І.Ф. Мещишен, І.М. Яремій, 1998); активність каталази (КТ) (М.А. Королук и соавт., 1988) та глутатіонпероксидази (ГП) (А.В. Арутюнян и соавт., 2000); показники фібринолітичної (Б.М. Боднар та співавт., 2000) та протеолітичної активності (К.Н. Веремеєнко и соавт., 1988). Стан ліпідного обміну оцінювали у плазмі крові за вмістом загального холестеролу (ЗХ) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) з використанням наборів реактивів

«Філісіт-Діагностика» (Україна). Визначали еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІ) (А.А. Тогайбаев и соавт., 1988).

У плазмі крові досліджували вміст молекул середньої маси різного походження при довжинах хвиль 254 нм, 280 нм (МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀) (Н.И. Габриэлян и соавт., 1985); вміст інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) – методом імуноферментного аналізу із використанням наборів реагентів ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія); активність креатинфосфокінази (КФК) – із використанням набору реагентів «PLIVA-Lachema Diagnostika» (Чехія); вміст церулоплазміну (ЦП) за методом Равіна (М.И. Прохорова и соавт., 1982) та вміст SH-груп (І.Ф. Мещишен, Н.П. Григор'єва, 2002). У гомогенаті нирок визначали активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) (М.И. Прохорова и соавт., 1982); вміст нітратів і нітритів (NO x) із використанням реактиву Гріса (Е.А. Орлова, 2002); у сечі досліджували активність γ -глутамілтранспептидази (ГГТП) (В.С. Камышников, 2002). Використовували фотоелектроколориметр КФК-2 (РФ), спектрофотометр СФ-46 (РФ), імуноферментний аналізатор «Stat Fax Plus» (США), полум'яний фотометр ФПЛ-1 (РФ).

Гістологічні зрізи нирок та м'язів, забарвлені гематоксиліном та еозином, вивчали методом світлової мікроскопії (мікроскоп «ЛЮОММ-Р8», об'єктив $\times 10$, окуляр $\times 10$, цифрова фотокамера Olympus C740UZ) з аналізом у середовищі комп'ютерної програми «ВидеоТест – Размер 5.0» («Видеотест», Росія).

Результати обробляли за допомогою програми Statistica 6.0 за критерієм t Ст'юдента у випадках нормального розподілу, за критерієм U Манна-Уїтні – за його відсутності. Мультигрупові відмінності аналізували за H критерієм Краскела-Уолліса, альтернативні (виживаність) – за кутовим перетворенням Фішера ϕ , зв'язок між показниками – за коефіцієнтом кореляції Спірмена ρ . Хронофармакодинамічні показники розраховували за допомогою програми «Косинор-аналіз 2.4». Зміни вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$ (Д.А. Новиков, В.В. Новочадов, 2005).

Результати та їх обговорення. *Вплив статинів на функціональний стан нирок у інтактних щурів та при ГНН різної етіології.* Статини продемонстрували незначні ренальні ефекти у щурів за умов фізіологічної норми, вірогідно збільшуючи діурез в середньому на 13% при тенденції до підвищення ШКФ, зменшуючи вміст білка у сечі у 2 рази ($p < 0,05$) та екскрецію іонів натрію на 78% ($p < 0,05$) (табл. 1). Про високу активність механізмів каналцево-каналцевого, клубочково-каналцевого та зворотного каналцево-клубочкового зв'язків при застосуванні препаратів свідчить наявність сильної кореляції між параметрами функціонального стану нирок: між фільтраційним зарядом іонів натрію та його проксимальною реабсорбцією в аторвастатину ($r = 0,96$, $p < 0,05$), і симвастатину ($r = 0,96$, $p < 0,05$), між дистальною реабсорбцією іонів натрію та швидкістю клубочкової фільтрації у аторвастатину ($r = -0,84$, $p < 0,05$) та симвастатину ($r = -0,92$, $p < 0,05$), що вказує на збереження збалансованості активності різних відділів нефрону та судин.

Показники функціонального стану нирок здорових щурів при введенні статинів (20 мг/кг) в умовах водного діурезу ($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Контроль	Аторвастатин	Ловастатин	Симвастатин
Діурез, мл/2 год	3,52±0,14	4,23±0,19*	3,78±0,08	3,95±0,09*
ШКФ, мкл/хв	370,7±25,4	405,7±38,1	393,7±46,7	402,7±32,5
U_{prot} , г/л	0,026±0,003	0,013±0,002**	0,011±0,001**	0,015±0,002**
ENa^+ , мкмоль/2 год	2,62±0,24	1,95±0,17*	2,07±0,18*	2,14±0,12*

Примітка. Достовірні відмінності з даними групи інтактного контролю – * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$); ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; U_{prot} – вміст білка в сечі; ENa^+ – екскреція іонів натрію; n – кількість тварин у групі.

При одноразовому введенні статинів в дозах 10, 20 та 30 мг/кг щурам із міоглобінуричною ГНН встановлено ефективну дозу препаратів (20 мг/кг) за показниками їх нефротропної (підвищення діурезу та ШКФ, зменшення вмісту креатиніну у плазмі крові та білка в сечі), а також антиоксидантної дії (збільшення активності ГП та КТ у крові та нирках, зменшення вмісту OMB_{370} та збільшення вмісту ЦП у плазмі крові) із верифікацією за критерієм Краскела-Уолліса.

Статини сприяли відновленню функціонального стану нирок при експериментальній ГНН, що продемонстровано на чотирьох моделях (табл. 2). На тлі міоглобінуричної ГНН за профілактичного режиму введення статини нормалізували основні параметри видільної функції нирок, вірогідно зменшуючи ретенційну азотемію (вміст креатиніну в плазмі крові зменшувався в середньому на 84% ($p < 0,05$)), протеїнурию в 3,6 разу ($p < 0,05$), втрату іонів калію із сечею на 85% ($p < 0,05$) та фракційну екскрецію іонів натрію на 60% ($p < 0,05$). При одноразовому введенні статини збільшували діурез у середньому на 40% ($p < 0,05$), зменшували екскрецію іонів натрію на 73% та концентрацію білка в сечі у 2,2 разу ($p < 0,05$). За умов багаторазового введення статини виражено підвищували ШКФ у середньому в 2,6 разу ($p < 0,05$), зменшували вміст білка в сечі на 80% ($p < 0,05$) та фракційну екскрецію іонів натрію. За умов спонтанного діурезу при багаторазовому введенні статинів підвищувався діурез у середньому на 35% ($p < 0,05$), відносний діурез – у 2,2 разу ($p < 0,05$), ШКФ – на 49% ($p < 0,05$), зменшувалась фракційна екскреція іонів натрію та збільшувались його фільтраційний заряд і проксимальний транспорт. За наведеними показниками більш виражене відновлення функціонального стану нирок чинили: при профілактичному та одноразовому введенні – симвастатин, при багаторазовому – аторвастатин.

При багаторазовому введенні на тлі міоглобінуричної ГНН порівняно із референс-препаратом ліпофлавоном аторвастатин більш виражено підвищував ШКФ (на 25% ($p < 0,05$)), а симвастатин – зменшував вміст білка в сечі (на 29% ($p < 0,05$)). Також статини більш виражено, ніж ліпофлавоном, підвищували діурез та екскрецію іонів амонію, зменшували екскрецію іонів натрію.

Показники видільної функції нирок щурів (водний діурез) за різних режимів уведення статинів (20 мг/кг) при ГНН різної етіології (M±m, n=7-8)

Показники	Контроль	Модельна патологія	ГНН + аторвастатин	ГНН + ловастатин	ГНН + симвастатин
Міоглобінурична ГНН, 1 доба, профілактичне введення (n=7)					
Діурез, мл/2 год	3,95±0,12	3,17±0,1**	3,79±0,24	4,40±0,13 [#]	3,57±0,17
ШКФ, мкл/хв	346,0±48,1	271,9±31,9	308,5±26,8	476,5±45,2 ^{##}	307,0±62,9
U _{prot} , г/л	0,07±0,01	0,27±0,05**	0,09±0,02 ^{##}	0,08±0,02 ^{##}	0,06±0,01 ^{##}
EK ⁺ , мкмоль/2 год	20,7±1,5	31,2±1,6**	28,6±2,24	25,0±1,33 [#]	25,9±1,77 [#]
FE Na ⁺ , %	0,69±0,08	1,97±0,13**	1,20±0,08 ^{##}	1,23±0,13 ^{##}	1,16±0,08 ^{##}
Міоглобінурична ГНН, 1 доба, одноразове введення (n=7)					
Діурез, мл/2 год	4,08±0,29	2,81±0,13*	3,66±0,16 [#]	3,57±0,19 [#]	3,92±0,14 [#]
ШКФ, мкл/хв	367,2±36,0	190,9±17,8*	378,1±28,3 [#]	347,5±26,3 [#]	362,3±31,1 [#]
U _{prot} , г/л	0,017±0,002	0,054±0,006*	0,023±0,004 [#]	0,030±0,006 [#]	0,021±0,003 [#]
EK ⁺ , мкмоль/2 год	34,9±1,9	40,7±1,2*	33,0±2,3 [#]	33,9±2,2 [#]	31,3±3,7 [#]
FE Na ⁺ , %	0,74±0,08	2,40±0,14**	0,64±0,08 ^{##}	0,98±0,11 ^{##}	0,90±0,11 ^{##}
Міоглобінурична ГНН, 7 доба, багаторазове введення (n=7)					
Діурез, мл/2год	3,95±0,12	2,81±0,16**	3,60±0,17 ^{##}	3,22±0,13 [#]	3,28±0,11 [#]
ШКФ, мкл/хв	421,9±37,7	145,6±14,4**	421,9±42,1 ^{##}	354,8±36,5 [#]	375,9±42,5 ^{##}
U _{prot} , г/л	0,035±0,003	0,081±0,005**	0,044±0,005 ^{##}	0,048±0,005 ^{##}	0,043±0,005 ^{##}
EK ⁺ , мкмоль/2 год	27,4±2,3	35,8±2,1	31,7±3,7	34,3±1,1	33,6±3,0
FE Na ⁺ , %	0,54±0,05	2,03±0,10**	0,47±0,08 ^{##}	0,40±0,04 ^{##}	0,43±0,06 ^{##}
Гентаміцинова нефропатія, 6 доба, профілактично-лікувальне введення (n=8)					
Діурез, мл/2 год	3,61±0,17	1,95±0,15**	3,15±0,15 ^{##}	3,20±0,27 ^{##}	3,51±0,22 ^{##}
ШКФ, мкл/хв	469,0±59,2	190,9±21,7**	375,8±29,0 ^{##}	373,0±63,7 ^{##}	318,0±47,0 [#]
U _{prot} , г/л	0,028±0,005	0,084±0,008**	0,041±0,002 ^{##}	0,047±0,003 ^{##}	0,038±0,003 ^{##}
EK ⁺ , мкмоль/2 год	10,2±0,7	27,6±09**	19,7±0,9 ^{##}	20,1±1,6 ^{##}	23,9±2,2
FE Na ⁺ , %	0,71±0,13	2,99±0,47**	0,83±0,14 ^{##}	1,04±0,08 ^{##}	0,68±0,09 ^{##}
Ішемічна ГНН, 1 доба, профілактичне введення (n=8)					
Діурез, мл/2 год	2,93±0,15	2,24±0,09**	2,97±0,11 ^{##}	2,79±0,26 ^{##}	2,99±0,16 ^{##}
ШКФ, мкл/хв	669,3±97,1	223,5±36,9**	601,1±68,2 ^{##}	569,9±47,8 ^{##}	636,3±62,4 ^{##}
R _{H2O} , %	96,0±0,5	89,9±1,9**	95,6±0,4 ^{##}	95,7±0,5 ^{##}	95,9±0,4 ^{##}
U _{prot} , г/л	0,022±0,008	0,056±0,004*	0,029±0,003 ^{##}	0,031±0,004 ^{##}	0,023±0,003 ^{##}
EK ⁺ , мкмоль/2 год	25,5±2,6	15,1±2,2*	26,2±1,2 [#]	23,7±2,4	24,8±2,3 [#]
FE Na ⁺ , %	0,51±0,08	2,32±0,40**	0,15±0,01 ^{##}	0,27±0,06 ^{##}	0,13±0,02 ^{##}
Активність ГГТП, ммоль/(год*л)	0,09±0,01	4,43±0,39**	0,70±0,07 ^{##}	0,76±0,06 ^{##}	0,50±0,10 ^{##}

Примітка. Достовірні відмінності з даними групи інтактного контролю – * (p<0,05), ** (p<0,01); з даними групи модельної патології – # (p<0,05), ## (p<0,01); ГНН – гостра ниркова недостатність; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; U_{prot} – вміст білка в сечі; ГГТП – γ-глутамілтранспептидаза; R_{H2O} – реабсорбція води; FE Na⁺ – фракційна екскреція іонів натрію; P Na⁺ – вміст іонів натрію у плазмі крові; EK⁺ – екскреція іонів калію; n – кількість тварин у групі.

На моделі гентаміцинової нефропатії статини виявляли нефропротекторну дію, збільшуючи діурез в середньому на 67% ($p < 0,05$) та ШКФ на 86% ($p < 0,05$), зменшуючи вміст білка в сечі у 2 рази ($p < 0,05$) та фракційну екскрецію іонів натрію в 1,9 разу ($p < 0,05$). Симвастатин продемонстрував більш виражений вплив на діурез (на 30%), протеїнурію (на 14%) та фракційну екскрецію іонів натрію (на 11%) порівняно із показниками інших статинів (табл. 2).

За ішемічної ГНН статини відновлювали діурез на 30% ($p < 0,05$), ШКФ та реабсорбцію води до рівня показників псевдооперованих тварин і зменшували протеїнурію у 2 рази ($p < 0,05$). Значне зменшення активності ГГТП під впливом усіх статинів вказує на захисну дію препаратів на епітеліоцити каналців та підтверджується позитивною кореляцією із фракційною екскрецією іонів натрію ($r = 0,71$), екскрецією іонів калію ($r = 0,81$, $p < 0,05$) та протеїнурією ($r = 0,69$). Порівняно із двома іншими статинами, симвастатин більш виражено підвищував ШКФ (на 8%), зменшував вміст білка в сечі (на 23%) та активність ГГТП (на 32%).

Результати функціональних досліджень підтверджуються даними патоморфологічних: у гістопрепаратах нирок лікованих статинами щурів із міоглобінуричною ГНН на сьому добу експерименту відзначали обмеження ділянок гідропічного набухання нефроцитів та зменшення кількості міоглобінових та гіалінових циліндрів, що було найбільш вираженим у групі аторвастатину (рис. 1Б).

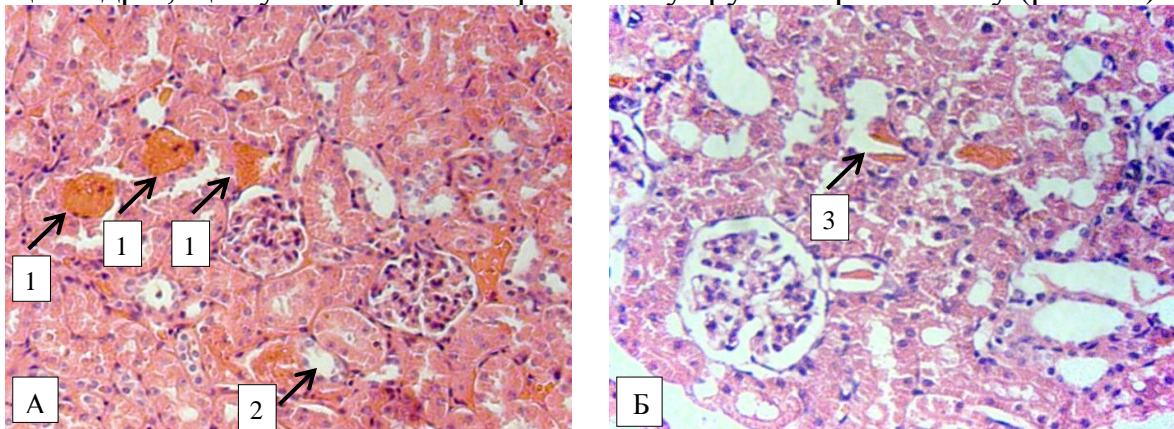


Рис. 1. Вплив багаторазового введення аторвастатину на гістоструктуру нирок щурів із міоглобінуричною гострою нирковою недостатністю, сьома доба.

Примітка. А – препарат нирки щура із модельною патологією. Закупорка міоглобіновими циліндрами просвітів звивистих каналців кіркової речовини (1), епітеліоцити з ознаками зернистої та гідропічної дистрофії, частина – у стані коагуляційного некрозу (2). Б – препарат нирки щура, якому вводили аторвастатин. Окремі міоглобінові циліндри, гідропічне набухання епітеліоцитів проксимальних каналців (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином, зб. $\times 100$ (А), зб. $\times 150$ (Б).

Інтегральним критерієм нефропротекторного ефекту є виживаність тварин, що дозволяє верифікувати захисну дію препаратів. На моделі етиленгліколевої інтоксикації відзначили вірогідне зростання виживаності мишей при застосуванні статинів (симвастатину – на 77,8% ($p < 0,05$), аторвастатину – на 66,7% ($p < 0,05$), ловастатину – на 44,4% ($p < 0,05$)), причому симвастатин перевершував препарат порівняння ліпофлавін за ефективністю у 2,3 разу ($p < 0,05$). Крім того, статини, як і референс-препарат, підвищували виживаність щурів і за інших моделей ГНН.

Безпеку застосування статинів оцінювали за активністю КФК у плазмі крові, що є маркером міотоксичної дії препаратів (J.M. McKenney et al., 2006). За багаторазового (6-7 діб) режимів введення препарати не підвищують активність ферменту: при міоглобінуричній ГНН вона була у середньому на 35% нижчою порівняно з групою модельної патології, а при гентаміциновій нефропатії – у середньому на 25% нижчою.

Оскільки нирки належать до органів із чіткою циркадіанною організацією функцій (В.П. Пішак та співавт., 2008), для встановлення взаємозв'язку між ступенем інгібування ферменту ГМГ-КоА редуктази та проявом ренальних ефектів статинів у залежності від часу доби провели хронофармакодинамічне дослідження. Встановили, що під впливом аторвастатину хронограми видільної функції нирок щурів із міоглобінуричною ГНН зберігали синусоїдальний характер, порівняно з групою модельної патології мезор діурезу збільшувався на 23% ($p < 0,05$), зменшувався мезор ШКФ на 39% ($p < 0,05$) та зменшувався мезор вмісту білка в сечі у 2 рази ($p < 0,05$). Відновлення функціонального стану нирок відзначали протягом усього дня, але найвиразніше – вночі та зранку, що співпадало із батифазою вмісту ЗХ та ЛПНЩ у плазмі крові (рис. 2).

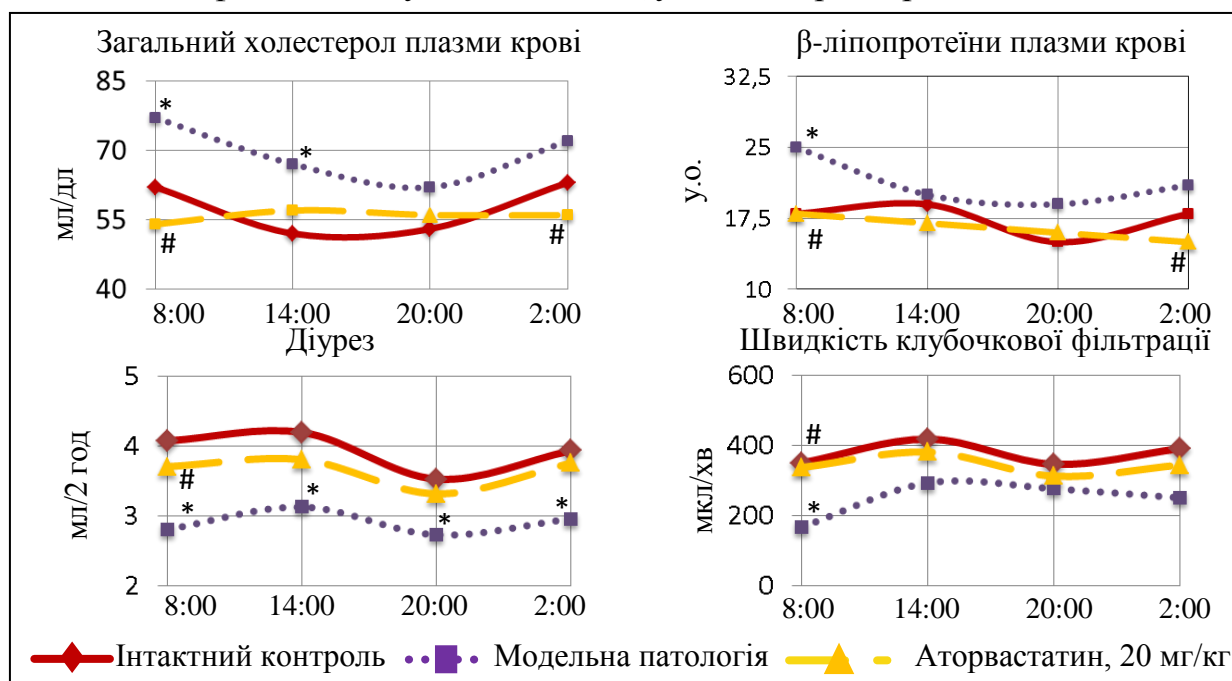


Рис. 2. Хроноритми вмісту загального холестеролу та β -ліпопротеїнів у плазмі крові щурів, діурезу та швидкості клубочкової фільтрації за одноразового введення аторвастатину (20 мг/кг) при гліцероловій ГНН.

Примітка. Статистично значущі відмінності: з даними групи інтактного контролю – * ($p < 0,05$); з даними групи модельної патології – # ($p < 0,05$).

Обґрунтування механізмів реалізації нефропротекторного впливу статинів у щурів із гострою нирковою недостатністю. Зменшення вмісту ліпідів (ЗХ та ЛПНЩ) у плазмі крові під впливом статинів в усіх серіях експериментів підтверджує ефективність обраної дози та способу введення препаратів. За більшості моделей ГНН аторвастатин виразніше зменшував вміст ЗХ у плазмі крові, а сим-

вастатин – вміст ЛПНЩ (табл. 3), що може бути однією із причин його вищої нефропротекторної активності, оскільки саме ця транспортна форма холестеролу внаслідок модифікації спричиняє розвиток процесів вільнорадикального окиснення (P. Abraham et al., 2013). Крім того, вірогідне зростання показників вмісту ЛПНЩ і ЗХ у щурів з нелікованою патологією порівняно з інтактними тваринами (ЗХ – на 23% та ЛПНЩ – на 28%) демонструє роль дисліпідемії у розвитку патології нирок, що підтверджується виявленням прямим кореляційним зв'язком між рівнем протеїнурії, вмістом ЛПНЩ ($r=0,62$) та ЗХ ($r=0,70$).

Таблиця 3

Вплив статинів (20 мг/кг) на вміст загального холестеролу та β -ліпопротеїнів у плазмі крові щурів на тлі різних моделей ГНН (M \pm m)

Показники	Контроль	Модельна патологія	ГНН + аторвастатин	ГНН + ловастатин	ГНН + симвастатин
Міоглобінурична ГНН, 1 доба, профілактичне введення (n=7)					
Вміст ЗХ, мг/дл	91,7 \pm 4,5	165,9 \pm 8,1 ^{**}	122,1 \pm 3,3 ^{##}	108,0 \pm 6,2 ^{##}	111,7 \pm 3,8 ^{##}
Вміст β -ЛП, у.о.	17,8 \pm 2,1	24,1 \pm 1,1 [*]	20,5 \pm 2,8 [#]	19,8 \pm 1,4 [#]	19,7 \pm 1,4 [#]
Міоглобінурична ГНН, 7 доба, багаторазове введення (n=7)					
Вміст ЗХ, мг/дл	60,2 \pm 4,8	74,4 \pm 2,5 [*]	51,1 \pm 3,5 ^{##}	54,1 \pm 3,6 ^{##}	51,5 \pm 5,1 ^{##}
Вміст β -ЛП, у.о.	16,5 \pm 0,3	18,5 \pm 0,3 ^{**}	16,4 \pm 0,4 ^{##}	17,1 \pm 0,5 [#]	16,5 \pm 0,5 ^{##}
Гентаміцинова нефропатія, 6 доба, профілактично-лікувальне введення (n=8)					
Вміст ЗХ, мг/дл	44,6 \pm 2,5	50,0 \pm 2,9	39,0 \pm 2,1 [#]	40,2 \pm 3,3	39,7 \pm 4,0 [#]
Вміст β -ЛП, у.о.	14,8 \pm 0,7	17,7 \pm 0,8 [*]	12,9 \pm 0,7 ^{##}	13,6 \pm 0,5 ^{##}	12,4 \pm 0,6 ^{##}
Ішемічна ГНН, 1 доба, профілактично-лікувальне введення (n=8)					
Вміст ЗХ, мг/дл	45,8 \pm 3,4	57,3 \pm 4,9	39,6 \pm 4,1 ^{##}	44,4 \pm 4,3	39,2 \pm 3,4 ^{##}
Вміст β -ЛП, у.о.	17,1 \pm 1,3	22,7 \pm 1,2 ^{**}	16,4 \pm 1,3 ^{##}	17,9 \pm 0,9 ^{##}	15,4 \pm 1,1 ^{##}

Примітка. Достовірні відмінності з даними групи інтактного контролю – * ($p<0,05$), ** ($p<0,01$); з даними групи модельної патології – # ($p<0,05$), ## ($p<0,01$); ГНН – гостра ниркова недостатність; ЗХ – загальний холестерол; β -ЛП – ліпопротеїни низької щільності; n – кількість тварин у групі.

Крім гіполіпідемічної дії значну роль у фармакодинаміці статинів відіграють їх плейотропні властивості. Вплив препаратів на вільнорадикальне окиснення у крові та нирках при міоглобінуричній та ішемічній ГНН і гентаміциновій нефропатії реалізувався переважно у посиленні активності КТ та ГП у плазмі та нирках, збільшенні вмісту ЦП у плазмі та зменшенні вмісту ТБК-РП і ОМБ₃₇₀ у нирках (табл. 4).

Під впливом статинів у нирках відновлювався енергетичний обмін за показником активності СДГ, що сприяло посиленню енергозалежного дистального транспорту іонів натрію ($r=0,61$, $p<0,05$). Таку дію можна пояснити зменшенням процесів вільнорадикального окиснення, які викликають ураження мембран мітохондрій, що підтверджується кореляційним зв'язком між активністю СДГ та рівнями ТБК-РП і ГП у нирках ($r=-0,88$ ($p<0,05$) і $r=0,72$ ($p<0,05$) відповідно) (табл. 4).

Вплив статинів (20 мг/кг) на стан процесів вільнорадикального окиснення у щурів із ГНН різної етіології (M±m, n=7-8)

	Показники	Контроль	Модельна патологія	ГНН + аторвастатин	ГНН + ловастатин	ГНН + симвастатин
Курсове (протягом 7 днів) введення статинів при міоглобінуричній ГНН (n=7)						
Кров	Активність КТ, мкмоль Н ₂ О ₂ /л за хв	69,1±1,5	54,6±0,9**	62,4±2,3 [#]	59,7±0,3 ^{##}	56,4±0,8
	Активність ГП, нмоль/мг Нб за хв	88,1±2,2	43,6±7,5**	83,6±4,6 ^{##}	86,9±4,6 ^{##}	75,0±10,7 [#]
Плазма	Вміст ОМБ ₃₇₀ , о.о.г/мл	0,87±0,03	1,10±0,05**	0,87±0,07 [#]	0,89±0,07 [#]	0,98±0,08
	Вміст ЦП, мг/л	341,1±27,2	102,3±11,7**	302,5±14,1 ^{##@}	159,5±14,4 ^{##}	220,1±10,5 ^{##}
Нирки	Вміст ТБК-РП, мкмоль/г білка	28,8±1,8	49,9±1,1**	29,7±1,9 ^{##}	39,9±1,2 ^{##}	36,9±2,3 ^{##}
	Вміст ОМБ ₃₇₀ , о.о.г/г білка	17,2±0,3	19,6±0,3**	17,3±0,5 ^{##}	17,9±0,2 ^{##}	17,8±0,8
	Активність ГП, нмоль/мг білка за хв	324,7±8,2	271,4±6,3*	305,7±9,2 [#]	289,7±20,2 [#]	276,6±10,2
Гентаміцинова нефропатія, 6 доба, профілактично-лікувальне введення (n=8)						
Кров	Вміст ТБК-РП, мкмоль/л	19,5±0,2	22,7±0,3**	21,3±0,4 [#]	21,4±0,5 [#]	21,8±0,4
	Активність КТ, мкмоль Н ₂ О ₂ /л за хв	71,7±1,3	66,5±0,2**	71,2±0,6 ^{##}	64,7±1,5	67,6±1,7
Плазма	Вміст ОМБ ₃₇₀ , о.о.г/мл	0,98±0,01	1,12±0,02**	0,95±0,03 ^{##}	1,08±0,01	0,97±0,04 [#]
	Вміст ЦП, мг/л	257,3±8,9	195,9±5,4**	290,1±4,4 ^{##*}	211,9±19,7	268,9±12,7 ^{##}
Нирки	Вміст ТБК-РП, мкмоль/г білка	36,0±0,8	54,9±2,4**	37,0±0,5 ^{##}	44,0±3,2 [#]	32,1±1,6 ^{##*} @
	Вміст ОМБ ₃₇₀ , о.о.г/г білка	14,0±0,8	16,7±0,3*	12,3±0,2 ^{##}	14,0±0,5 ^{##}	12,5±0,7 ^{##}
	Активність ГП, нмоль/мг білка за хв	211,4±5,4	100,5±14,7**	168,0±15,1 [#]	112,3±18,9	187,2±12,6 ^{##@}
Ішемічна ГНН, 1 доба, профілактично-лікувальне введення (n=8)						
Кров	Вміст ТБК-РП, мкмоль/л	18,9±0,4	23,8±0,9**	20,8±0,4 [#]	20,2±0,6 [#]	19,5±0,7 ^{##}
Плазма	Вміст ОМБ ₃₇₀ , о.о.г/мл	0,92±0,02	1,22±0,03**	0,98±0,02 ^{##}	1,01±0,02 ^{##}	0,95±0,03 ^{##}
	Вміст ЦП, мг/л	281,8±6,6	190,8±4,9**	268,6±6,1 ^{##}	237,4±12,7 ^{##}	304,4±7,4 ^{##}
Нирки	Вміст ТБК-РП, мкмоль/г білка	33,2±1,5	54,9±2,4**	40,1±2,0 ^{##}	47,2±4,5	35,3±2,9 ^{##}
	Активність ГП, нмоль/мг білка за хв	214,9±9,5	82,7±7,1**	157,8±11,5 [#]	129,9±15,1 [#]	189,4±12,9 ^{##@}
	Активність СДГ, нмоль/мг білка/хв	12,1±0,3	4,58±0,75**	10,1±0,6 ^{##}	7,61±0,47 [#]	10,4±0,4 ^{##}

Примітка. Достовірні відмінності з даними групи інтактного контролю – * (p<0,05), ** (p≤0,01); з даними групи модельної патології – # (p<0,05), ## (p<0,01), між різними групами препаратів за критерієм Краскела-Уолліса – @ (p<0,05); ТБК-РП – ТБК-реактивні продукти; КТ – каталаза; ГП – глутатіонпероксидаза; ОМБ – окисна модифікація білків; ЦП – церулоплазмін; n – кількість тварин у групі.

Виражений вплив статинів щодо зменшення показників ендогенної інтоксикації у плазмі крові щурів пояснюється їх здатністю зменшувати вміст ЛПНЩ та, відповідно, окиснених ЛПНЩ, а також безпосереднього впливу на процеси вільнорадикального окиснення, що підтверджується відповідними кореляційними зв'язками: між вмістами МСМ₂₅₄ та ЛПНЩ ($r=0,95$), ТБК-РП ($r=0,94$), ОМБ₃₇₀ ($r=0,61$), активностями ГП ($r=-0,62$), КТ ($r=-0,24$), ЦП ($r=-0,43$), а також показником ЕП та ЛПНЩ ($r=0,69$), ТБК-РП ($r=0,88$), ОМБ₃₇₀ ($r=0,89$) у плазмі крові тварин з нелікованою патологією. Подібним був вплив статинів на зв'язок між вмістом атерогенних ліпідів та показником ЕП: $r=0,74$, $r=0,90$ та $r=0,53$ відповідно за введення аторвастатину, ловастатину і симвастатину (табл. 5).

Протизапальні властивості статинів визначали опосередковано за зменшенням вмісту прозапальних цитокінів у плазмі крові щурів із експериментальною ГНН: симвастатин найкраще зменшував рівень ІЛ-1 β (у 3,1 разу, $p<0,05$) та ФНП- α (у 2,6 разу, $p<0,05$), аторвастатин – ІЛ-6 (в 1,9 разу, $p<0,05$) (табл. 5). Взаємозв'язок між ренальними, плеїотропними та гіполіпідемічними властивостями симвастатину віддзеркалюється у кореляційних зв'язках між вмістом ІЛ-1 β та ЛПНЩ ($r=0,84$, $p<0,05$), а також ІЛ-1 β та протеїнурією ($r=0,71$, $p<0,05$).

Таблиця 5

Вплив статинів (20 мг/кг) на показники ендогенної інтоксикації та вміст цитокінів у плазмі крові щурів при гентаміциновій нефропатії (M \pm m, n=8)

Показники	Контроль	Модельна патологія	ГНН + аторвастатин	ГНН + ловастатин	ГНН + симвастатин
Вміст МСМ ₂₅₄ , у.о.	249,3 \pm 12,0	375,4 \pm 9,0 ^{**}	215,4 \pm 5,0 ^{##*}	251,7 \pm 8,0 ^{##}	183,0 \pm 15,0 ^{##*}
Вміст МСМ ₂₈₀ , у.о.	174,0 \pm 1,0	224,0 \pm 8,0 ^{**}	147,4 \pm 13,0 ^{##}	140,0 \pm 13,0 ^{##}	132,0 \pm 10,0 ^{##}
ЕП, %	25,4 \pm 2,2	55,2 \pm 4,6 ^{**}	29,7 \pm 2,0 ^{##}	34,8 \pm 4,2 ^{##}	37,6 \pm 4,0 ^{##}
Вміст ІЛ-1 β , пг/мл	9,50 \pm 0,68	31,63 \pm 1,66 [*]	15,63 \pm 0,78 ^{##}	21,63 \pm 1,46 ^{##}	10,13 \pm 0,90 ^{##@}
Вміст ІЛ-6, пг/мл	12,13 \pm 0,93	37,88 \pm 1,41 [*]	20,25 \pm 1,15 ^{##}	25,38 \pm 1,57 ^{##}	22,25 \pm 1,53 ^{##}
Вміст ФНП- α , пг/мл	3,88 \pm 0,73	14,19 \pm 1,19 [*]	7,56 \pm 0,85 ^{##}	10,56 \pm 0,87 [#]	5,50 \pm 0,72 ^{##@}

Примітка. Достовірні відмінності з даними групи інтактного контролю – * ($p\leq 0,05$), ** ($p\leq 0,01$); з даними групи модельної патології – # ($p\leq 0,05$), ## ($p\leq 0,01$); між різними групами препаратів за критерієм Краскела-Уолліса – @ ($p<0,05$); n – кількість тварин у групі.

Серед неспецифічних механізмів патогенезу ниркової недостатності є розлади узгодженості функціонування активаторів та інгібіторів фібрино- та протеолітичної системи (Y. Li, R.A. Wingert, 2013). Статини підвищили фібринолітичну активність плазми крові у щурів при міоглобінуричній ГНН в основному за рахунок ферментативної компоненти (на 30%, $p\leq 0,05$), а в нирках – переважно завдяки неферментативній (на 82%, $p\leq 0,05$), при чому аторвастатин переважав середній показник сумарної фібринолітичної активності решти статинів на 7%. Препарати також сприяли відновленню процесів протеолізу, а найвиразніший вплив відзначали в групах аторвастатину та симвастатину щодо посилення

лізису низькомолекулярних білків у плазмі крові (на 23% ($p < 0,05$) та 19% ($p < 0,05$) відповідно) та у нирках (на 26% ($p < 0,05$) та 24% ($p < 0,05$) відповідно).

Отже, наведені плейотропні властивості статинів, впливаючи на патогенез ГНН, обґрунтовують механізми реалізації їх нефропротекторної дії.

ВИСНОВКИ

Висока смертність при гострій нирковій недостатності (ГНН) (19-83% за даними різних джерел), її часте поєднання з мультиорганною патологією і недостатньо ефективного лікування ставить завдання розробки нових підходів до вирішення проблеми фармакотерапії цього синдрому.

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та експериментальне вирішення наукової задачі, спрямованої на удосконалення медикаментозної терапії при гострій нирковій недостатності (ГНН) різної етіології шляхом застосування статинів (аторвастатин, ловастатин, симвастатин) з метою нефропротекції.

1. У інтактних щурів статини в дозі 20 мг/кг після курсового (7 днів) введення на тлі водного навантаження незначно підвищують діурез в середньому на 13% при помірному зростанні швидкості клубочкової фільтрації на 8% та зменшенні екскреції іонів натрію на 28% ($p < 0,05$) та білка у 2 рази ($p < 0,05$) із збереженням механізмів внутрішньониркової авторегуляції – клубочково-каналцевого балансу.

2. Статини в дозах 10-30 мг/кг чинять нефропротекторну дію на моделі міоглобінуричної ГНН як за індукованого, так і за спонтанного сечовиділення. При профілактичному (протягом 3 днів до моделювання ГНН) та одноразовому введенні після моделювання ГНН виразніший нефропротекторний ефект демонструє найбільш ліпофільний симвастатин (20 мг/кг) за рахунок зменшення протеїнурії в 2,6 рази ($p < 0,05$) та ретенційної азотемії (вміст креатиніну в плазмі крові) у 2,3 рази ($p < 0,05$) порівняно із групою модельної патології. При багаторазовому (7 днів) введенні аторвастатин (20 мг/кг) перевершує інші статини та препарат порівняння ліпофлавіон (296 мг/кг) завдяки значному гіполіпідемічному ефекту (зменшення вмісту загального холестеролу та ліпопротеїнів низької щільності у плазмі крові), збільшенню швидкості клубочкової фільтрації в 2,9 рази ($p < 0,05$) та екскреції іонів амонію в 1,4 рази ($p < 0,05$) порівняно з групою модельної патології.

3. Застосування аторвастатину (20 мг/кг) на тлі ГНН призводило до збільшення порівняно із групою модельної патології мезора діурезу на 23% ($p < 0,05$), мезора швидкості клубочкової фільтрації – на 39% ($p < 0,05$) і зменшення мезора вмісту білка в сечі у 2 рази ($p < 0,05$) із акрофазами о 2:00 і 8:00 та батифазою о 8:00 відповідно, що співпадає з періодом активності щурів та циркадіанною організацією функцій нирок.

4. При гентаміциновій нефропатії статини попереджають порушення видільної функції нирок, збільшуючи діурез у середньому на 69% ($p < 0,05$) та швидкість клубочкової фільтрації на 86% ($p < 0,05$), зменшуючи протеїнурію в 2 рази ($p < 0,05$) та екскрецію іонів натрію на 43% ($p < 0,05$). Вплив статинів на гістоструктуру тканини нирок щурів сприяв попередженню ушкодження нефроцитів і зменшенню кількості некротизованих клітин та ділянок дистрофії. Сим-

вастатин демонструє найвиразнішу нефропротекторну дію, переважаючи вплив інших статинів за низкою показників.

5. Статини попереджають порушення функціонального стану нирок при ішемічній ГНН: порівняно з модельною патологією підвищують сечовиділення на 30% ($p < 0,05$), збільшують швидкість клубочкової фільтрації у 2,7 рази ($p < 0,05$), підвищують екскрецію іонів калію на 64% ($p < 0,05$), зменшуючи гіперкаліємію, зменшують екскрецію іонів натрію на 92% ($p < 0,05$) та зменшують протеїнурію у 2 рази ($p < 0,05$). У нирках препарати зменшують кількість клітин кіркової речовини нирок у стані некрозу та з ознаками дистрофії порівняно із тваринами з модельною патологією. Серед усіх препаратів найкращий результат за більшістю параметрів відзначили в групі симвастатину.

6. Встановлено найбільш виражену нефропротекторну дію статинів у дозі 20 мг/кг порівняно з ефектами меншої (10 мг/кг) та більшої (30 мг/кг) доз на моделі міоглобінуричної ГНН за позитивною динамікою показників функціонального стану нирок щурів: діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, протеїнурії та екскреції іонів натрію. При збільшенні дози до 30 мг/кг нефротропний вплив препаратів не посилюється, що при зростаючій гіполіпідемічній активності вказує на домінуючу роль у реалізації нефропротекторної дії статинів саме плейотропних властивостей.

7. У механізмах нефропротекторної дії статинів важливу роль відіграють антиоксидантні властивості (зменшення вмісту окисної модифікації білків та ТБК-реактивних продуктів, підвищення активності глутатіонпероксидази та каталази), завдяки яким нормалізується енергетичний обмін в нирках, що підтверджується кореляцією між активністю сукцинатдегідрогенази та глутатіонпероксидази ($r = 0,72$, $p < 0,05$) і вмістом ТБК-реактивних продуктів ($r = -0,88$, $p < 0,05$) та сприяє зростанню реабсорбції іонів натрію у дистальному відділі нефрона при ішемічній гострій нирковій недостатності. Складовими нефропротекторної дії статинів на моделі гентаміцинової нефропатії є зменшення вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α), показників ендогенної інтоксикації (МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀, ЕП) у плазмі крові, зменшення вмісту нітритів та нітратів у нирках, посилення активності фібринолізу та протеолізу в нирках. Захисна дія статинів також зумовлена відновленням декомпенсованих внутрішньониркових механізмів авторегуляції – каналцево-каналцевого та зворотного каналцево-клубочкового зв'язків.

8. Статини (аторвастатин, ловастатин, симвастатин) зменшують летальність тварин на 14,3–77,8% при усіх моделях ГНН, а при отруєнні етиленгліколем за критерієм виживаності найбільшу захисну активність виявляє симвастатин (77,8%, $p < 0,05$) порівняно із аторвастатином (66,7%), ловастатином (44,4%) та препаратом порівняння ліпофлавоном (33,3%). Доведено відсутність міотоксичної дії статинів та безпечність при ГНН для дози 20 мг/кг, що підтверджується меншою, порівняно із групою модельної патології, активністю креатинфосфокінази у плазмі крові та відсутністю порушень гістоструктури м'язів стегна щурів.

9. Результати досліджень експериментально обґрунтовують перспективність подальшого клінічного вивчення симвастатину та аторвастатину при гострій нирковій недостатності різного генезу як засобів нефропротекторної терапії.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Зеленюк В.Г. Вплив статинів на функції нирок у щурів при одноразовому введенні за умов рабдоміолітичної гострої ниркової недостатності / В.Г. Зеленюк, І.І. Заморський, О.М. Горошко // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т.16, №3 (63), ч.2. – С. 135-137. *(Особистий внесок: участь у виконанні експерименту, аналізі даних, підготовці статті).*
2. Зеленюк В.Г. Хроноритмологические особенности нефропротекторных свойств аторвастатина / В.Г. Зеленюк, И.И. Заморский // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2013. – Т. XVII., Вып. 26. – С. 9-12. *(Особистий внесок: участь у виконанні експерименту, аналізі даних, підготовці статті).*
3. Заморський І.І. Вплив статинів на функціональний стан нирок щурів та вміст прозапальних цитокінів в плазмі крові за токсичної форми гострої ниркової недостатності / І.І. Заморський, О.В. Геруш, В.Г. Зеленюк // Фармацевтичний часопис. – 2014. – № 2 (30). – С. 84-87. *(Особистий внесок: участь у виконанні експерименту, аналізі даних, підготовці статті).*
4. Вплив статинів на розвиток ниркової недостатності у білих щурів / В.Г. Зеленюк, І.І. Заморський, О.М. Горошко // Фізіологічний журнал. – 2014. – Т. 60, № 2. – С. 75-81. *(Особистий внесок: участь у виконанні експерименту, аналізі даних, підготовці статті).*
5. Зеленюк В.Г. Вплив статинів на інтенсивність ендогенної інтоксикації при гострій нирковій недостатності / В.Г. Зеленюк, І.І. Заморський, О.М. Горошко // Український біофармацевтичний журнал. – 2014. – № 3 (32). – С. 35-40. *(Особистий внесок: участь у виконанні експерименту, аналізі даних, підготовці статті).*
6. Zamorskii I.I. Renoprotective effects of statins under the conditions of acute renal failure, caused by rhabdomyolysis / I.I. Zamorskii, V.G. Zeleniuk // Biophysics. – 2014. – Vol. 59, №. 5. – P. 837-840. *(Особистий внесок: участь у виконанні експерименту, аналізі даних, підготовці статті).*
7. Морфофункціональні зміни у нирках щурів під впливом статинів при генетаміциновій гострій нирковій недостатності / В.Г. Зеленюк, І.І. Заморський, І.С. Давиденко, О.Г. Паливода // Фармацевтична та лікарська токсикологія. – 2014. – № 3 (39). – С. 25-30. *(Особистий внесок: участь у виконанні експерименту, аналізі даних, підготовці статті).*
8. Зеленюк В.Г. Зв'язок нефропротекторних та плейотропних властивостей статинів при ішемічно-реперфузивній гострій нирковій недостатності / В.Г. Зеленюк // Український біофармацевтичний журнал. – 2014. – № 4 (33). – С. 16-20.
9. Зеленюк В.Г. Влияние статинов на фибрино- и протеолитическую активность при острой почечной недостаточности у крыс / В.Г. Зеленюк, И.И. Заморский, Т.С. Щудрова // Вестник фармации. – 2014. – № 4 (66). – С. 81-85. *(Особистий внесок: участь у виконанні експерименту, аналізі даних, підготовці статті).*
10. Влияние статинов на выживаемость животных при разных моделях экспериментальной острой почечной недостаточности / В.Г. Зеленюк, И.И. Заморский // Одеський медичний журнал. – 2015. – № 1 (147). – С. 5-8 *(Особистий внесок: участь у виконанні експерименту, аналізі даних, підготовці статті).*
11. Патент 91545 Україна. МПК А61Р 5/38. Спосіб корекції гострої ниркової не-

- достатності / В.Г. Зеленюк, І.І. Заморський, О.М. Горошко. – № 201400739; заявл. 27.01.2014; опубл. 10.07.2014; бюл. № 13, 2014 р. – 4 с. (*Особистий внесок: виконання експерименту, участь в аналізі даних, оформленні патенту*).
12. Зеленюк В.Г. Порівняльна токсичність статинів при гліцероловій моделі гострої ниркової недостатності / В.Г. Зеленюк, І.І. Заморський, О.М. Горошко // *Сучасні проблеми токсикології*. – 2011. – №5 (55). – С. 161-162.
 13. Зеленюк В.Г. Влияние статинов на функциональное состояние почек крыс при острой почечной недостаточности, вызванной рабдомиолизом / В.Г. Зеленюк, И.И. Заморский, А.М. Горошко // *Человек и лекарство: сб. матер. XIX Российского национального конгресса (Москва, РФ, 23-27 апреля 2012 г.)*. – Москва, 2012. – С. 379-380.
 14. Zeleniuk V.G. The renoprotective effects of statins: case study of muscle damage resulting from experimental crush syndrome / V.G. Zeleniuk, I.I. Zamorskii, O.M. Goroshko // *Biological motility*. – Pushchino, 2012. – P. 263-265.
 15. Zeleniuk V.G. Antioxidant effects of statins under preventive administration in myoglobinuric acute renal failure / V.G. Zeleniuk, I.I. Zamorskii, O.M. Goroshko // *XI International Congress of Medical Sciences: abstract book (Bulgaria, Sofia, 03-06 May, 2012)*. – Sofia, 2012. – P. 39.
 16. Зеленюк В.Г. Екскреторна функція нирок за умов профілактичного введення деяких статинів при гострій нирковій недостатності / В.Г. Зеленюк, І.І. Заморський, О.М. Горошко // *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: матер. Всеукр. наук.-практ. конф. студ. та мол. вчених (Харків, 19-20 квітня 2012 р.)*. – Х.: НФаУ, 2012. – Т. II. – С. 374.
 17. Нефропротекторная эффективность статинов при экспериментальной миоглобинурической острой почечной недостаточности / В.Г. Зеленюк, И.И. Заморский, И.С. Давыденко, А.М. Горошко // *Матер. IV съезда фармакологов России «Инновации в современной фармакологии» (Казань, РФ, 18-21 сентября 2012 г.)*. – М.: Фолиум, 2012. – С. 72.
 18. Зеленюк В.Г. Проявление антиоксидантных свойств статинов на фоне острой почечной недостаточности / В.Г. Зеленюк, Т.С. Щудрова // *XVII Всероссийская мед.-биол. конф. молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и здоровье» (Санкт-Петербург, РФ, 19 апреля 2014 г.)*. – Санкт-Петербург, 2014. – С. 167-168.
 19. Zamorskii I.I. Use of statins for treatment of the myoglobinuric acute renal failure caused by rhabdomyolysis / I.I. Zamorskii, V.G. Zeleniuk, T.S. Shchudrova // *Biological motility: new facts and hypotheses*. – Pushchino: ITEB RAS, 2014. – P. 337-340.
 20. Дослідження нефропротекторних властивостей статинів при ішемії-реперфузії нирок у щурів / Зеленюк В.Г., Заморський І.І. // *Матеріали XV Конгресу Світової Федерації Українських Лікарських Товариств (СФУЛТ) (Чернівці, 16-18 жовтня 2014 р.)*. – Чернівці, 2014. – С. 331-332.
 21. Заморський І.І. Інноваційні перспективи використання симвастатину як нефропротекторного засобу при гострій нирковій недостатності: інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я №281-2014 / І.І. Заморський, В.Г. Зеленюк. – К., 2014. – 4 с. (*Особистий внесок: підготовка листа на підставі отриманих власних даних*).

АНОТАЦІЯ

Зеленюк В.Г. Нефропротекторні властивості статинів при гострій нирковій недостатності (експериментальне дослідження). – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Національний фармацевтичний університет МОЗ України, Харків, 2015.

Дисертацію присвячено вивченню нефропротекторної дії статинів (аторвастатину, ловастатину, симвастатину) за гострої ниркової недостатності різної етіології у порівняльному аспекті із встановленням механізмів дії препаратів.

Встановлено ефективну дозу (20 мг/кг), у якій статини найкраще виявляють нефропротекторні властивості при експериментальній гострій нирковій недостатності у шурів, не викликаючи при цьому небажаної міотоксичної дії. Доведено більш виражену нефропротекторну ефективність симвастатину при профілактичному та одноразовому введенні, аторвастатину – при багаторазовому (протягом 7 днів) на моделях гентаміцинової нефропатії, міоглобінуричної та ішемічної гострої ниркової недостатності. Продемонстровано максимальний вплив аторвастатину на функції нирок при введенні тваринам у нічні та ранкові години. Встановлено, що статини здатні захищати нирки при гострій нирковій недостатності завдяки попередженню оксидативного та нітрозативного стресу, відновленню фібрино- та протеолітичної активності, зменшенню ендогенної інтоксикації та пригніченню запальних процесів. Отримані результати експериментально підтверджують перспективність клінічних досліджень статинів як нефропротекторних засобів для профілактики та лікування гострої ниркової недостатності.

Ключові слова: аторвастатин, ловастатин, симвастатин, гостра ниркова недостатність, нефропротекція.

АННОТАЦИЯ

Зеленюк В.Г. Нефропротекторные свойства статинов при острой почечной недостаточности (экспериментальное исследование). – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Национальный фармацевтический университет МЗО Украины, Харьков, 2015.

Диссертация посвящена изучению нефропротекторного действия статинов (аторвастатина, ловастатина, симвастатина) при острой почечной недостаточности различной этиологии в сравнительном аспекте с установлением механизмов действия препаратов.

Впервые проведено комплексное исследование нефропротекторных свойств трёх жирорастворимых статинов с разной гиполипидемической активностью в нескольких режимах введения на четырёх моделях острой почечной недостаточности (миоглобинурической, гентамициновой, этиленгликолевой, ишемической) с установлением эффективной дозы, безопасности терапии, оценкой времени введения препаратов и механизмов реализации их действия.

Статины продемонстрировали незначительные ренальные эффекты у ин-

тактных крыс, достоверно увеличивая диурез при тенденции к повышению скорости клубочковой фильтрации и уменьшая содержание белка в моче, а также способствовали повышению активности механизмов канальцев-канальцевого, клубочково-канальцевой и обратной канальцево-клубочковой связей.

При однократном введении статинов крысам с миоглобинурической острой почечной недостаточностью установлено эффективную дозу препаратов (20 мг/кг) по показателям их нефротропного и антиоксидантного действия с верификацией по критерию Краскела-Уоллиса. На фоне миоглобинурической острой почечной недостаточности статины нормализовали основные параметры выделительной функции почек, достоверно уменьшая ретенционную азотемию, протеинурию, потери ионов калия с мочой и фракционную экскрецию ионов натрия, с более выраженным действием симвастатина при профилактическом режиме введения (3 дня) и аторвастатина – при многократном (7 дней). На модели гентамициновой нефропатии статины проявляли нефропротекторное действие, увеличивая скорость клубочковой фильтрации, уменьшая содержание белка в моче и фракционную экскрецию ионов натрия с более выраженным действием симвастатина. После ишемии с реперфузией почек (75 мин/24 ч) статины восстанавливали диурез, скорость клубочковой фильтрации и реабсорбцию воды до уровня контроля и уменьшали протеинурию. Значительное уменьшение активности γ -глутамилтранспептидазы под влиянием всех статинов указывает на защитное действие препаратов на эпителиоциты канальцев, что подтверждается данными патоморфологических исследований: в гистологических препаратах почек отмечали ограничение участков гидропического набухания нефроцитов, уменьшение количества некротизированных клеток и количества кровоизлияний, миоглобиновых и гиалиновых цилиндров. На модели этиленгликолевой интоксикации отметили достоверное увеличение выживаемости мышей в группах статинов, причем симвастатин достоверно превосходил препарат сравнения липофлавон по эффективности. Учитывая четкую циркулярную организацию функций почек, установили, что под влиянием аторвастатина хронограммы выделительной функции почек крыс с миоглобинурической острой почечной недостаточностью сохраняли синусоидальный характер, однако наиболее выраженное восстановление функционального состояния почек отмечали ночью и утром, что совпадало с батифазой содержания общего холестерина и липопротеинов низкой плотности в плазме крови.

Безопасность применения статинов оценивали по степени активности креатинфосфокиназы. Установили, что препараты незначительно влияют на активность этого фермента, которая достоверно не отличалась от значений контроля и была значительно ниже показателя у нелеченных животных как при однократном, так и при многократном введении.

При всех экспериментальных моделях острой почечной недостаточности аторвастатин более выражено уменьшал содержание общего холестерина в плазме крови, а симвастатин – содержание липопротеинов низкой плотности, что может быть одной из причин его более высокой нефропротекторной активности.

Наиболее выраженным оказалось влияние препаратов на процессы сво-

боднорадикального окисления в крови и почках по ряду показателей на всех моделях острой почечной недостаточности. Под влиянием статинов в почках происходило восстановление энергетического обмена по показателю активности сукцинатдегидрогеназы, что способствовало усилению энергозависимого дистального транспорта ионов натрия. Выраженное влияние статинов на снижение показателей эндогенной интоксикации в плазме крови крыс объясняется их способностью уменьшать содержание липопротеинов низкой плотности, а также непосредственного влияния на процессы свободнорадикального окисления, что подтверждается соответствующими корреляционными связями. Противовоспалительные свойства статинов определяли по уменьшению содержания провоспалительных цитокинов в плазме крови крыс с экспериментальной острой почечной недостаточности: симвастатин лучше уменьшал уровень ИЛ-1 β и ФНО- α , аторвастатин – ИЛ-6. Также применение статинов привело к повышению фибринолитической активности плазмы крови и усилению процессов протеолиза.

Таким образом, полученные результаты экспериментально подтверждают перспективность клинических исследований статинов как нефропротекторных средств для профилактики и лечения острой почечной недостаточности.

Ключевые слова: аторвастатин, ловастатин, симвастатин, острая почечная недостаточность, нефропротекция.

SUMMARY

Zeleniuk V.G. Renoprotective properties of statins under the conditions of acute renal failure (experimental study). – The manuscript.

The thesis for a Candidate of Pharmaceutical Sciences Degree by the speciality 14.03.05 – Pharmacology. – National University of Pharmacy of Ministry of Healthcare of Ukraine, Kharkiv, 2015.

The thesis is dedicated to the investigation of renoprotective properties of statins (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) under the conditions of acute renal failure of different etiologies in comparative aspect with the elucidation of their mechanisms of action.

It has been found in our experiments an effective dose (20 mg/kg) of statins to demonstrate optimal renoprotective properties under the conditions of experimental acute renal failure in rats without causing unwanted myotoxic effects. The most pronounced renoprotective effectiveness of simvastatin was proved in prophylactic and single dose administration, and atorvastatin – after repeated administration within 7 days under the conditions of gentamycin nephropathy, ischemic and myoglobinuric acute renal failure. It was demonstrated maximal effect of atorvastatin on renal function after the night and morning administration. It was established that statins are able to protect the kidney in experimental acute renal failure by prevention of an oxidative and nitrosative stress, recovery of an fibryno- and proteolytic activity, reduction of an endogenous intoxication and inhibition of an inflammation. Thus, the experimental results confirm the prospectivity of clinical trials of statins as renoprotective agents for the prevention and treatment of acute renal failure.

Key words: atorvastatin, lovastatin, simvastatin, renoprotection, acute renal failure.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГНН – гостра ниркова недостатність;
ГП – глутатіонпероксидаза;
ЗХ – загальний холестерол;
ІЛ-1 β – інтерлейкін-1 β ;
ІЛ-6 – інтерлейкін-6;
ЕП – еритроцитарний індекс інтоксикації;
КТ – каталаза;
КФК – креатинфосфокіназа;
ЛПНЩ, β -ЛП - ліпопротеїни низької щільності, β -ліпопротеїни;
МСМ – молекули середньої маси;
ОМБ – окисна модифікація білків;
ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів;
ТБК – тіобарбітурова кислота;
ТБК-РП – ТБК-реакційні продукти;
ФНП- α – фактор некрозу пухлин- α ;
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

