

УДК 616.61-008.46-085.27-019

В.Г. Зеленюк, І.І. Заморський, О.М. Горошко

ВПЛИВ СТАТИНІВ НА ФУНКЦІЇ НИРОК У ЩУРІВ ПРИ ОДНОРАЗОВОМУ УВЕДЕННІ ЗА УМОВ РАБДОМІОЛІТИЧНОЇ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Резюме. В експерименті на білих щурах вивчено вплив одноразового введення деяких статинів (аторвастатину, ловастатину, симвастатину) на функціональний стан нирок після перенесеної рабдоміолітичної гострої ниркової недостатності. У результаті дослідження в

групах лікованих тварин встановлено зниження гіперліпідемії, протеїнурії та екскреції білка, помірне збільшення діурезу та швидкості клубочкової фільтрації.

Ключові слова: статини, нирки, гостра ниркова недостатність.

Вступ. У зв'язку зі сталою високою смертністю внаслідок гострої ниркової недостатності (ГНН) триває дослідження нефропротекторних ефектів у лікарських засобів, які доцільно використовувати для патогенетичної корекції цього синдрому. Серед терапевтичних напрямів, що вивчаються, можна відзначити вплив на ішемію та гіперперфузію, ендотеліальну дисфункцію, імунну відповідь, регенерацію канальцевого епітелію, запальні процеси, про- та антиоксидантний баланс. У контексті такого пошуку перспективною є група інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглютарил-коензим А редуктази (статинів), нефропротекторний ефект яких реалізується незалежно від їх гіполіпідемічної дії та пов'язаний із пригніченням синтезу мевалонової кислоти, стимуляцією синтезу білків теплового шоку, зі збільшенням внутрішньоклітинних запасів АТФ, а також індукцією гемоксигенази-1 та ендотеліальної NO-синтетази [1].

Проведені експериментальні та клінічні дослідження підтверджують потенційну ефективність застосування статинів у хворих на хронічну ниркову недостатність [6, 8]. Проте доцільність використання статинів при ГНН досліджено не так достатньо глибоко та різнобічно, що і зумовлює необхідність подальшого вивчення препаратів цієї групи.

Мета дослідження. Вивчити вплив деяких статинів (аторвастатину, ловастатину, симвастатину) на функції нирок у щурів при одноразовому введенні за умов рабдоміолітичної ГНН.

Матеріал і методи. Дослідження проводили на 35 нелінійних білих щурах масою 120-180 г, які знаходились в умовах віварію з підтриманням постійної температури та вологості з вільним доступом до води та їжі. Тварин розподілили на п'ять груп (n=7): I – контрольна група (інтактні); II – група нелікованих тварин, у яких моделювали рабдоміолітичну ГНН введенням 50 % розчину гліцеролу внутрішньом'язово в дозі 10 мл/кг; III, IV і V – групи тварин, яким вводили досліджувані препарати (відповідно аторвастатин, ловастатин та симвастатин) внутрішньошлунково у 1 % розчині крохмалю з розрахунку 1 мл суспензії на 100 г маси тіла через 40 хв після моделювання ГНН. Для оцінки функціонального ста-

ну нирок на 24 год експерименту за умов індукованого діурезу (ентеральне введення питної води в об'ємі 5 % від маси тіла) протягом 2 год збирали сечу. Після цього з метою забору крові здійснювали забій щурів шляхом декапітації під ефірним наркозом із дотриманням положень «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986).

Концентрацію креатиніну в плазмі крові визначали за методом Поппера у модифікації Мерзона [2], у сечі – за методом Фоліна [7]. Вміст білка в сечі визначали за реакцією з сульфосаліциловою кислотою [3]. Визначення рН сечі виконували на мікробіоаналізаторі «Redelkys», вміст кислот та аміаку в сечі визначали титруванням [5]. Концентрацію загального холестерину в плазмі крові визначали за ферментативним методом G. Schettler, а концентрацію β-ліпопротеїдів – турбодиметричним методом Бурштейна-Самаєва. Функціональні показники діяльності нирок визначали за формулами Наточина Ю.В. [4].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми «Statgrafics», оцінку характеру розподілу одержаних даних виконували з допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Оскільки більшість показників не відповідала критеріям нормального розподілу, для їх порівняння користувались непараметричним критерієм Манна-Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення. Одноразове введення статинів було ефективним у контексті їх основної – гіполіпідемічної дії, підтвердженням чого є зниження вмісту загального холестерину та β-ліпопротеїдів у плазмі крові щурів (табл. 1). Зростання цих показників у щурів із нелікованою патологією порівняно з інтактними тваринами в 1,24 раза та 1,21 раза відповідно свідчить про наведені в літературі дані [9] щодо ролі дисліпідемії в розвитку ниркової патології.

На тлі використання статинів на 24 год після водного навантаження в лікованих тварин помірно збільшувалися діурез, екскреція креатиніну, швидкість клубочкової фільтрації та відносна реабсорбція води, а також зменшувалася концентрація креатиніну в плазмі крові (табл. 2). Більш виражені зміни наведених показників спостеріга-

Таблиця 1

Характеристика вмісту загального холестерину та β -ліпопротеїдів у щурів при одноразовому уведенні статинів на тлі гліцеролової моделі гострої ниркової недостатності ($x \pm Sx$)

Показники	I Контроль	II Патологія (ГНН)	III ГНН+ аторвастатин	IV ГНН + ловастатин	V ГНН + симвастатин
Загальний ХС, мг/дл	62,36 \pm 1,72	76,92 \pm 5,57 p \leq 0,05	62,91 \pm 3,27	70,88 \pm 4,1	69,78 \pm 3,43
β -ліпопротеїди, у.о.	20,43 \pm 1,94	24,71 \pm 1,01	21,14 \pm 1,53	21,50 \pm 1,40	21,64 \pm 1,46

Примітка. p – вірогідність різниці з даними контрольної групи

Таблиця 2

Показники функціонального стану нирок щурів при одноразовому уведенні статинів на тлі гліцеролової моделі гострої ниркової недостатності ($x \pm Sx$)

Показники	I Контроль	II Патологія (ГНН)	III ГНН + аторвастатин	IV ГНН + ловастатин	V ГНН + симвастатин
Діурез, мл/2 год	4,08 \pm 0,29	2,81 \pm 0,13 p \leq 0,001	2,99 \pm 0,22	3,01 \pm 0,11	3,62 \pm 0,28 p \leq 0,05
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	48,96 \pm 2,46	99,63 \pm 11,23 p \leq 0,005	97,72 \pm 9,39	82,69 \pm 5,82	50,51 \pm 3,34 p \leq 0,005
Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год	3,50 \pm 0,32	2,89 \pm 0,23	3,29 \pm 0,33	3,00 \pm 0,17	3,05 \pm 0,20
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	609,95 \pm 65,16	271,91 \pm 46,63 p \leq 0,001	308,59 \pm 56,70	306,75 \pm 16,0	493,72 \pm 41,63 p \leq 0,05
Відносна реабсорбція води, %	94,26 \pm 0,35	90,35 \pm 1,89 p \leq 0,05	90,27 \pm 1,35	89,75 \pm 0,90	94,01 \pm 0,38 p \leq 0,05
Концентрація білка в сечі, г/л	0,017 \pm 0,002	0,054 \pm 0,006 p \leq 0,001	0,027 \pm 0,005 p \leq 0,05	0,036 \pm 0,005 p \leq 0,05	0,035 \pm 0,003 p \leq 0,05
Екскреція білка з сечею, мг/2 год	0,069 \pm 0,011	0,154 \pm 0,022 p \leq 0,05	0,080 \pm 0,016 p \leq 0,05	0,102 \pm 0,014	0,105 \pm 0,018
pH сечі	7,55 \pm 0,07	6,98 \pm 0,09	6,46 \pm 0,09	6,91 \pm 0,17	7,02 \pm 0,1
Екскреція титрованих кислот, мкмоль/2 год	30,18 \pm 2,15	37,16 \pm 3,32	41,88 \pm 3,01	36,46 \pm 3,11	33,74 \pm 3,41
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год	66,97 \pm 3,22	45,26 \pm 3,91 p \leq 0,005	91,4 \pm 7,91 p \leq 0,001	76,83 \pm 5,04 p \leq 0,005	85,51 \pm 5,97 p \leq 0,001

Примітка. p – вірогідність різниці з даними контрольної групи; p₁ – вірогідність різниці з даними групи тварин з нелікованою ГНН

ли в групі щурів, яким вводили симвастатин: зростання діурезу в 1,29 рази, швидкості клубочкової фільтрації – в 1,82 рази, відносної реабсорбції води – на 4 %, зменшення вмісту креатиніну в плазмі крові в 1,97 рази. Значних та вірогідних змін pH та екскреції кислот, що титруються, під впливом досліджуваних препаратів не спостерігали, а екскреція аміаку зростала в 1,7-2 рази порівняно з групою нелікованих тварин.

Вплив досліджуваних статинів на протеїну-рію відображався у значному зменшенні концен-

трації білка в сечі: у 2 рази при застосуванні аторвастатину, в 1,5 рази – ловастатину, в 1,54 рази – симвастатину.

Висновки

1. Одноразове уведення деяких статинів (аторвастатину, ловастатину, симвастатину) в дозі 10 мг/кг на тлі гострої ниркової недостатності приводять до покращення функціонального стану нирок, що переважно спостерігалось при застосуванні симвастатину та відображалось в помірно-

му збільшенні діурезу, швидкості клубочкової фільтрації та відносної реабсорбції води.

2. Усі досліджувані статини вірогідно знижували протеїнурію, що в комплексі з іншими даними дозволяє стверджувати про позитивний корегувальний вплив препаратів на перебіг експериментальної гострої ниркової недостатності.

Перспективи подальших досліджень.

Встановлення позитивних змін функціонального стану нирок на тлі рабдомиолітичної ГНН за умов одноразового уведення статинів передбачає подальші дослідження в режимі їх багаторазового уведення.

Література

1. Ермоленко В.М. Острая почечная недостаточность: руководство / В.М. Ермоленко, А.Ю. Николаев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 40-49.
2. Мерзон А.К. Сравнительная оценка методов химической индикации креатинина / А.К. Мерзон, О.Т. Титаренко, Е.К. Андреева // Лаб. дело. – 1970. – № 7. – С. 416-418.
3. Михеева А.И. Сульфосалициловый метод определения белка в моче / А.И. Михеева,

И.А. Богодарова // Лаб. дело. – 1969. – № 7. – С. 441-442.

4. Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты / Ю.В. Наточин. – Л.: Наука, 1974. – 59 с.
5. Рябов С.И. Диагностика болезней почек / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин, В.Б. Бондаренко. – Л.: Медицина, 1979. – 255 с.
6. Фомин В.В. Статины и хроническая болезнь почек: «точки роста» для расширения показаний / В.В. Фомин, С.С. Гирина // Consilium medicum. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 105-109.
7. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / под ред. Н.У. Тица. – М.: Лабинформ, 1997. – С. 277-278.
8. D'Amico G. Statins and renal diseases: from primary prevention to renal replacement therapy / G. D'Amico // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – № 17. – P. 148-152.
9. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men / E.S. Schaeffner, T. Kurth, G.C. Curhan [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2003. – № 14. – P. 2084-2091.

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА ФУНКЦИИ ПОЧЕК У КРЫС ПРИ ОДНОРАЗОВОМ ВВЕДЕНИИ НА ФОНЕ РАБДОМИОЛИТИЧЕСКОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В.Г. Зеленюк, И.И. Заморский, А.М. Горошко

Резюме. В эксперименте на белых крысах изучено влияние одноразового введения некоторых статинов (аторвастатина, ловастатина, симвастатина) на функциональное состояние почек после смоделированной рабдомиолитической острой почечной недостаточности. В результате исследования в группах животных, подлежавших лечению, установлено снижение гиперлипидемии, протеинурии и экскреции белка, умеренное увеличение диуреза и скорости клубочковой фильтрации.

Ключевые слова: статины, почки, острая почечная недостаточность.

THE EFFECT OF STATINS ON THE RENAL FUNCTION IN RATS IN CASE OF A SINGLE ADMINISTRATION AGAINST A BACKGROUND OF RHABDOMYOLYTIC ACUTE RENAL FAILURE

V.H. Zeleniuk, I.I. Zamorskii, O.M. Horoshko

Abstract. The effect of a single administration of some statins (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) on the renal condition after simulated rhabdomyolytic acute renal failure in albino rats has been studied in an experiment. As a result of a research in groups of animals subject to a treatment, a reduction of hyperlipidemia, proteinuria and protein excretion, a moderate increase of diuresis and the glomerular filtration rate have been established.

Key words: statins, kidneys, acute renal failure

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – доц. Н.Д. Філіпець

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 135-137

Надійшла до редакції 27.08.2012 року