

ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЩУРІВ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ГЕНТАМИЦИНОВОЇ НЕФРОПАТІЇ НА ТЛІ ПІНЕАЛЬНОЇ ГІПОФУНКЦІЇ

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

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет"

Мета роботи - дослідити вплив мелатоніну на функціональний стан нирок щурів за умов розвитку гентамицинової нефропатії на тлі пінеальної гіпофункції.

Матеріал та методи. Експерименти проведено на 28 статевозрілих нелінійних білих щурах масою 150-180 г, яких було рандомізовано розподілено на 4 групи (n=7): інтактний контроль (I), у тварин II-IV групи моделювали пінеальну гіпофункцію (ПГ) шляхом утримання протягом 7 днів при постійному освітленні (24.00 год. світло : 0.00 год. темрява), з 8 дня у тварин III-IV груп моделювали гентамицинову нефропатію (ГН) шляхом щоденного в/м введення щурам 4% розчину гентамицину сульфату дозою 80 мг/кг один раз на добу протягом 6 днів, тваринам IV групи через 1 год після кожної ін'єкції гентамицину в/о вводили мелатонін в дозі 5 мг/кг. Функціональний стан нирок щурів оцінювали через 24 год після останнього введення мелатоніну за показниками екскреторної, іонорегулювальної та кислотнорегулювальної функції нирок.

Результати. Гіпофункція пінеальної залози викликала десинхроноз функції нирок, що виявлявся зростанням екскреції іонів натрію та калію на тлі зниження діурезу та швидкості клубочкової фільтрації. Введення гентамицину на тлі пінеальної гіпофункції призвело до розвитку олигуричної форми гострого пошкодження нирок, що виявлялось зниженням клубочкової фільтрації, наростанням ретенційної азотемії, протеїнурією, ацидозом сечі, порушенням реабсорбції іонів натрію та калію, розвитком гіпокаліємії. Застосування мелатоніну дозою 5 мг/кг у профілактично-лікувальному режимі частково компенсувало дефіцит ендогенного гормону та чинило нефропротекторний ефект за токсичного впливу гентамицину, що підтверджується покращанням досліджених показників діяльності нирок.

Висновки. Встановлено, що за умов розвитку гентамицинової нефропатії на тлі пінеальної гіпофункції мелатонін виявляє нефропротекторну дію, що реалізується у покращанні функціонального стану нирок щурів. Отримані результати створюють підґрунтя для подальших досліджень ефективності застосування мелатоніну для корекції різноманітної ниркової патології, що розвивається в умовах зміненої активності пінеальної залози.

Ключові слова:
пінеальна
гіпофункція,
гентамицинова
нефропатія,
мелатонін,
нефропротекція

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.17, №3
(65), Ч.2.-С.44-49.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVII.3.65.2018.156

E-mail: igor.zamorski
@gmail.com

ВЛИЯНИЕ МЕЛАТОНИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК КРЫС В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ ГЕНТАМИЦИНОВОЙ НЕФРОПАТИИ НА ФОНЕ ПИНЕАЛЬНОЙ ГИПОФУНКЦИИ

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

Цель работы - исследовать влияние мелатонина на функциональное состояние почек крыс в условиях развития гентамициновой нефропатии на фоне пинеальной гипofункции.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 28 половозрелых нелінійных белых крысах массой 150-180 г, которые были рандомизированно разделены на 4 группы (n=7): интактный контроль (I), у животных II-IV группы моделировали пинеальную гипofункцию (ПГ) путем удержания в течение 7 дней при постоянном освещении (24.00 свет : 0.00 ч. темнота), с 8 дня у животных III-IV групп моделировали гентамициновую нефропатию (ГН) путем ежедневного в/м введения крысам 4% раствора гентамицина сульфата в дозе 80 мг/кг один раз в сутки в течение 6 дней, животным IV группы через 1 ч после каждой инъекции гентамицина в/б вводили мелатонин в дозе 5 мг/кг. Функциональное состояние почек крыс оценивали через 24 ч после последнего введения мелатонина по показателям экскреторной, ионорегулирующей и кислотнорегулирующей функции почек.

Результаты. Гипofункция пинеальной железы вызвала десинхроноз функции почек, проявляющийся ростом экскреции ионов натрия и калия на фоне снижения диуреза и скорости клубочковой фильтрации. Введение гентамицина на фоне пинеальной гипofункции привело к развитию олигурической формы острого повреждения

Ключевые слова:
пинеальная
гипofункция,
гентамициновая
нефропатія,
мелатонин,
нефропротекція.

Клиническая и
экспериментальная
патология Т.17, №3
(65), Ч.2.-С.44-49.

почек, что сопровождалось снижением клубочковой фильтрации, нарастанием ретенционной азотемии, протеинурией, ацидозом мочи, нарушением реабсорбции ионов натрия и калия, развитием гипокалиемии. Применение мелатонина в дозе 5 мг/кг в профилактически-лечебном режиме частично компенсировало дефицит эндогенного гормона и оказывало нефропротекторный эффект при токсическом воздействии гентамицина, что подтверждается улучшением исследованных показателей деятельности почек.

Выводы. Установлено, что в условиях развития гентамициновой нефропатии на фоне пинеальной гиподисфункции мелатонин оказывает нефропротекторное действие, которое реализуется в улучшении функционального состояния почек крыс. Полученные результаты обосновывают дальнейшие исследования эффективности применения мелатонина для коррекции различной почечной патологии, развивающейся в условиях измененной активности пинеальной железы.

Key words: pineal hypofunction, gentamicin-induced nephropathy, melatonin, nephroprotection

Clinical and experimental pathology. Vol.17, №3 (65), P.2- P.44-49.

INFLUENCE OF MELATONIN ON THE FUNCTIONAL STATE OF RAT KIDNEYS UNDER THE CONDITIONS OF GENTAMICIN-INDUCED NEPHROPATHY AGAINST THE BACKGROUND OF PINEAL HYPOFUNCTION

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

Aim of research - to study the influence of melatonin on the functional state of rat kidneys under the conditions of gentamicin nephropathy against the background of pineal hypofunction.

Material and methods. Experiments were conducted on 28 non-linear male rats weighting 150-180 g and randomly divided into 4 groups (n=7): I group - intact control, II-IV group - simulation of pineal hypofunction (PH) by maintenance of rats in conditions of constant light (24.00 light : 0.00 darkness) for 7 days, III-IV group - induction of gentamicin nephropathy by daily i/m administration of 4% gentamicin sulphate at a dose of 80 mg/kg for 6 days, animals of the IV group were injected i/p with melatonin at a dose of 5 mg/kg 1 h after every gentamicin injection. Functional state of kidneys was assessed 24 h after the last melatonin injection by the indices of excretory, ion-regulatory, and acid-regulatory kidney functions.

Results. Hypofunction of the pineal gland caused desynchronosis of kidney function, manifested by an increase in the excretion of sodium and potassium ions on the background of decreased diuresis and glomerular filtration rate. Administration of gentamicin against the background of pineal hypofunction led to the development of an oliguric form of acute kidney injury, which manifested by a reduction of glomerular filtration, an increase in retention azotemia, proteinuria, urinary acidosis, a decrease in reabsorption of sodium and potassium ions, and hypokalemia. The use of melatonin at a dose of 5 mg/kg partially compensated a deficiency of endogenous hormone and had a nephroprotective effect in conditions of toxic influence of gentamicin, which is confirmed by an improvement of the investigated parameters of kidney function.

Conclusion. It is established under the conditions of gentamicin nephropathy against the background of pineal hypofunction melatonin exerts a nephroprotective effect, which is confirmed by an improvement of the functional state of rat kidneys. Obtained results justify further studies of the melatonin effectiveness as an agent for correction of various renal pathology occurring under the conditions of altered pineal gland activity.

Вступ

Мелатонін є універсальним регулятором біологічних ритмів, що модулює активність ендокринних залоз і діяльність багатьох систем організму в залежності від фотоперіоду, виявляючи широкий спектр біологічних і фармакологічних ефектів [1, 2]. Встановлено, що окрім основної регуляторної функції мелатонін володіє імуномодулюючою, антиоксидантною, антиапоптозною, протизапальною та протипухлинною активністю [2-4]. Зміни циклічності продукції мелатоніну порушує гормональний баланс, знижує захисні резерви організму, прискорює старіння та розвиток патологічних процесів, а також зумовлює дисфункціональні розлади [2].

Зміни тривалості фотоперіоду є стрес-індукуючим

чинником, що призводить до десинхронізації соматичних і вісцеральних функцій організму та порушення механізмів адаптації до впливу різних факторів [2, 5]. Саме мелатоніну відводять провідну роль у формуванні захисних ефектів адаптації стрес-лімітувальних систем, у т.ч. антиоксидантної. Завдяки прямій антирадикальній активності та здатності активувати антиоксидантну систему мелатонін виявляє протекторну дію за умов окисного стресу, тому розвиток пинеальної гіпофункції може погіршувати перебіг захворювань, що супроводжується порушенням антиоксидантної рівноваги [2, 4, 6].

Встановлено, що окисний стрес є основним чинником розвитку та прогресування гентамицинової нефро-

патії, що виникає у 10-30% пацієнтів при курсовому застосуванні антибіотику. Не зважаючи на нефротоксичність, гентаміцин залишається препаратом першого ряду в лікуванні грам-негативних інфекцій, тому актуальним є пошук та впровадження засобів, здатних лімітувати токсичні ефекти гентаміцину та попереджувати розвиток нефропатії [7]. Нефропротекторну дію мелатоніну за гентаміцин-індукованого гострого пошкодження нирок встановлено в експериментальних дослідженнях [8], також вивчено зміни функціонального стану нирок за різних режимів активності пінеальної залози [2, 9]. З іншого боку, відсутні дані щодо особливостей перебігу гентаміцинової нефропатії на тлі зниженої секреції мелатоніну, а також ефективності застосування екзогенного мелатоніну для корекції такої патології.

Мета роботи

Зважаючи на універсальні регуляторні, антиоксидантні та нефропротекторні властивості мелатоніну, а також роль пінеальної дисфункції у прогресуванні патологічних процесів, метою нашого дослідження стало вивчення впливу мелатоніну на функціональний стан нирок шурів за умов розвитку гентаміцинової нефропатії на тлі пінеальної гіпофункції.

Матеріал і методи дослідження

Експерименти проведено на 28 статевозрілих нелінійних білих щурах масою 150-180 г, яких утримували в умовах віварію при постійній температурі і вологості, вільному доступі до води та їжі (комбікорм повнораціонний для лабораторних тварин). Тварин було рандомізовано розподілено на 4 групи (n=7). Тварини I групи (інтактний контроль) перебували в умовах звичайного світлового режиму (12.00 год. світло : 12.00 год. темрява). У дослідних тварин II-IV групи моделювали пінеальну гіпофункцію (ПГ) шляхом утримання протягом 7 днів при постійному освітленні (24.00 год. світло : 0.00 год. темрява) люмінесцентними лампами (500 лк на рівні дна кліток) [6]. Починаючи з 8 дня експерименту у тварин III-IV груп моделювали гентаміцинову нефропатію (ГН) шляхом щоденного в/м введення щурам 4% розчину гентаміцину сульфату (АТ "Галичфарм") у дозі 80 мг/кг один раз на добу протягом шести днів [10]. Тваринам IV групи через 1 год після кожної ін'єкції гентаміцину в/о вводили мелатонін (Sigma Aldrich, США) в дозі 5 мг/кг [8]. Виведення тварин з експерименту проводили через 24 год після останнього введення мелатоніну з попереднім забором сечі 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 біохімічного та гістологічного дослідження. Всі дослідження здійснено у відповідності до Директиви Європейського союзу 2010/63/EU про захист тварин, що використовуються у наукових цілях.

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. Іонорегулювальну 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. Кислотнорегулювальну функцію нирок оцінювали за показниками екскреції іонів водню, титрованих кислот та іонів амонію, вміст яких у сечі визначали титруванням розчину натрію гідрокарбонату [11]. Стандартизацію показників функції нирок проводили шляхом перерахунку їх абсолютних величин на одиницю маси тіла чи на 100 мкл клубочкового фільтрату.

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

Результати проведеного дослідження вказують на те, що розвиток гіпофункції пінеальної залози супроводжувався змінами екскреторної функції нирок шурів (табл.).

Так, у тварин II групи (ПГ) спостерігалось зменшення ШКФ на 22% зі зниженням об'єму діурезу на 19,2%, що супроводжувалось зростанням концентрації креатиніну у плазмі крові. Порушення регулювальної функції епіфізу призвело до десинхронозу функцій нирок зі зростанням екскреції іонів натрію на 43%, та іонів калію - на 38,2% на тлі незміненої реабсорбції. При цьому не спостерігалось змін з боку кислотнорегулювальної функції нирок. Отримані результати дослідження узгоджуються з даними літератури [2, 9].

У тварин III групи з гентаміцин-індукованим пошкодженням нирок на тлі пінеальної дисфункції (ПГ + ГН) відзначалось виразне порушення функціонального стану нирок. На тлі зниження ШКФ у 4,2 раза виявлено зменшення у 2,2 раза об'єму діурезу, що вказує на розвиток олігуричної форми токсичної нефропатії. Порушення фільтраційної здатності нирок призвело до наростання ретенційної азотемії зі збільшенням у 3,1 раза концентрації креатиніну в плазмі крові. Значне пошкодження нефронів підтверджується виразною протеїнурією зі збільшенням концентрації білка в сечі в 6,6 раза. Токсична дія гентаміцину призвела до порушень кислотнорегулювальної функції нирок, що виявлялося зниженням рН сечі до 6,6, збільшенням екскреції титрованих кислот у 1,7 раза, зменшенням екскреції іонів амонію в 1,3 раза, що супроводжувалось зниженням амонійного коефіцієнту сечі в 2,2 раза. Відсутність компенсаторного посилення амонійгенезу свідчить, перш за все, про пошкодження епітеліоцитів по всій довжині нефрону, а також про порушення адаптаційних можли-

Вплив мелатоніну (5 мг/кг) на функціональний стан нирок щурів з гентаміциновою нефропатією на тлі пінеальної гіпофункції (M±m, n=7)

Показник	Інтактний контроль	ПГ	ПГ + ГН	ПГ + ГН + Мелатонін
Діурез, мл/2 год/100 г	4,65±0,19	3,76±0,25 [#]	2,15±0,11 ^{##}	3,09±0,11 ^{**}
PCr, мкмоль/л	59,67±3,92	74,85±2,59 ^{##}	185,26±7,79 ^{##}	121,20±7,28 ^{**}
ШКФ, мкл/хв/100 г	436,65±47,95	357,64±34,29 [#]	103,82±6,25 ^{##}	209,05±18,93 ^{**}
RH ₂ O, %	95,74±1,05	96,97±0,63	88,57±0,79 ^{##}	93,57±0,91 ^{**}
U _{pr} , г/л	0,018±0,002	0,020±0,002	0,118±0,003 ^{##}	0,072±0,008 ^{**}
pH сечі	7,14±0,04	7,01±0,11	6,57±0,11 ^{##}	6,89±0,02 ^{**}
ЕТК, мкмоль/2 год	21,64±1,29	24,58±1,68	36,10±2,63 ^{##}	33,04±1,84
ЕНН ₄ ⁺ , мкмоль/2 год	55,92±6,39	61,91±6,18	41,74±1,77 ^{##}	71,72±4,15 ^{**}
Амонійний коеф., од	2,56±0,20	2,53±0,19	1,19±0,08 ^{##}	2,22±0,19 ^{**}
UNa ⁺ , ммоль/л	0,65±0,04	0,96±0,09 [#]	2,51±0,06 ^{##}	1,71±0,12 ^{**}
PNa ⁺ , ммоль/л	124,64±9,07	126,79±8,63	132,86±0,85	129,29±1,05
FFNa ⁺ , мкмоль/хв	54,82±7,99	47,21±5,66	13,36±0,98 ^{##}	27,08±2,54 ^{**}
ENa ⁺ , мкмоль/100 мкл	0,72±0,06	1,03±0,08 ^{##}	5,27±0,34	2,61±0,22 ^{**}
RNa ⁺ , мкмоль/хв	69,22±12,80	56,61±6,78	15,98±1,18 ^{##}	32,44±3,05 ^{**}
RFNa ⁺ , %	97,49±0,17	96,90±0,29	95,48±0,30 ^{##}	95,63±0,22
FENa ⁺ , %	0,60±0,07	0,83±0,09	4,15±0,34 ^{##}	2,02±0,18 ^{**}
TrNa ⁺ , ммоль/хв	50,03±7,76	43,10±5,36	11,06±0,88 ^{##}	23,74±2,44 ^{**}
TrNa ⁺ , ммоль/100 мкл	1,99±0,56	1,44±0,34	0,10±0,02 ^{##}	0,44±0,09 ^{**}
TdNa ⁺ , мкмоль/хв	4,77±0,32	4,08±0,39	2,25±0,13 ^{##}	3,29±0,14 [*]
TdNa ⁺ , мкмоль/100 мкл	1,15±0,12	1,13±0,06	2,18±0,09 ^{##}	1,63±0,11 ^{**}
UK ⁺ , ммоль/л	6,14±0,40	8,79±0,32 ^{##}	24,07±0,40 ^{##}	15,00±0,93 ^{**}
PK ⁺ , ммоль/л	5,39±0,27	5,32±0,24	4,25±0,20 [#]	5,11±0,35 [*]
EK ⁺ , мкмоль/100 мкл	7,12±0,88	31,92±4,59 ^{##}	51,81±2,82 ^{##}	46,51±3,68

Примітки. Статистично значущі відмінності з даними групи: інтактного контролю – [#](p<0,05), ^{##}(p<0,01); ПГ+ГН – ^{*}(p<0,05), ^{**}(p<0,01); ПГ – пінеальна гіпофункція; ГН – гентаміцинова нефропатія; PCr – концентрація креатиніну в плазмі крові; RH₂O – реабсорбція води; U_{pr} – концентрація білка в сечі; ЕТК – екскреція титрованих кислот; ЕНН₄⁺ – екскреція іонів амонію; UNa⁺ – концентрація іонів натрію в сечі; PNa⁺ – концентрація іонів натрію в плазмі крові; FFNa⁺ – фільтраційна фракція іонів натрію; ENa⁺ – екскреція іонів натрію; RNa⁺ – абсолютна реабсорбція іонів натрію; RFNa⁺ – відносна реабсорбція іонів натрію; FENa⁺ – фракційна екскреція іонів натрію; TrNa⁺ – проксимальний транспорт іонів натрію; TdNa⁺ – дистальний транспорт іонів натрію; UK⁺ – концентрація іонів калію в сечі; PK⁺ – концентрація іонів калію в крові; EK⁺ – екскреція іонів калію.

востей нирок на тлі пінеальної гіпофункції.

Основною мішенню токсичного впливу гентаміцину є клітини проксимальних каналців нирок, а головним механізмом цитотоксичності є пригнічення активності мембранних транспортерів щіткової облямівки та базолатеральної мембрани, серед яких Na/K-АТФаза та Na/H-обмінник. У результаті відбувається зменшення захоплення глюкози та накопичення натрію і води в клітинах, що, в свою чергу, призводить до дефіциту АТФ з виникненням зворотних (у вигляді набухання), або незворотних змін клітин та їх некротичної загибелі [12]. Дегенеративне пошкодження клітин призвело до порушення реабсорбційної здатності нефронів. Виявлено зменшення в 4,3 раза показника абсолютної, та на 2% - відносної реабсорбції іонів натрію. Відповідно виявлено збільшення в 3,9 раза концентрації іонів натрію в сечі та зростання до 4,15% показника фракційної екскреції іонів натрію, що вказує на некроз частини тубулярних клітин та відповідне скорочення кількості функціонуючих нефронів. За незміненої концентрації натрію в плазмі крові, фільтраційна фракція іонів натрію зменшилась у 4 рази внаслідок активації тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку та падіння ШКФ. При цьому спостерігалось зниження як проксимального (у 4,5 раза), так і дистального транспорту іонів натрію (у 2,1 раза), однак стандартизований за об'ємом клубочкового фільтрату показник дистального транспорту

зростав, що вказує на компенсаторну активацію каналцево-каналцевого балансу, спрямованого на підтримку концентрації натрію в позаклітинному секторі. Дослідження транспорту іонів калію дозволило встановити, що поєднаний вплив патологічних чинників зумовив значну втрату іонів калію з сечею, що призвело до гіпокаліємії. Концентрація іонів калію в сечі за відповідних умов збільшилась у 3,8 раза, екскреція – у 7,3 раза, у результаті чого концентрація іонів калію в плазмі крові зменшилась на 21,2%.

Застосування мелатоніну як засобу корекції пінеальної гіпофункції та профілактики гентаміцинової нефропатії обмежувало ступінь пошкодження ниркової тканини та попереджувало критичне зниження ниркової функції (табл.). У IV групі тварин (ПГ + ГН + мелатонін) відзначалося збільшення ШКФ у 2 рази в порівнянні з III групою тварин, відповідне зниження рівня креатиніну в плазмі крові в 1,5 раза, та зростання діурезу в 1,4 раза, що свідчить про збереження фільтраційної функції нирок та попередження олігурії. Захисний вплив мелатоніну реалізувався в зменшенні протеїнурії в 1,6 раза, та зниженні показника фракційної екскреції натрію до 2%, що вказує на збереження функціональної активності нефронів. Порівняно до нелікованих тварин встановлено 2-разове зростання показника абсолютної реабсорбції іонів натрію з відповідним збільшенням активності проксимального та дистально-

го транспорту іонів натрію. Завдяки зменшенню втрат іонів калію введення мелатоніну попереджувало розвиток гіпокаліємії. Під впливом мелатоніну відзначалося зростання рН сечі за рахунок компенсаторної активації амонійгенезу за незміненого показника екскреції титрованих кислот, що призвело до нормалізації амонійного коефіцієнту сечі.

Отже, аналізуючи отримані результати дослідження можна стверджувати, що застосування мелатоніну дозою 5 мг/кг у профілактично-лікувальному режимі здатне частково компенсувати дефіцит ендogenous гормону та чинити ренопротекторний ефект за впливу токсичного чинника на нирки, що, ймовірно, зумовлено здатністю пінеального гормону обмежувати розвиток окисного стресу як ключової ланки патогенезу гентаміцинової нефропатії.

Висновки

1. Моделювання гіпофункції пінеальної залози викликає десинхроноз функції нирок, що виявляється зростанням екскреції іонів натрію та калію на тлі зниження діурезу та швидкості клубочкової фільтрації.

2. Пінеальна гіпофункція при гентаміцинової нефропатії проявляється олігуричною формою гострого пошкодження нирок та характеризується зниженням клубочкової фільтрації, наростанням ретенційної азотемії, протеїнурією, ацидозом сечі, порушенням реабсорбції іонів натрію та калію, розвитком гіпокаліємії.

3. За умов розвитку гентаміцинової нефропатії на тлі пінеальної гіпофункції мелатонін виявляє нефропротекторну дію, що реалізується у покращанні функціонального стану нирок шурів.

Перспективи подальших досліджень

Виявлені нефропротекторні ефекти мелатоніну створюють підґрунтя для подальших досліджень ефективності застосування гормону для корекції різноманітної ниркової патології, що розвивається в умовах зміненої активності пінеальної залози.

Список літератури

1. Zamorskiy I.I., Pishak V.P. Funktsional'naya organizatsiya fotoperiodicheskoy sistemy golovnoy mozga. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2003;34(4):37-53.
2. Pishak V.P., Bulyk P.S., Zamorskiy I.I., Tkachuk S.S. Шишкоподібна залоза: патоморфологія, патологічна фізіологія, фармакологія. Чернівці: Медуніверситет; 2012. 264 с.
3. Zhu F, Chong Lee Shin OL, Xu H, Zhao Z, Pei G, Hu Z, et al. Melatonin promoted renal regeneration in folic acid-induced acute kidney injury via inhibiting nucleocytoplasmic translocation of HMGB1 in tubular epithelial cells. *Am J Transl Res.* 2017;9(4):1694-707.
4. Reiter R, Rosales-Corral S, Tan D, Jou M, Galano A, Xu B. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(21):3863-81. doi: 10.1007/s00018-017-2609-7
5. Булик РС, Пішак ВП, Черновська НВ, Ломакіна ЮВ, Вищюк ВГ, Сметанюк ОІ, та ін. Характеристика ефектів мелатоніну й епіталону на стан гена ранньої функціональної активності c-fos у медіальних дрібноклітинних суб'ядрах паравентрикулярних ядер гіпоталамуса стресованих світлом шурів. *Морфологія [Інтернет].* 2011[цитовано 2018 Сер 25];5(2):32-8. Доступно: <https://docs.google.com/a/dsma.dp.ua/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZHNtYS5kcC51YXxtb3JwaG9sb2d5fGd4OjU2YWJINDhY2E3MzlkYTI> doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2011.2.32-38>

1997-9665.2011.2.32-38

6. Zamorskiy I.I., Pishak V.P., Meshchysheva I.F. Vplyv melatoninu na fotoperiodichni zminy systemy glutationu mozku za hostroi hipoksii. *Fiziologichnyi zhurnal.* 1999;45(4):69-76.

7. Casanova A, Vicente-Vicente L, Hernández-Sánchez M, Pescador M, Prieto M, Martínez-Salgado C, et al. Key role of oxidative stress in animal models of aminoglycoside nephrotoxicity revealed by a systematic analysis of the antioxidant-to-nephroprotective correlation. *Toxicology.* 2017;385:10-7. doi: 10.1016/j.tox.2017.04.015

8. Lee I, Kim S, Lee S, Baek H, Moon C, Kim S, et al. Melatonin attenuates gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats. *Arch Toxicol.* 2012;86(10):1527-36. doi: 10.1007/s00204-012-0849-8

9. Булик РС, Заморський І, Пішак ВП. Участь пептидів шишкоподібної залози у забезпеченні функцій фотоперіодичної системи головного мозку та нирок (огляд літератури і власні дослідження). *Бук. мед. вісник.* 2012;16(3 Ч 2):67-71.

10. 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. doi: 10.1016/S1734-1140(12)70728-4

11. Камышников ВС. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2009. 896 с.

12. Chien-Te L, Hung Chun Ch, Hwee-Yeong N, Li-Wen L, Yeong-Hau HL. Renal adaptation to gentamicin-induced mineral loss. *Am J Nephrol.* 2012;35(3):279-86. doi: 10.1159/000336518

References

1. Zamorskiy I.I., Pishak V.P. Funktsional'naya organizatsiya fotoperiodicheskoy sistemy golovnoy mozga [Functional organization of the photoperiodic system of the brain]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2003;34(4):37-53. (in Russian).
2. Pishak V.P., Bulyk P.S., Zamorskiy I.I., Tkachuk S.S. Шишкоподібна залоза: патоморфологія, патологічна фізіологія, фармакологія [Shiny gland: pathomorphology, pathological physiology, pharmacology]. Chernivtsi: Meduniversitytet; 2012. 264 p. (in Ukrainian).
3. Zhu F, Chong Lee Shin OL, Xu H, Zhao Z, Pei G, Hu Z, et al. Melatonin promoted renal regeneration in folic acid-induced acute kidney injury via inhibiting nucleocytoplasmic translocation of HMGB1 in tubular epithelial cells. *Am J Transl Res.* 2017;9(4):1694-707.
4. Reiter R, Rosales-Corral S, Tan D, Jou M, Galano A, Xu B. Melatonin as a mitochondria-targeted antioxidant: one of evolution's best ideas. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(21):3863-81. doi: 10.1007/s00018-017-2609-7
5. Булик РС, Пішак ВП, Черновська НВ, Ломакіна ЮВ, Вищюк ВГ, Сметанюк ОІ, та ін. Характеристика ефектів мелатоніну й епіталону на стан гена ранньої функціональної активності c-fos у медіальних дрібноклітинних суб'ядрах паравентрикулярних ядер гіпоталамуса стресованих світлом шурів. *Морфологія [Інтернет].* 2011[цитовано 2018 Сер 25];5(2):32-8. Доступно: <https://docs.google.com/a/dsma.dp.ua/viewer?a=v&pid=sites&srcid=ZHNtYS5kcC51YXxtb3JwaG9sb2d5fGd4OjU2YWJINDhY2E3MzlkYTI> doi: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2011.2.32-38>
6. Zamorskiy I.I., Pishak V.P., Meshchysheva I.F. Vplyv melatoninu na fotoperiodichni zminy systemy glutationu mozku za hostroi hipoksii [The effect of melatonin on photoperiod changes in the glutathione system of the brain under acute hypoxia]. *Fiziologichnyi zhurnal.* 1999;45(4):69-76. (in Ukrainian).
7. Casanova A, Vicente-Vicente L, Hernández-Sánchez M, Pescador M, Prieto M, Martínez-Salgado C, et al. Key role of oxidative stress in animal models of aminoglycoside nephrotoxicity revealed by a systematic analysis of the antioxidant-to-nephroprotective correlation. *Toxicology.* 2017;385:10-7. doi: 10.1016/j.tox.2017.04.015
8. Lee I, Kim S, Lee S, Baek H, Moon C, Kim S, et al. Melatonin attenuates gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats. *Arch Toxicol.* 2012;86(10):1527-36. doi: 10.1007/s00204-012-0849-8
9. Bulyk P.S., Zamorskiy I.I., Pishak V.P. Uchast' peptydiv shyshkopodibnoi zalozy u zabezpechenni funktsii fotoperiodichnoi

systemy holovnoho mozku ta nyrok (ohliad literatury i vlasni doslidzhennia) [Participation of pineal gland peptides in providing the functions of the photoperiodic system of the brain and kidneys (review of literature and own researches)]. Bukovinian Medical Herald. 2012;16(3 Ch 2):67-71. (in Ukrainian).

10. 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. doi: 10.1016/S1734-1140(12)70728-4

11. Kamyshnikov VS. Spravochnik po kliniko-biohimicheskim issledovaniyam i laboratornoj diagnostike []. 3-e izd. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 896 p. (in Russian).

12. Chien-Te L, Hung Chun Ch, Hwee-Yeong N, Li-Wen L, Yeong-Hau HL. Renal adaptation to gentamicin-induced mineral loss. Am J Nephrol. 2012;35(3):279-86. doi: 10.1159/000336518

Відомості про авторів:

Заморський І. І. - д.мед.н., професор, завідувач кафедри фармакології Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Дудка Є. А. - аспірант кафедри фармакології Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Щудрова Т. С. - к.мед.н, доцент кафедри фармакології Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Петрюк А. Є. - к.мед.н, доцент кафедри фармакології Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Сведения об авторах:

Заморский Игорь Иванович - д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы

Дудка Е. А. - аспирант кафедры фармакологии Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы

Щудрова Т. С. - к.мед.н, доцент кафедры фармакологии Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы

Петрюк А.Е. - к.мед.н, доцент кафедры фармакологии Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы

Information about authors:

Zamorsky I.I. - doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pharmacology of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Dudka E.A. - post-graduate student of the Department of Pharmacology of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Shchudrova T.S. - candidate of Medicine, Associate Professor of the Department of Pharmacology of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Petryuk A.E. - candidate of Med., Associate Professor of the Department of Pharmacology of the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Стаття надійшла до редакції 10.07.2018

Рецензент – проф. Р.С. Булик

© І.І. Заморський, Є.А. Дудка, Т.С. Щудрова, А.Є. Петрюк, 2018