

## НЕФРОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ ПРИ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ВЫЗВАННОЙ РАБДОМИОЛИЗОМ

© 2014 г. И.И. Заморский, В.Г. Зеленюк

Буковинский государственный медицинский университет, 58000, Черновцы, Театральная площадь, 2, Украина

E-mail: zamorskii@mail.ru

Поступила в редакцию 19.06.14 г.

В эксперименте на белых крысах изучено влияние статинов (аторвастатина, ловастатина, симвастатина) при острой почечной недостаточности, вызванной рабдомиолизом. Продемонстрированы нефропротекторные эффекты статинов, проявлявшиеся в снижении гиперазотемии и протеинурии, улучшении экскреторной функции почек, что было связано с антиоксидантными свойствами препаратов.

*Ключевые слова:* рабдомиолиз, острая почечная недостаточность, статины, нефропротекция.

Поражение мышц вследствие травм, тромбоза, гипертермии, инфекции, судорог, чрезмерной физической нагрузки, передозировки лекарств или алкоголя может привести к развитию рабдомиолиза, сопровождающегося тяжелым дисбалансом электролитов, истощением запасов АТФ, воспалением и высвобождением активных форм кислорода, разрушением миоцитов с попаданием в кровь ионов калия и фосфора, миоглобина и мочевой кислоты [1]. Рабдомиолиз часто приводит к острой почечной недостаточности (ОПН) в результате чрезмерного накопления миоглобина в канальцах нефрона с формированием агрегатов, препятствующих нормальному течению жидкости и вызывающих генерацию активных форм кислорода, критического замедления кровотока в почках, а также подкисления фильтрата вследствие гиперурикозурии, способствующего образованию кристаллов в канальцах и обструкции последних [2].

Профилактику, лечение и замедление прогрессирования ОПН можно достичь, влияя на этиопатогенетические механизмы поражения почек [3] с помощью статинов, поскольку они способны проявлять широкий спектр нелипидных (плейотропных) эффектов [4], среди которых важнейшими являются противовоспалительные [5] и антиоксидантные свойства [6], а также способность нормализовать функцию эндотелия [7]. Для изучения были выбраны статины с различиями в фармакокинетике [8].

Целью исследования было изучение влияния аторвастатина, ловастатина и симвастатина на экскреторную функцию почек в профилактическом режиме их введения в условиях ОПН, смоделированной внутримышечным введением гиперосмолярного раствора глицерола.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили на 35 нелинейных белых крысах-самцах массой 140–180 г, разделенных на пять групп ( $n = 7$ ): контрольную, модельной патологии и три группы животных с ОПН, которым вводили статины (аторвастатин, ловастатин, симвастатин). Статины вводили внутривенно в 1% растворе крахмала в дозе 20 мг/кг ежедневно на протяжении семи суток дней после развития ОПН. Рабдомиолиз с последующим поражением почек моделировали введением 50% раствора глицерола внутримышечно из расчета 10 мл на 1 кг массы [9]. Нефропротекторную эффективность препаратов оценивали по функциональному состоянию почек на седьмые сутки развития ОПН [10], степени нарушения свободнорадикальных процессов (содержание малонового диальдегида и активность глутатионпероксидазы в ткани почек) [11], уровню липопротеинов низкой плотности в плазме крови [11] и состоянию системы оксида азота (содержание нитритов/нитратов (NOx) в ткани почек) [12]. Морфологическую верификацию измерений в почках проводили с использованием гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, и компьютерной морфометрии объ-

Сокращение: ОПН – острая почечная недостаточность.

**Таблица 1.** Показатели функционального состояния почек крыс при рабдомиолитической острой почечной недостаточности ( $M \pm m$ )

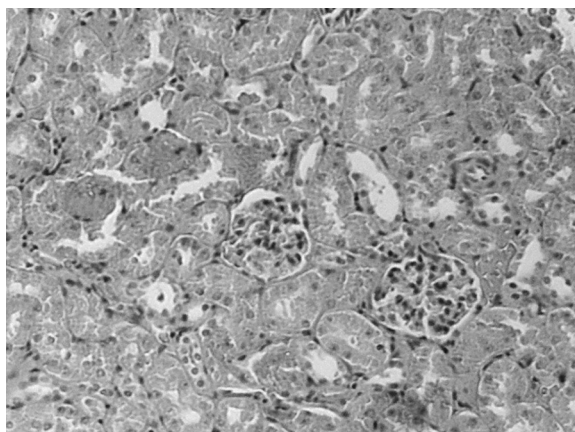
Показатели	Контроль	Патология (ОПН)	ОПН + аторвастатин	ОПН + ловастатин	ОПН+ симвастатин
Диурез, мл/ч	3,95 ± 0,12	2,81 ± 0,16**	3,60 ± 0,17##	3,22 ± 0,13#	3,28 ± 0,11#
Концентрация креатинина в плазме крови, мкмоль/л	63,41 ± 2,70	120,59 ± 8,10**	60,30 ± 5,16##	66,91 ± 8,48##	64,19 ± 5,85##
Скорость клубочковой фильтрации, мкл/мин	421,9 ± 37,7	145,6 ± 14,4**	421,9 ± 42,1##	354,8 ± 36,5#	489,7 ± 42,5##
Концентрация белка в моче, мг/л	0,035 ± 0,003	0,081 ± 0,005**	0,044 ± 0,005##	0,048 ± 0,005##	0,043 ± 0,005##
Экскреция ионов натрия, мкмоль/ч	4,81 ± 0,60	7,03 ± 0,51*	4,61 ± 0,56##	3,02 ± 0,29##	4,57 ± 0,49##
Фракционная экскреция натрия, %	0,54 ± 0,05	2,03 ± 0,10**	0,47 ± 0,08##	0,40 ± 0,04##	0,43 ± 0,06##

Примечание. Статистически значимые различия по сравнению с данными группы контроля – \* ( $p \leq 0,05$ ), \*\* ( $p \leq 0,01$ ); с данными группы модельной патологии – # ( $p \leq 0,05$ ), ## ( $p \leq 0,01$ ).

ектов (микроскоп Люмам-Р8, объектив  $\times 10$ , окуляр  $\times 10$ ) в среде компьютерной программы «ВидеоТест-Размер 5.0» (ООО «Видеотест», Россия). Статистическую обработку данных проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ выборок осуществляли по коэффициенту Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

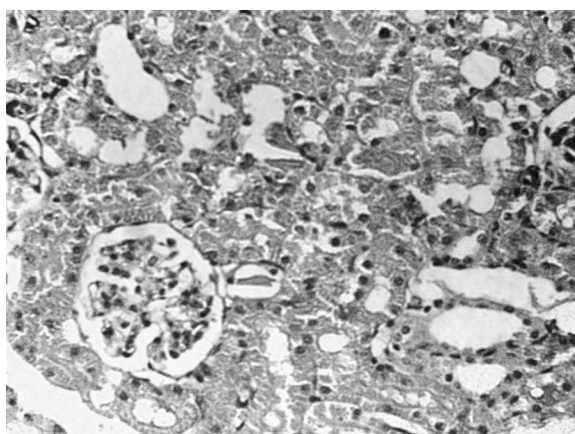
Согласно полученным данным (табл. 1) у животных группы модельной патологии на седьмые сутки эксперимента наблюдали признаки олигоурической стадии рабдомиолитической ОПН: диурез уменьшался на 41%, скорость клубочковой фильтрации – в 2,9 раза, ретенционную гиперазотемию и протеинурию регистрировали на уровне, превышающем показате-



**Рис. 1.** Препарат коркового вещества почки крысы с рабдомиолитической острой почечной недостаточностью из группы модельной патологии на седьмые сутки эксперимента. Гематоксилин и эозин.

тели контроля в 1,9 и 2,3 раза соответственно, экскреция ионов натрия усиливалась на 46%. О поражении почек свидетельствовало также повышенная потеря ионов натрия с мочой по показателю фракционной экскреции натрия. При морфологическом исследовании почек животных с ОПН (рис. 1) наблюдали закупорку миоглобиновыми цилиндрами просветов  $28,0 \pm 0,8\%$  канальцев коркового вещества,  $94,0 \pm 1,0\%$  эпителиоцитов извитых канальцев имели признаки зернистой и гидропической дистрофии, а 20,1% нефроцитов находились в состоянии коагуляционного некроза. Наличие взаимосвязи между морфологическими и функциональными изменениями в почках при ОПН демонстрирует корреляция между гидропическим набуханием нефроцитов и протеинурией ( $r = 0,85$ ), а также нарушением реабсорбции ионов натрия ( $r = 0,76$ ).

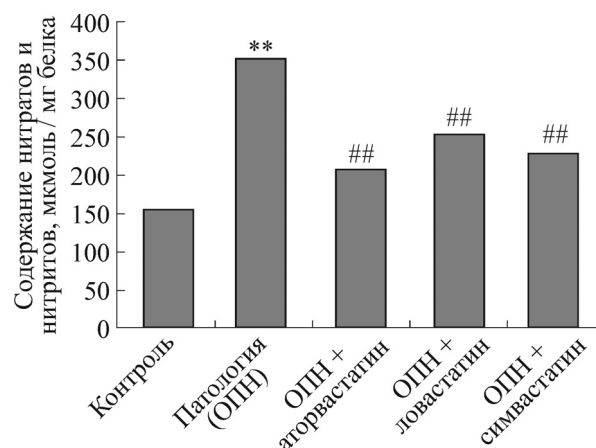
Введение статинов замедлило темпы прогрессирования рабдомиолитической ОПН и способствовало восстановлению функционирования почек. Так (табл. 1), у леченных аторвастатином крыс относительно группы патологии диурез повышался на 28%, ловастатином – на 15%, симвастатином – на 18%. Скорость клубочковой фильтрации увеличивалась под влиянием статинов в среднем на 70%, причем симвастатин восстанавливал ее на 26% ( $p \leq 0,05$ ) лучше по сравнению с двумя другими статинами. Протеинурия уменьшалась в среднем на 80% без значительной разницы между препаратами. Статины также способствовали нормализации натрийуреза и выведению продуктов азотистого обмена, понижая концентрацию креатинина в плазме крови до уровня контроля.



**Рис. 2.** Препарат коркового вещества почки крысы с рабдомиолитической острой почечной недостаточностью после введения аторвастатина на седьмые сутки эксперимента. Гематоксилин и эозин.

При исследовании гистологических препаратов почек леченных статинами крыс наблюдали единичные миоглобиновые цилиндры и расширение отдельных собирательных трубочек, а в группе аторвастатина наименьшее количество эпителиоцитов извитых канальцев ( $64,0 \pm 1,5\%$ ) находилось в состоянии зернистой дистрофии (рис. 2), что достоверно меньше ( $p \leq 0,05$ ), чем у нелеченных животных (рис. 1).

Поражение почек миоглобином и клеточным детритом сопровождалось увеличением содержания в ткани почек малонового диальдегида на 74%, уменьшением активности глутатионпероксидазы на 20%, что свидетельствует о нарушении прооксидантно-антиоксидантного баланса (табл. 2). При этом повышался уровень нитритов/нитратов в ткани почек в 2,2 раза (рис. 3). Взаимосвязанность оксидативного и нитрозативного стресса, усугубляющего течение ОПН, подтверждается положительной корреляцией между содержанием малонового диальде-



**Рис. 3.** Содержание нитратов и нитритов в ткани почек крыс при острой почечной недостаточности на фоне введения статинов.

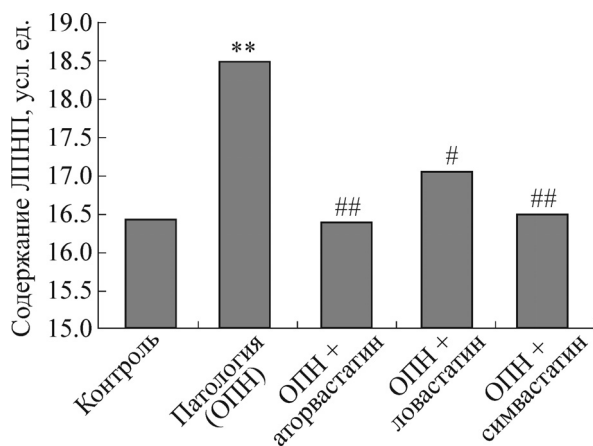
гида и нитритов/нитратов в ткани почек ( $r = 0,71$ ).

Угнетение процессов свободнорадикального окисления отмечали во всех группах статинов: содержание малонового диальдегида в среднем уменьшалось на 41%, особенно под воздействием аторвастатина, преимущество которого в сравнении с другими исследованными препаратами составило 29% ( $p \leq 0,05$ ). Активность глутатионпероксидазы достоверно увеличивалась на 13% только при введении аторвастатина, остальные же статины демонстрировали незначительную тенденцию к улучшению этого показателя, что, впрочем, объясняется частичным восстановлением активности данного фермента в группе модельной патологии к седьмым суткам эксперимента. Антиоксидантное воздействие статинов можно связать с уменьшением содержания липопротеинов низкой плотности в плазме крови крыс в среднем на 11% (рис. 4), поскольку кроме своего атерогенного влияния эти липопротеины способны модифицироваться в окисленные формы и ухудшать течение ОПН

**Таблица 2.** Влияние статинов на прооксидантно-антиоксидантный баланс при рабдомиолитической острой почечной недостаточности ( $M \pm m$ )

Показатели	Контроль	Патология (ОПН)	ОПН + аторвастатин	ОПН + ловастатин	ОПН + симвастатин
Содержание малонового диальдегида в ткани почек, мкмоль/г	$28,75 \pm 1,76$	$49,92 \pm 1,07^{**}$	$29,67 \pm 1,86^{##}$	$39,85 \pm 1,16^{##}$	$36,85 \pm 2,30^{##}$
Активность глутатионпероксидазы в ткани почек, мкмоль/мг белка	$324,70 \pm 8,24$	$271,37 \pm 6,33^*$	$305,65 \pm 9,19^{\#}$	$289,65 \pm 20,21^{\#}$	$276,57 \pm 10,19$

Примечание. Статистически значимые различия по сравнению с данными группы контроля – \* ( $p \leq 0,05$ ), \*\* ( $p \leq 0,01$ ); с данными группы модельной патологии – # ( $p \leq 0,05$ ), ## ( $p \leq 0,01$ ).



**Рис. 4.** Содержание липопротеинов низкой плотности в плазме крови крыс при острой почечной недостаточности и введении статинов.

[4], о чем свидетельствует взаимосвязь их содержания при патологии с уровнем малонового диальдегида ( $r = 0,56$ ), нитритов/нитратов ( $r = 0,64$ ) и активностью глутатионпероксидазы ( $r = -0,51$ ). Аторвастатин и симвастатин значительнее, по сравнению с ловастатином, влияли на уровень липопротеинов низкой плотности в плазме крови, что объясняет их более выраженную нефропротекторную активность.

Плейотропные свойства статинов реализовались в воздействии на функцию эндотелия с уменьшением продукции оксида азота в тканях почек крыс в среднем на 54% по сравнению с животными с ОПН, а наиболее выражено – в группе аторвастатина – на 67% (рис. 3).

## ВЫВОДЫ

Нефропротекторные свойства статинов при острой почечной недостаточности, вызванной рабдомиолизом, проявляются в снижении протеинурии, натрийуреза и ретенционной гиперазотемии, а также повышении скорости клубочковой фильтрации и диуреза. Аторвастатин проявлял более выраженное нефропротекторное действие по сравнению с другими исследованными препаратами благодаря лучшей нейтронизации оксидативного и нитрозативного стресса.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. Vanholder, M. S. Sever, E. Ereke, et al., J. Am. Soc. Nephrol. **11**, 1553 (2000).
2. X. Bosch, E. Poch, and J. M. Grau, N. Engl. J. Med. **361**, 62 (2009).
3. О. В. Товчига, С. М. Ролік и С. Ю. Штриголь, Укр. биофарм. журн. **2** (13), 29 (2011).
4. D. Pella, R. Rybar, and V. Mechirova, Acta. Cardiol. Sin. **21** (4), 190 (2005).
5. W. Dichtl, J. Dulak, M. Frick, et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. **23** (1), 58 (2003).
6. L. L. Stoll, M. L. McCormick, G. M. Denning, et al., Drugs Today (Barc). **40** (12), 975 (2004).
7. E. Larose and P. Ganz, Semin. Vasc. Med. **4** (4), 333 (2004).
8. R. P. Mason, M. F. Walter, C. A. Day, et al., Am. J. Cardiol. **96** (5), S. 1 11F (2005).
9. A. P. Singh, A. Muthuraman, A. S. Jaggi, et al., Pharmacol. Reports **64**, 31 (2012).
10. С. И. Рябов и Ю. В. Наточин, *Функциональная нефрология* (Лань, СПб, 1997).
11. А. М. Горячковский, *Клиническая биохимия* (Астропринт, Одесса, 1998).
12. Е. А. Орлова, Укр. журн. экстрем. мед. **3** (1), 79 (2003).

## Renoprotective Effects of Statins under the Conditions of Acute Renal Failure, Caused by Rhabdomyolysis

I.I. Zamorskii and V.G. Zeleniuk

*Bukovinian State Medical University, Teatralnaya pl. 2, Chernivtsi, 58000 Ukraine*

The experiment on white rats was targeted at the examination of influence of statins (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) under the conditions of acute renal failure, caused by rhabdomyolysis. Renoprotective effects of statins were demonstrated by reduction of hyperazotemia and proteinuria and improvement of renal excretory function, which correlated with antioxidant properties of drugs.

*Key words: rhabdomyolysis, acute renal failure, statins, renoprotection*