

DOI 10.29254/2077-4214-2026-2-181-165-168

УДК [615.357:577.175.32].03:616.61-008.64

¹Бортей А. Р., ²Заморський І. І.**ВИЖИВАНІСТЬ ТВАРИН ПРИ ГОСТРОМУ ПОШКОДЖЕННІ НИРОК
НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ МЕЛАТОНІНЕРГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**¹Луганський державний медичний університет (м. Рівне, Україна)²Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці, Україна)

igor.zamorskii@gmail.com

Незважаючи на поширеність та значний відсоток летальності при гострому пошкодженні нирок, залишаються не розробленими ефективні методи лікування і профілактики цього синдрому. При цьому привертає увагу гормон мелатонін, який володіє потужними антиоксидантними та протизапальними властивостями та в низці досліджень демонструє нефропротекторні властивості. Разом з цим, деякі агоністи мелатонінових рецепторів, зокрема агомелатин, також зменшує пошкодження нефроцитів при нефропатіях різного генезу. Тому метою дослідження стало встановлення нефропротекторної ефективності мелатоніну і агомелатину за результатами виживаності лабораторних щурів при моделюванні двох форм гострого пошкодження нирок (міоглобінуричної та токсичної) за попереднього введення цих лікарських засобів. Дослідження проводили на нелінійних статевозрілих самцях білих щурів, які були розділені на 7 груп: контролю, модельної патології; групи тварин, яким вводили агомелатин або референс-препарат мелатонін за 7 діб до та 7 діб після моделювання гострого пошкодження нирок. Міоглобінуричну форму гострого пошкодження нирок викликали внутрішньом'язовим введенням осмотичного 50% розчину гліцеролу, токсичну форму гострого пошкодження нирок викликали внутрішньом'язовим введенням розчину гентаміцину. Дослідження виконано з дотриманням етичних норм. За результатами дослідження обидві досліджені форми гострого пошкодження нирок супроводжувалися смертністю серед експериментальних тварин, при цьому найнижчий рівень виживання спостерігали при токсичній (гентаміциновій) формі на рівні 62,5%. Введення як мелатоніну, так й агомелатину підвищувало виживаність за обох моделей гострого пошкодження нирок. Водночас, вищі показники виживаності спостерігали після введення агомелатину, який попереджав смертність тварин при обох формах гострого пошкодження нирок.

Ключові слова: гостре пошкодження нирок, виживаність, мелатонінергічні лікарські засоби, мелатонін, агомелатин.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Стаття є фрагментом міжкафедральної науково-дослідної роботи кафедри фармакології та кафедри фізіології ім. Я.Д.Кіршенבלата Буковинського державного медичного університету «Механізми нейроімуноендокринної взаємодії, фактори ризику їх дизрегуляції та можливості фармакологічної корекції» (номер державної реєстрації 0124U002609).

Вступ.

Гостре пошкодження нирок (ГПН), за старою термінологією гостра ниркова недостатність, при якій виникає несподіване зниження функції нирок, є поширеним клінічним станом особливо серед госпіталізованих пацієнтів, і створює значну медико-соціальною проблемою для системи охорони здоров'я: може спостерігатися у 7–10% випадків госпіталізації та 30% випадків госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, виникає у більше половини пацієнтів, що знаходяться у відділеннях інтенсивної терапії [1, 2]. При цьому за даними центру контролю та попередження захворювань США (U.S. Centers for disease control and prevention, CDC) річна кількість госпіталізацій внаслідок гострого пошкодження нирок за чверть століття, починаючи з 1980 р. зросла в чотири рази [3] і продовжує постійно збільшуватись. ГПН пов'язане з високим ризиком серйозних короточасних і віддалені ускладнення, вражає інші органи

організму та сприяє збільшенню витрат на охорону здоров'я [2]. Смертність від ГПН у госпіталізованих пацієнтів у середньому складає 30–40%, а за тяжкого перебігу сягає 50%; у всьому світі щорічно від ГПН помирають понад 2 мільйони пацієнтів [4, 5].

Незважаючи на те, що ГПН вже давно відноситься до значних проблем реаніматології та нефрології, залишаються не розробленими ефективні методи лікування і профілактики цього синдрому. Разом з цим, вважаються перспективним застосування лікарських засобів з нефропротекторними властивостями як адекватних засобів патогенетичної корекції ГПН [6]. У зв'язку з цим, привертає увагу гормон шишкодібної залози мелатонін, який водночас володіє потужними антиоксидантними та протизапальними властивостями, а також через власні рецептори здійснює регуляторні впливи на нирки, демонструючи помітні нефропротекторні ефекти [7–9]. Крім того, мелатонінергічні лікарські засоби, які стимулюють мелатонінові рецептори, зокрема агомелатин, також можуть зменшувати пошкодження нефроцитів при нефропатіях різного генезу [10–12].

Мета дослідження.

Встановлення виживаності лабораторних щурів при моделюванні двох форм ГПН (міоглобінуричної та токсичної) за попереднього введення мелатоніну та агомелатину.

Об'єкт і методи дослідження.

Дослідження проведені на 57 нелінійних статево-зрілих самцях білих щурів масою 160–200 г, які перебували в умовах віварію з постійною підтримкою температури та вологості на дотриманням вимог Директиви ЄС 2010/63/EU «Про захист тварин, що використовуються в наукових цілях». Тварин розділили на 7 груп (n=7–9): контролю, модельної патології; групи тварин, яким вводили агомелатин або референс-препарат мелатонін внутрішньочеревинно. Мелатонінергічні препарати – мелатонін («Sigma-Aldrich», США) та агомелатин (Мелітор, «Серв'є», Франція) вводили у дозах 50 мг/кг [13]. Тваринам контрольної групи і групи модельної патології вводили розчинник для мелатонінергічних препаратів – 1% суспензію гідроксиетилцелюлози на дистильованій воді в дозі 1 мл/кг. Мелатонінергічні препарати та їх розчинник вводили о 10 год ранку (через 2 год після фази темряви добового 12-годинного циклу світло/темрява) за 7 діб до та 7 діб після моделювання ГПН. Міоглобінуричну форму ГПН викликали одноразовим внутрішньом'язовим введенням осмотичного 50% розчину гліцеролу (на 0,9% розчині натрію хлориду) в дозі 10 мл/кг. Обсяг ін'єкції розчину гліцеролу розподіляли порівну між двома задніми кінцівками тварин. При цьому щурів позбавляли їжі та води впродовж 24 год перед введенням гліцеролу [14]. Токсичну форму гострого пошкодження нирок викликали внутрішньочеревинним введенням розчину гентаміцину (гентаміцину сульфату, «Здоров'я», Україна) в дозі 100 мг/кг, розведеного на 0,9% розчину натрію хлориду, щоденно впродовж 5 діб [15]. Статистичну оцінку наявності ефекту виживаності проводили з використанням кутового перетворення Фішера. Дослідження виконано з дотриманням положень Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», наказів МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. та МОН України № 249 від 01.03.2012 р. Комісією з питань біомедицини етики БДМУ порушень біоетичних і морально-правових норм при проведенні досліджень не виявлено (протокол № 4 від 18.12.25 р.).

Результати дослідження та їх обговорення.

Обидві досліджені форми ГПН супроводжувалися смертністю серед тварин (табл.). При цьому прогнозовано більш низький рівень виживаності призвело моделювання токсичної гентаміцинової ГПН, при якій летальність тварин склала 37,5% і була вірогідно вищою (p<0,05) порівняно з контрольною групою тварин. При міоглобінуричній гліцероловій формі ГПН відзначали низьку смертність у групі тварин з модельною патологією на рівні 14,3%, яка не досягала вірогідності порівняно з даними контролю.

Аміноглікозидний антибіотик гентаміцин широко застосовується для лікування грам-негативних інфекцій, зокрема в урологічній практиці. Водночас за ста-

тистикою у 30% пацієнтів, які отримували гентаміцин більше 7 днів, спостерігаються ознаки нефротоксичності та є однією з найпоширеніших причин ГПН [15]. При цьому виникає порушення процесів мітохондріального дихання в клітинах, а також інтенсивне утворення вільних радикалів, зокрема супероксид-аніону та гідроксильних радикалів, виснаження запасів відновленого глутатіону, ослаблення активності систем антиоксидантного захисту, інгібування Na-K-АТФази, відкриття перехідної пори мітохондріальної проникності, цитоліз та активація ренін-ангіотензинової системи [14–16].

При внутрішньом'язовому введенні осмотичного розчину гліцеролу відбувається руйнування скелетних м'язів, внаслідок чого продукти розпаду міоцитів міоглобін, електроліти, цитокіни та креатинкіназа, потрапляють у системний кровотік, що призводить до внутрішньосудинного згортання крові, гіперкаліємії, міоглобінурії, тубулярного некрозу і ниркової вазоконстрикції. У клінічній практиці рабдоміоліз може виникати при різних патологічних станах (травми, опіки, захворювання скелетних м'язів, надмірне фізичне навантаження, міотоксичні ліки, отруєння, інфекційні захворювання, екстремальні температури) і супроводжується гострою кардіоміопатією, а у 10–40% випадків розвитком ГПН, що становить від 2 до 15% усіх випадків ГПН [14, 17].

Введення мелатонінергічних препаратів у профілактично-лікувальному режимі покращало виживаність тварин як при введенні мелатоніну, так і при застосуванні агомелатину. Так, застосування мелатоніну усувало вірогідне зниження виживаності тварин при токсичній формі ГПН, хоча ще супроводжувалось незначним відсотком летальності як при токсичній (22,2%), так й при міоглобінуричній (11,1%) формах ГПН. Введення агомелатину у профілактично-лікувальному режимі повністю попереджало загибель тварин при обох моделях ГПН. При цьому у лікованих агомелатином тварин виживаність при моделюванні ГПН склала 100%.

За результатами численних досліджень відомо, що гормон мелатонін володіє потужними антиоксидантними властивостями, проявляючи як пряму дію по знешкодженню вільних радикалів як скавенджер, так й активуючи різні ланки антиоксидантної системи організму. Разом з тим, він демонструє протизапальні, антиапоптичні, імуномодельовальні, цитопротекторні властивості у тому числі при різних нефропатіях [18, 19], що напевно зумовлює нефропротекторну дію цього пінеального гормону в наших дослідженнях.

Мелатонінергічний засіб агомелатин, який застосовують для лікування депресій особливо при порушеннях сну, генералізованих тривожних розладах, біполірній депресії, алкогольної залежності, мігренях, є агоністом мелатонінових рецепторів MT₁ і MT₂, а також антагоніст серотонінових рецепторів 5-HT_{2c}/5-HT_{2b}. Крім анксиолітичних ефектів він проявляє ноотропні, нейропротекторні та антиоксидантні властивості [20], а в поодиноких роботах – нефропротекторні ефекти із зниженням рівнів прозапальних цитокінів [12, 21], чим імовірно зумовлений кращий ефект

Таблиця – Виживаність тварин при моделюванні ГПН з попереднім введенням мелатоніну або агомелатину, %

Форма ГПН	ГПН, n=7	ГПН + Мелатонін, n=9	ГПН + Агомелатин, n=9
Міоглобінурична (гліцеролова) форма ГПН	85,7	88,9	100
Токсична (гентаміцинова) форма ГПН	62,5*	77,8	100**

Примітки: ГПН – гостре пошкодження нирок; * – p<0,05 порівняно з контролем; ** – p<0,05 порівняно з групою тварин з ГПН при введенні мелатоніну.

агомелатину в порівнянні з мелатоніном в проведених нами дослідженнях.

Висновки.

1. Мелатонінергічні лікарські засоби (мелатонін і агомелатин) у профілактично-лікувальному режимі введення цих препаратів підвищують виживаність тварин при міоглобінуричній та токсичній формах гострого пошкодження нирок.

2. Агоніст мелатонінових рецепторів агомелатин проявляє вищу нефропротекторну активність

порівняно з мелатоніном, повністю попереджаючи смертність тварин як при міоглобінуричній, так й при токсичній формах гострого пошкодження нирок.

Перспективи подальших досліджень.

Подальші дослідження можуть бути зосереджені на встановленні імовірних механізмів нефропротекторної ефективності мелатонінергічних препаратів, їх найкращих дозах та режимів введення.

Література

- Goyal A, Daneshpajouhnejad P, Hashmi MF, Bashir K. Acute kidney injury. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/statpearls/article-17169/>
- Ostermann M, Lumlertgul N, Jeong R, See E, Joannidis M, James M. Acute kidney injury. Lancet. 2025;405(10474):241-256. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(24\)02385-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)02385-7)
- Flowers NT, Croft J.B. Hospitalization discharge diagnoses for kidney disease - United States, 1980-2005. MMWR. 2008;57(12):309-312. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mmm5712a1.htm>
- Gross C, Jonasson JM, Buchebner D, Agvall B. Prognosis and mortality within 90 days in community-acquired acute kidney injury in the Southwest of Sweden. BMC Nephrology. 2023;24:171. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-023-03221-2>
- Almazmomi MA, Esmat A, Naeem A. Acute kidney injury: definition, management, and promising therapeutic target. Cureus. 2023;15(12):e51228. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.51228>
- Zeleniuk VG, Zamorskii II, Gerush OV, Shchudrova TS, Goroshko OM, Zeleniuk AR. Comparative evaluation of renal, pleiotropic and myotropic effects of statins in rats. Fiziol. Zh. 2019;65(2):76-83. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz65.02.076>
- Hrenak J, Paulis L, Repova K, Aziriova S, Nagtegaal EJ, Reiter RJ, et al. Melatonin and renal protection: novel perspectives from animal experiments and human studies (review). Curr Pharm Des. 2015;21(7):936-49. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612820666140929092929>
- Kusirisin P, Apaijai N, Noppakun K, Kuanprasert S, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Protective effects of melatonin on kidney function against contrast media-induced kidney damage in patients with chronic kidney disease: A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. J Pineal Res. 2025;77(1):e70031. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpi.70031>
- Markowska M, Niemczyk S, Romejko K. Melatonin treatment in kidney diseases. Cells. 2023;12(6):838. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12060838>
- Dil E, Topcu A, Mercantepe T, Tumkaya L, Akyildiz K, Saral S, et al. Agomelatine on cisplatin-induced nephrotoxicity via oxidative stress and apoptosis. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2023;396(10):2753-2764. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00210-023-02632-0>
- Aykora D, Bahar MR, Tanbek K, Öztürk DA, Karaca E, Sandal S, et al. An experimental insight into the role of agomelatine in renal ischemia/reperfusion injury. J Biochem Mol Toxicol. 2024;38(12):e70090. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbt.70090>
- Karaman A, Diyarbakir B, Durur-Subasi I, Kose D, Özbek-Bilgin A, Topcu A, et al. A novel approach to contrast-induced nephrotoxicity: the melatonergic agent agomelatine. Br J Radiol. 2016;89(1061):20150716. DOI: <https://doi.org/10.1259/bjr.20150716>
- Papp M, Gruca P, Boyer PA, Mocaer E. Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. Neuropsychopharmacology. 2003;28(4):694-703. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300091>
- Singh AP, Junemann A, Muthuraman A, Jaggi AS, Singh N, Grover K, et al. Animal models of acute renal failure. Pharmacol Rep. 2012;64(1):31-44. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(12\)70728-4](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(12)70728-4)
- Mahi-Birjand M, Yaghoubi S, Abdollahpour-Alitappeh M, Keshkaran Z, Bagheri N, Pirouzi A, et al. Protective effects of pharmacological agents against aminoglycoside-induced nephrotoxicity: A systematic review. Expert Opin Drug Saf. 2020;19(2):167-186. DOI: <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1712357>
- Drachuk VM, Zamorskii II, Horoshko OM. Antyoksydantnyi potentsial ademetoninu za umov rozvytku hentamitsynovoi nefropatii. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainkoi medychnoi stomatolohichnoi akademii. 2020;20(1):8-12. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.1.8> [in Ukrainian].
- Cabral BMI, Edding SN, Portocarrero JP, Lerma EV. Rhabdomyolysis. Dis Mon. 2020;66(8):101015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.disa-month.2020.101015>
- Hsu CN, Tain YL. Melatonin as a redox modulator in developmental programming: Implications for cardiovascular-kidney-metabolic risk. Int J Mol Sci. 2026;27(5):2390. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms27052390>
- Dudka Ye, Zamorskii I, Shchudrova T, Petriuk A, Kopchuk T, Drachuk V. Nephroprotective mechanisms, therapeutic potential and perspective on melatonin use for drug-induced nephropathy. Medical Science. 2021;25(107):163-169. Available from: https://discoveryjournals.org/medicalscience/current_issue/v25/n107/A20.htm
- Savino R, Polito AN, Marsala G, Ventriglio A, Di Salvatore M, De Stefano MI, et al. Agomelatine: a potential multitarget compound for neurodevelopmental disorders. Brain Sci. 2023;13(5):734. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci13050734>
- Promsan S, Pengrattanachot N, Phengpol N, Sutthasupha P, Thongnak LO, Jaikumkao K, et al. Agomelatine mitigates kidney damage in obese insulin-resistant rats by inhibiting inflammation and necroptosis via the TNF- α /NF- κ B/p-RIPK3 pathway. Int J Mol Sci. 2025;26(5):1940. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26051940>

ВИЖИВАНІСТЬ ТВАРИН ПРИ ГОСТРОМУ ПОШКОДЖЕННІ НИРОК НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ МЕЛАТОНІНЕРГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Бортей А. Р., Заморський І. І.

Резюме. Незважаючи на поширеність та значний відсоток летальності при гострому пошкодженні нирок, залишаються не розробленими ефективні методи лікування і профілактики цього синдрому. Водночас, вважаються перспективним застосування лікарських засобів з нефропротекторними властивостями як адекватних засобів патогенетичної корекції гострого пошкодження нирок. При цьому привертає увагу гормон мелатонін, який володіє потужними антиоксидантними та протизапальними властивостями та в низці досліджень демонструє нефропротекторні властивості. Разом з цим, деякі агоністи мелатонінових рецепторів, зокрема агомелатин, також зменшує пошкодження нефроцитів при нефропатіях різного генезу.

Мета дослідження – встановлення нефропротекторної ефективності мелатоніну і агомелатину за результатами виживаності лабораторних щурів при моделюванні двох форм гострого пошкодження нирок (міоглобінуричної та токсичної) за попереднього введення цих лікарських засобів.

Дослідження проведені на 57 нелінійних статевозрілих самцях білих щурів масою 160–200 г, які були розділені на 7 груп (n=7–9): контролю, модельної патології; групи тварин, яким вводили агомелатин або референс-препарат мелатонін у дозах 50 мг/кг внутрішньочеревинно за 7 діб до та 7 діб після моделювання гострого пошкодження нирок. Міоглобінуричну форму гострого пошкодження нирок викликали внутрішньом'язовим введенням 50% розчину гліцеролу в дозі 10 мл/кг, токсичну форму гострого пошкодження нирок викликали внутрішньом'язовим введенням розчину гентаміцину в дозі 100 мг/кг. Статистичну оцінку наявності ефекту виживаності проводили з використанням кутового перетворення Фішера. Дослідження виконано з дотриманням етичних норм.

За результатами дослідження обидві досліджені форми гострого пошкодження нирок супроводжувалися смертністю серед експериментальних тварин, при цьому найнижчий рівень виживання спостерігали при токсичній (гентаміциновій) формі на рівні 62,5%. Введення як мелатоніну, так й агомелатину підвищувало виживаність за обох моделей гострого пошкодження нирок. Водночас, вищі показники виживаності спостерігали після введення агомелатину, який на відміну від введення мелатоніну повністю попереджав смертність тварин при обох формах гострого пошкодження нирок.

Ключові слова: гостре пошкодження нирок, виживаність, мелатонінергічні лікарські засоби, мелатонін, агомелатин.

EFFECT OF MELATONINERGIC DRUGS ON ANIMAL SURVIVAL IN ACUTE KIDNEY INJURY

Bortei A. R., Zamorskii I. I.

Abstract. Despite the high prevalence and significant mortality rate associated with acute kidney injury, effective treatment and prevention strategies for this syndrome remain underdeveloped. At the same time, the use of pharmacological agents with nephroprotective properties is considered a promising approach to the pathogenetic correction of acute kidney injury. In this context, the hormone melatonin has attracted considerable attention due to its potent antioxidant and anti-inflammatory properties, and its nephroprotective effects have been demonstrated in a number of studies. Furthermore, some melatonin receptor agonists, in particular agomelatine, also reduce damage to nephrons in nephropathies of various etiologies.

The aim of the study is to assess the nephroprotective efficacy of melatonin and agomelatine based on the survival rates of laboratory rats in two models of acute kidney injury (myoglobinuric and toxic) following pre-treatment with these drugs.

The study was conducted on 57 sexually mature outbred male white rats weighing 160–200 g, divided into 7 groups (n=7–9): a control group, a model pathology group, and treatment groups receiving either agomelatine or the reference drug melatonin at a dose of 50 mg/kg intraperitoneally daily for 7 days prior and 7 days after to the induction of acute kidney injury. The myoglobinuric form of acute kidney injury was induced by intramuscular injection of a 50% osmotic glycerol solution at a dose of 10 mL/kg, whereas the toxic form of acute kidney injury was induced by intramuscular injection of gentamicin solution at a dose of 100 mg/kg. Statistical analysis of survival outcomes was performed using Fisher's angular transformation (arcsine transformation). The study was conducted in accordance with ethical standards.

According to the study results, both forms of acute kidney injury under investigation were associated with mortality among the experimental animals, while the lowest survival rate was observed in the toxic (gentamicin-induced) form – 62,5%. Administration of both melatonin and agomelatine improved survival in both models of acute kidney injury. Notably, higher survival rates were observed following the administration of agomelatine. Unlike melatonin, this medication completely prevented animal mortality in both forms of acute kidney injury.

Key words: acute kidney injury, survival, melatoninergetic drugs, melatonin, agomelatine.

ORCID кожного автора та його внесок до статті:

Bortei A. R.: <https://orcid.org/0009-0007-3041-1248> ^{ABCD}

Zamorskii I. I.: <https://orcid.org/0000-0003-0947-6729> ^{AEF}

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Заморський Ігор Іванович
Буквинський державний медичний університет
Україна, 58001, м. Чернівці, Театральна пл. 2
Тел.: +380685512268
E-mail: igor.zamorskii@gmail.com

А – концепція роботи та дизайн, В – збір та аналіз даних, С – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Ця стаття розповсюджується на умовах ліцензії **Creative Commons Attribution (CC-BY)**, яка дозволяє необмежене використання, поширення та відтворення в будь-якому форматі за умови належного цитування оригінальної роботи © Всі автори, 2026

Стаття надійшла 02.02.2026 року
Стаття прийнята до друку 05.05.2026 року
Опубліковано 27.05.2026 року