

УДК 616.379-615.099

<https://doi.org/10.24959/ubphj.19.204>

Т. С. САХАРОВА, Ю. Ю. БОНДАРЬ, Г. Б. КРАВЧЕНКО, О. А. КРАСИЛЬНИКОВА

Національний фармацевтичний університет

Вивчення впливу парацетамолу на функціональний стан нирок щурів за умов експериментальної інсулінорезистентності

Актуальність. Парацетамол (ПА) широко використовується в якості жарознижувального та анальгетичного засобу, однак особливості впливу ПА на органи і тканини в умовах інсулінорезистентності (ІР) вивчені недостатньо.

Мета роботи. Метою цього дослідження було вивчення впливу ПА на функціональний стан нирок у щурів з експериментальною ІР.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на білих рандомбредних щурах-самцях, які були розділені на групи в залежності від мети експерименту. ІР моделювалася висококалорійною дієтою, збагаченою фруктозою, ПА вводили втритрішньоочеревинно в дозі 600 мг/кг маси тіла одноразово за 24 години до закінчення експерименту. В сироватці крові визначали активність лужної фосфатази (ЛФ), g-глутамілтранспептидази (ГГТ) та вміст загального білка, альбумінів, креатиніну, сечовини, натрію, калію та хлоридів. У сечі визначали активність нейтральної альфа-глюкозидази (НАГ) та альдолази.

Результати та їх обговорення. У тварин з експериментальною ІР введення ПА супроводжувалося достовірними змінами біохімічних показників, які відображають функціональний стан нирок, зокрема, підвищенням вмісту загального білка, альбумінів, креатиніну, сечовини та електролітів у сироватці крові. Також введення ПА на тлі ІР підвищувало активність ферментів; у сироватці крові досліджувалася ЛФ, ГГТ, а в сечі – НАГ та альдолази.

Висновки. Отримані дані свідчать про те, що в умовах розвитку стану ІР введення ПА викликає ураження нирок, зокрема їх канальцевого апарату.

Ключові слова: інсулінорезистентність; парацетамол; нефротоксичність

T. Sakharova, Yu. Bondar, G. Kravchenko, O. Krasilnikova

Study of paracetamol effect on kidney functional status under experimental insulin resistance in rats

Topicality. Paracetamol (PA) is widely used as an antipyretic and analgesic agent, but the peculiarities of PA effect on organs and tissues under insulin resistance (IR) have not been studied enough.

Aim. To study paracetamol effect on kidney functional status under IR in rats.

Materials and methods. The study was conducted on white random-bred male rats, which were divided into groups depending on the purpose of the experiment. The IR was modeled by a high-calorie diet enriched with fructose; PA was administered intraperitoneally at a dose of 600 mg/kg body weight once 24 hours before the experiment finishing. The activity of alkaline phosphatase (Aph), γ -glutamyltranspeptidase (GGT), and content of total protein, albumins, creatinine, urea, sodium, potassium and chlorides were determined in blood serum. In the urine, the activity of neutral alpha-glucosidase (NAG) and aldolase were determined.

Results and discussion. In animals with experimental IR PA administration was accompanied by significant changes in biochemical parameters that reflect the kidney functional status. In particular, an increase in the total protein, albumin, creatinine, urea and electrolytes in the blood serum were significant. Also, the PA injection under IR increased the activity of enzymes, which were investigated in blood serum – Aph, GGT, and urine – NAG and aldolase.

Conclusions. The obtained data proved the kidney damage development caused by IR PA administration, in particular, tubular disorders.

Key words: insulin resistance; paracetamol; nephrotoxicity

Т. С. Сахарова, Ю. Ю. Бондарь, А. Б. Кравченко, О. А. Красильникова

Изучение влияния парацетамола на функциональное состояние почек в условиях экспериментальной инсулинорезистентности у крыс

Актуальность. Парацетамол (ПА) широко используется в качестве жаропонижающего и анальгетического средства, однако особенности влияния ПА на органы и ткани в условиях инсулинорезистентности (ИР) изучены недостаточно.

Цель работы. Целью этого исследования было изучение влияния ПА на функциональное состояние почек у крыс с экспериментальной ИР.

Материалы и методы. Исследование проведено на белых рандомбредных крысах-самцах, которые были разделены на группы в зависимости от цели эксперимента. ИР моделировалась высококалорийной диетой, обогащенной фруктозой; ПА вводили внутривентриально в дозе 600 мг/кг массы тела однократно за 24 часа до окончания эксперимента. В сыворотке крови определяли активность щелочной фосфатазы (ЩФ), g-глутамилтранспептидазы (ГГТ) и содержание общего белка, альбуминов, креатинина, мочевины, натрия, калия и хлоридов. В моче определяли активность нейтральной альфа-глюкозидазы (НАГ) и альдолазы.

Результаты и их обсуждение. У животных с экспериментальной ИР введение ПА сопровождалось достоверными изменениями биохимических показателей, отражающих функциональное состояние почек, в частности повышенным содержанием общего белка, альбуминов, креатинина, мочевины и электролитов в сыворотке крови. Также введение ПА на фоне ИР повышало активность ферментов; в сыворотке крови исследовалась активность ЩФ, ГГТП, а в моче – НАГ и альдолазы.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что в условиях развития состояния ИР введение ПА вызывает поражение почек, в частности их канальцевого аппарата.

Ключевые слова: инсулинорезистентность; парацетамол; нефротоксичность

ВСТУП

Парацетамол (ПА) – похідне пара-амінофенолу, що використовується в якості жарознижувального, а також анальгетичного засобу, а також володіє слабкою протизапальною активністю за рахунок зниження синтезу простагландинів [1]. При введенні терапевтичних доз ПА він всмоктується в кишечнику, а потім метаболізується мікросомальними ферментами клітин печінки.

У літературі є чимало вказівок на гепатотоксичну дію ПА, що виражається у формуванні централобулярних некрозів [2]. Існує декілька теорій, які пояснюють токсичну дію ПА. Згідно з першою вона зумовлена утворенням у ході активації P450 високоактивного метаболіту N-ацетил-p-бензохіноніміну. Ця сполука інактивується шляхом взаємодії з відновленим глутатіоном, що призводить до послаблення антиоксидантної системи клітин, активації процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і пошкодження клітинних мембран. За іншою версією основним механізмом ушкоджувальної дії ПА є утворення комплексів з білком [3]. У той же час вказівок на пряму нефротоксичну дію на теперішній час немає. Однак є дані про те, що ниркова недостатність викликана передозуванням ПА розвивається переважно при виражених порушеннях функції печінки. В основі ураження нирок лежить розвиток тубулоінтерстиціального нефриту [1].

В результаті численних досліджень було показано, що розвиток стану інсулінорезистентності (ІР) супроводжується активацією ПОЛ, зниженням рівня відновленого глутатіону в клітинах печінки, призводить до підвищення проникності клітинних мембран і супроводжується підвищенням активності гепатоспецифічних ферментів у крові [4-6]. Однак особливості дії ПА в умовах ІР вивчені недостатньо.

Метою цього дослідження було вивчення впливу ПА на функціональний стан нирок у щурів з експериментальною ІР.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У роботі були використані білі рандомбредні щури-самці віком 3 місяці з середньою масою 180-210 г, які утримувалися у стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ, обладнаного згідно з існуючими санітарно-гігієнічними нормами. Дослідження проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджені з «Євро-

пейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) та Етичним Кодексом Всесвітньої Медичної Асоціації (Гельсінська декларація, 1964). Тварини були розділені на групи: 1 – інтактні тварини – група ІК, 2 – тварини, які утримувалися на висококалорійній дієті, збагаченій фруктозою (ВФД) (29 % жирів рослинного і тваринного походження з додаванням фруктози в дозі 1 г/100 г маси тіла щоденно) впродовж 5 тижнів [7] – група ФД; 3 – тварини, які утримувалися на ВФД, яким одноразово за 24 години до експерименту внутрішньошлунково вводили в дозі 600 мг/кг маси тіла суспензію ПА [8] – група Ф+ПА; 4 – тварини, яким одноразово за 24 години до експерименту внутрішньошлунково вводили в дозі 600 мг/кг маси тіла суспензію ПА – група ПА.

Через 20 годин після введення ПА щурів пересажували у контейнер для збору сечі, де тварини знаходилися впродовж 4 годин. Контейнери для сечі були поміщені в лід. Після закінчення експерименту тварин декапітували під хлоразоло-уретановим наркозом, кров збирали, витримували на холоді і отримували сироватку шляхом центрифугування при 3000 об/хв.

У сироватці крові визначали активність лужної фосфатази (ЛФ), g-глутамілтранспептидази (ГГТ) за допомогою стандартних наборів реактивів фірми «ТОВ СпайнЛаб», Україна. Вміст загального білка, альбумінів, креатиніну, сечовини, натрію, калію та хлоридів у сироватці крові визначали за допомогою стандартних наборів реактивів фірми ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика», Україна.

Активність нейтральної альфа-глюкозидази (НАГ) оцінювали за кількістю глюкози, що утворилася при ферментативному розщепленні мальтози [9]. Концентрацію утвореної глюкози вимірювали специфічним глюкозооксидазним методом (ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика», Україна). Активність ферменту визначали в мкмоль глюкози на годину на 1 л. Активність альдолази в сечі визначали спектрофотометрично [10].

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми STATISTICA (StatSoftInc., США, версія 6.0).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було встановлено, що у щурів з експериментальною ІР рівень загального білка та сечовини в сироват-

Таблиця 1

ВПЛИВ ПА НА ПОКАЗНИКИ БІЛКОВОГО ОБМІНУ У ЩУРІВ З ІР

| Група тварин | Загальний білок, г/л | Альбумін, г/л | Креатинін, мкмоль/л | Сечовина, ммоль/л |
|--------------|----------------------|----------------|---------------------|-------------------|
| ІК | 62,3 ± 2,4 | 41,3 ± 3,2 | 77,5 ± 4,3 | 4,23 ± 0,31 |
| ІР | 65,4 ± 3,5 | 35,1 ± 2,1* | 63,3 ± 6,2* | 3,91 ± 0,27 |
| ПА | 68,7 ± 3,6* | 44,2 ± 3,7 | 81,7 ± 7,7* | 3,37 ± 0,34 |
| Ф + ПА | 81,1 ± 4,1*/** | 54,9 ± 3,6*/** | 97,2 ± 6,4*/** | 6,17 ± 0,17*/** |

Примітки: * – відхилення достовірне відносно групи ІК ($p \leq 0,05$); ** – відхилення достовірне відносно групи ФД ($p \leq 0,05$).

ці крові достовірно не змінюється, тоді як вміст альбумінів та креатиніну зменшується (табл. 1). Отримані дані можуть бути наслідком мікроальбумінурії та креатинурії, які розвиваються за умов ІР та корелюють з підвищенням рівня інсуліну [11]. Введення ПА щурам з ІР призводить до значних змін показників білкового обміну. Так, спостерігається збільшення вмісту загального білка та альбуміну, а також показників залишкового азоту: сечовини та креатиніну (табл. 1).

За умов розвитку експериментальної ІР підвищення рівня загального білка та альбумінів у крові тварин може носити відносний характер та бути пов'язаним з розвитком початкової стадії гіповолемії. Розвиток гіповолемії може бути зумовлений підвищенням рівня глюкози у крові за умов введення значної кількості фруктози в організм тварин [6], а також результатом дії ПА [1].

Збільшення рівня креатиніну та сечовини може бути ознакою порушення нормального кліренсу та функціонування ниркових каналців.

Враховуючи те, що N-ацетил-р-бензохінонімін інактивується шляхом приєднання до сульфгідрильної групи відновленого глутатіону (GSH), збільшення його вмісту в тканинах досить швидко призводить до зниження запасів GSH [12]. Відомо, що розвиток стану ІР призводить до активації процесів ПОЛ та відповідно скорочення вмісту GSH, що може бути додатковим провокуючим фактором для накопичення токсичних метаболітів.

Важливим маркером ниркової дисфункції є осмолярність крові, тому на наступному етапі нашого експерименту ми визначали вміст натрію, калію та хлоридів. Було показано, що у крові тварин з ІР після введення ПА підвищується вміст натрію в 1,25 рази, калію – в 1,18 рази та хлоридів у 1,04 рази (табл. 2). Отримані результати також підтверджують наявність порушень процесів у ниркових каналцях.

Останніми роками було встановлено, що маркером ураження каналцевої частини нирок різної етіології є ферментурії. В сечі можна визначати активність більш ніж 20 ферментів та ізоферментів [13]. Найважливішими маркерами раннього ураження тканини нирок можна вважати НАГ, оскільки внаслідок ниркового походження концентрація цього ферменту в сечі дуже висока. При цьому активність ферменту

не корелює з протеїнурією [9]. Отримані в роботі дані свідчать про те, що активність НАГ у сечі не змінювалася в умовах розвитку ІР, проте в групі тварин з Ф + ПА її активність різко збільшувалася.

Альдолаза каталізує перетворення фруктозо-1,6-дифосфату на дигідроксіацетонфосфат і гліцеральдегід-3-фосфат у процесі гліколізу і міститься в клітинах практично всіх тканин організму, але особливо висока її концентрація в м'язах, печінці і в головному мозку. Підвищення активності цього ферменту в крові може свідчити про різні патологічні стани, проте підвищення активності альдолази в сечі, яке ми встановили в цій роботі (табл. 3), є маркером ураження клітин нирок.

ГГТП та ЛФ – це мембранозв'язані ферменти, які знаходяться переважно на епітеліальних клітинах жовчних протоків та ниркових каналців. Ми зафіксували підвищення активності названих вище ферментів у крові тварин групи Ф+ПА (табл. 3). Зафіксовані зміни активності цих ферментів у сироватці крові можуть бути додатковими доказами ураження ниркових каналців тварин за даних експериментальних умов.

В цілому отримані дані свідчать про те, що в умовах розвитку експериментальної ІР одноразове введення високої дози ПА призводить до ураження ниркового апарату, зокрема спостерігається порушення процесів клубочкової фільтрації. На користь цього висновку свідчить підвищення вмісту креатиніну, сечовини, натрію, калію та хлоридів. Вірогідне підвищення вмісту білків може віддзеркалювати порушення реабсорбції води. Ці припущення підтверджуються

Таблиця 2

ВПЛИВ ПА НА ВМІСТ ЕЛЕКТРОЛІТІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ З ІР

| Група тварин | Na, ммоль/л | K, ммоль/л | Cl, ммоль/л |
|--------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Інтакт | 138,1 ± 10,7 | 11,3 ± 0,3 | 103,6 ± 0,3 |
| ІР | 137,7 ± 7,8 | 10,4 ± 0,4 | 104,1 ± 0,4 |
| ПА | 141,2 ± 8,4 | 11,9 ± 0,6 | 104,8 ± 0,8 |
| Ф + ПА | 173,3 ± 9,1*/** | 13,1 ± 0,6*/** | 107,9 ± 0,5*/** |

Примітки: * – відхилення достовірне відносно групи ІК ($p \leq 0,05$); ** – відхилення достовірне відносно групи ФД ($p \leq 0,05$).

Таблиця 3

ВПЛИВ ПА НА АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ У СЕЧІ ТА СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ З ІР

| Група тварин | Кров | | Сеча | |
|--------------|---------------|--------------------|---------------------|-------------------------------|
| | ЛФ, Од/л | ГГТП, МО/л | НАГ, мкмоль/год х л | Альдолази (Е _{н/л}) |
| Інтакт | 649 ± 31 | 0,287 ± 0,011 | 25,3 ± 4,1 | 0,111 ± 0,017 |
| ІР | 811 ± 47* | 0,449 ± 0,021* | 31,6 ± 6,8 | 0,111 ± 0,013 |
| ПА | 715 ± 38 | 0,312 ± 0,023 | 27,4 ± 5,3 | 0,139 ± 0,021 |
| Ф+ПА | 932 ± 45**/** | 0,597 ± 0,037**/** | 63,5 ± 9,9**/** | 0,410 ± 0,027**/** |

Примітки: * – відхилення достовірне відносно групи ІК ($p \leq 0,01$); ** – відхилення достовірне відносно групи ФД ($p \leq 0,01$).

підвищенням активності ферментів у крові та сечі щурів. Таким чином, ми можемо зробити досить вірогідне припущення, що використання ПА у хворих з ІР може мати більш тяжкі наслідки та потребує більш уважного підходу до вибору доз або пошуку шляхів корекції функціонального стану нирок та печінки.

ВИСНОВКИ

1. У тварин з експериментальною ІР введення ПА супроводжувалося достовірними змінами показників білкового обміну, зокрема, підвищенням вмісту загального білка, альбуміну, креатиніну та сечовини в сироватці крові відносно ФД групи.

2. У тварин з експериментальною ІР введення ПА призводило до достовірного збільшення концентрації натрію, калію та хлоридів у сироватці крові відносно ФД групи.

3. У тварин з експериментальною ІР введення ПА викликало підвищення активності ферментів, зміни активності яких використовують для оцінки функціонального стану нирок – НАГ та альдолази в сечі та ЛФ і ГГТП у сироватці крові.

4. Отримані дані свідчать про те, що в умовах розвитку стану ІР введення ПА викликає ураження нирок, зокрема їх канальцевого апарату.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Zobnin, Yu. V. Отравление парацетамолом: клиника, диагностика, лечение / Ю. В. Зобнин. – Иркутск, 2002. – С. 37.
- Gyاملani, G. G. Acetaminophen toxicity: suicidal vs accidental / G. G. Gyاملani, C. R. Parikh // Crit. Care. – 2002. – № 6. – P. 155–159.
- Acetaminophen toxicity in mice lacking NADPH oxidase activity: role of peroxynitrite formation and mitochondrial oxidant stress / L. P. James, S. S. McCullough, T. R. Knight et al. // Free Radic. Res. – 2003. – № 37 (12). – P. 1289–1297. <https://doi.org/10.1080/10715760310001617776>
- Вивчення гепатопротекторної активності рослинних поліфенолів на моделі експериментальної гепатопротекторної активності рослинних поліфенолів на моделі експериментальної інсулінорезистентності / А. Л. Загайко, О. А. Красильникова, Г. Б. Кравченко, Ю. І. Кочубей // Світ медицини та біології. – 2017. – № 1 (59). – С. 117–121.
- Sabra, N. Grape polyphenols improve glutathione metabolism in the rat liver under experimental insulin resistance / N. Sabra, O. A. Krasilnikova // Topical issues of new drugs development: abstracts of XXIV international scientific and practical conference of young scientists and student, April 20, 2017. – Kh., 2017. – Vol. 1. – P. 378.
- Bondar, Yu. Yu. Paracetamol effects on liver functional indices under experimental insulin resistance / Yu. Yu. Bondar, G. B. Kravchenko // Topical issues of new drugs development: abstracts of XXIV international scientific and practical conference of young scientists and student, April 20, 2017. – Kh., 2017. – Vol. 1. – P. 359.
- Protective effect of grape seed and skin extract against high-fat diet-induced liver steatosis and zinc depletion in rat / K. Charradi, S. Elkahoui, I. Karkouch et al. // Digestive Dis. and Sci. – 2014. – Vol. 59, № 8. – P. 1768–1778. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3128-0>
- Acetaminophen Induced Kidney Failure in Rats: A Dose Response Study / S. Pradhan, K. Das, A. Mandal et al. // J. of Biol. Sci. – 2015. – Vol. 15 (4). – P. 187–193. <https://doi.org/10.3923/jbs.2015.187.193>
- Активність нейтральної альфа-глікозидази мочи и содержание β 2-микроглобулина в крови и моче у больных системной красной волчанкой / О. В. Бургова, И. В. Аксенов, В. В. Багирова и др. // Нефрол. и диализ. – 2001. – Т. 3 (2). – С. 269–273.
- Акбарходжаева, Х. Н. Активність ферментов углеводного обмена (фруктозо-1 фосфат-альдолазы и лактатдегидрогеназы) при интоксикации гелиотрином / Х. Н. Акбарходжаева, Н. Т. Алимходжаева, С. И. Юлдашов // Молодой ученый. – 2016. – № 10. – С. 460–462.
- Urinary albumin: creatinine ratio predicts prediabetes progression to diabetes and reversal to normoglycemia: role of associated insulin resistance, inflammatory cytokines and low vitamin D / D. Dutta, S. Choudhuri, S. A. Mondal et al. // J. Diabetes. – 2014. – Vol. 6 (4). – P. 316–322. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12112>
- Barnett, L. M. A. Nephrotoxicity and Renal Pathophysiology: A Contemporary Perspective / L. M. A. Barnett, B. S. Cummings // Toxicol. Sci. – 2018. – Vol. 164 (2). – P. 379–390. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy159>
- Фоменко, Г. В. Клинико-диагностическое значение энзимуррии / Г. В. Фоменко, Г. Г. Арабидзе, В. Н. Титов // Тер. архив. – 1991. – № 6. – С. 142–145.

REFERENCES

- Zobnin, Iu. V. (2002). *Otravlenie paracetamolom: klinika, diagnostika, lechenie*. Irkutsk, 37.
- Gyاملani, G. G., Parikh, C. R. (2002). Acetaminophen toxicity: suicidal vs accidental. *Critical Care*, 6, 155–159.
- James, L. P., McCullough, S. S., Knight, T. R., Jaeschke, H., & Hinson, J. A. (2003). Acetaminophen Toxicity in Mice Lacking NADPH Oxidase Activity: Role of Peroxynitrite Formation and Mitochondrial Oxidant Stress. *Free Radical Research*, 37 (12), 1289–1297. <https://doi.org/10.1080/10715760310001617776>
- Загайко А. Л., Красильникова О. А., Кравченко Г. Б., Кочубей Ю. І. (2017). *Svit Medytsyny ta Biolohiyi*, 1 (59), 117–121.
- Sabra, N., Krasilnikova, O. A. (2017). *Topical issues of new drugs development: abstracts of XXIV international scientific and practical conference of young scientists and student*, 1, 378. Kharkiv.
- Bondar, Yu. Yu., Kravchenko, G. B. (2017). *Topical issues of new drugs development: abstracts of XXIV international scientific and practical conference of young scientists and student*, 1, 359. Kharkiv.

7. Charradi, K., Elkahoui, S., Karkouch, I., Limam, F., Ben Hassine, F., El May, M. V., & Aouani, E. (2014). Protective Effect of Grape Seed and Skin Extract Against High-Fat Diet-Induced Liver Steatosis and Zinc Depletion in Rat. *Digestive Diseases and Sciences*, 59 (8), 1768–1778. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3128-0>
8. Nandi, D. K., Roy, S., Pradhan, S., Das, K., Mandal, A., Mandal, S., ... Sinha, B. (2015). Acetaminophen Induced Kidney Failure in Rats: A Dose Response Study. *Journal of Biological Sciences*, 15 (4), 187–193. <https://doi.org/10.3923/jbs.2015.187.193>
9. Bugrova, O. V., Aksenov, I. V., Bagirova, V. V., Rybina, O. I., Tverdokhlib, N. Iu. (2001). *Nefrologiia i dializ*, 3(2), 269–273.
10. Akbarkhodzhaeva, Kh. N., Alimkhodzhaeva, N. T., Iuldashov, S. I. (2016). *Molodoi uchenyi*, 10, 460–462.
11. Dutta, D., Choudhuri, S., Mondal, S. A., Mukherjee, S., & Chowdhury, S. (2013). Urinary albumin : creatinine ratio predicts prediabetes progression to diabetes and reversal to normoglycemia: Role of associated insulin resistance, inflammatory cytokines and low vitamin D. *Journal of Diabetes*, 6(4), 316–322. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12112>
12. Barnett, L. M. A., & Cummings, B. S. (2018). Nephrotoxicity and Renal Pathophysiology: A Contemporary Perspective. *Toxicological Sciences*, 164(2), 379–390. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy159>
13. Fomenko, G. V., Arabidze, G. G., Titov, V. N. (1991). *Terapevticheskiy arkhiv*, 6, 142–145.

Відомості про авторів:

Сахарова Т. С., д-р фарм. наук, професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет. E-mail ssts2012.2010@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-1695>

Кравченко Г. Б., доцент кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет. E-mail: annabk2014@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6574-5028>

Красильникова О. А., доцент кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: krasilnikovaoksana16@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5887-6721>

Бондар Ю. Ю., магістрант кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет. E-mail: biochem@nuph.edu.ua

Information about authors:

Sakharova T. S., professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy.

E-mail ssts2012.2010@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-1695>

Kravchenko G. B., associate professor of Biological Chemistry Department, National University of Pharmacy. E-mail: annabk2014@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6574-5028>

Krasilnikova O. A., associate professor of Biological Chemistry Department, National University of Pharmacy.

E-mail: krasilnikovaoksana16@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5887-6721>

Bondar Yu. Yu., magistrant of Biological Chemistry Department, National University of Pharmacy. E-mail: biochem@nuph.edu.ua

Сведения об авторах:

Сахарова Т. С., д-р фарм. наук, профессор кафедры клинической фармакологии и клинической фармации,

Национальный фармацевтический университет. E-mail ssts2012.2010@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-1695>

Кравченко А. Б., доцент кафедры биологической химии, Национальный фармацевтический университет. E-mail: annabk2014@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6574-5028>

Красильникова О. А., доцент кафедры биологической химии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: krasilnikovaoksana16@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5887-6721>

Бондарь Ю. Ю., магистрант кафедры биологической химии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: biochem@nuph.edu.ua

Надійшла до редакції 21.01.2019 р.