

Вплив водорозчинних C_{60} -фулеренів на перебіг спричиненого рабдоміолізом пошкодження нирок різного ступеня тяжкості

О.Я. Омельчук¹, Д.М. Ноздренко², О.П. Мотузюк^{1,2}, К.І. Богуцька², В.М. Сорока², С.В. Прилуцька³, О.В. Жолос²

¹Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк;

²Київський національний університет імені Тараса Шевченка;

³Національний університет біоресурсів і природокористування України, Київ;
e-mail: bogutska_ki@knu.ua

*Рабдоміоліз - це синдром, що викликається пошкодженням скелетних м'язів, і у важких випадках спричинює пошкодження нирок. Літературні дані свідчать, що ця патологія викликана накопиченням продуктів м'язового розпаду та пов'язана з окиснювальним стресом. Мета нашої роботи - оцінити вплив внутрішньоочеревинного введення (1 і 2 мг·кг⁻¹) водорозчинних C_{60} -фулеренів (C_{60}), як потужних антиоксидантів, на розвиток пошкодження нирок внаслідок рабдоміолізу різного ступеня тяжкості, який викликали внутрішньом'язовою ін'єкцією 50%-го розчину гліцерину в *muscle soleus* щурів у дозах 5, 10 і 15 мг·кг⁻¹. Показано, що дія C_{60} при дозі 2 мг·кг⁻¹ найбільш ефективно збільшувала швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) при нирковій недостатності тяжкого ступеня (на 29, 38 та 51% на 3, 6 та 9-ту добу експерименту відповідно). Зміни вмісту креатинфосфокінази та активності глутатіонпероксидази у крові дослідних тварин добре корелювали ($r > 0,94$) зі змінами ШКФ при використанні C_{60} . Це відкриває нові можливості у терапії патологічних станів м'язової системи, котрі спричиняються рабдоміолізом, вивільненням з ушкоджених м'язових волокон лабільного Fe^{3+} та асоційованим з цим оксидативним стресом. Ключові слова: рабдоміоліз; ниркова недостатність; біохімічні показники функції нирок; *muscle soleus*; C_{60} -фулерен.*

ВСТУП

Ниркова недостатність (НН) – стан, при якому швидко знижується функція нирок, зокрема зменшується або навіть повністю відсутнє утворення сечі, що призводить до накопичення у крові продуктів азотистого метаболізму. Останнім часом значну кількість випадків НН асоціюють з рабдоміолізом скелетного м'яза, він являє собою клінічний синдром м'язового розладу, викликаного руйнуванням скелетном'язових волокон, оклюзією великих артерій, епілептичним статусом, інфекціями тощо. Рабдоміоліз характеризується вивільненням вмісту клітин скелетних м'язів у кровотік, зокрема міоглобіну, лабільних іонів заліза та різних

токсичних метаболітів [1], після чого відбувається потенційно летальне накопичення токсинів, включаючи калій, молочну кислоту та міоглобін, що призводить до поліорганної недостатності, насамперед, до гострого пошкодження нирок [2]. Ця патологія вражає до 46% госпіталізованих пацієнтів та 80% пацієнтів, які потребують інтенсивної терапії з приводу рабдоміолізу [3]. Навіть при ефективному медичному лікуванні смертність перевищує 25% [4].

Під час рабдоміолізу значна кількість міоглобіну вивільняється з м'язових клітин та фільтрується бар'єром клубочкової фільтрації [5]. Після цього він піддається ендоцитозу канал'цевими клітинами через мегалін-

кубілінові рецептори [6]. Всередині тубулярних клітин залізовмісний (Fe^{2+}) міоглобін окиснюється до тривалентної (Fe^{3+}) форми, що призводить до утворення гідроксильного радикала, найбільш реакційного з активних форм кисню (АФК). Щоб бути стабільним, тривалентний міоглобін трансформується у фериловий (Fe^{4+}) за допомогою окисно-відновного циклу з утворенням відповідних радикалів. Останні сприяють перекисному окисненню ліпідів (ПОЛ) [7]. У свою чергу ПОЛ спричинює порушення проникності мітохондріальної мембрани, що призводить до зменшення клітинного респіраторного контролю з посиленням продукції АФК [8], вивільнення цитохрому С, активації каспаз 1 і 3 та апоптозу епітеліальних клітин каналців [9]. Усі ці фактори викликають часткову або повну дисфункцію нирок. Тому актуальним завданням залишається пошук ефективних лікарських препаратів на основі антиоксидантів, здатних знижувати кількість вільних радикалів через їхню інактивацію.

У дослідженні Shimizu та співавт. [10] встановлено, що екзогенний антиоксидант N-ацетилцистеїн покращує ниркову функцію. Показано, що біосумісні та біодоступні вуглецеві наночастинки C_{60} -фулерени (C_{60}) є потужними поглиначами АФК, індукованих пошкодженнями м'язової системи: їх застосування *in vivo* значно покращувало позитивні терапевтичні ефекти після ініціації ішемічного пошкодження [11], втоми [12], атрофії [13], травми скелетних м'язів [14] та отруєння організму пестицидами [15].

Метою нашого дослідження було вивчити вплив водорозчинних C_{60} на розвиток різного ступеня тяжкості НН, ініційованої рабдоміолізом, залежно від дози введення, за допомогою оцінки таких біохімічних показників крові лабораторних тварин, як концентрації креатинфосфокінази (КФК), активність глутатіонпероксидази (ГП), а також швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ).

МЕТОДИКА

Усі експерименти проводили на щурах з дотриманням міжнародних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), та статті 26 Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV, 21.02.2006), а також загальноприйнятих норм біоетики та біологічної безпеки. Протоколи дослідів було погоджено Комісією з біоетики ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка (протокол № 2 від 2 вересня 2022 р.).

Вивчення розвитку НН можливе при використанні експериментальних моделей *in vivo*, зокрема гліцериніндукованого рабдоміолізу [16]. Він характеризується інтралюмінальною закупоркою міоглобіном та його токсичною дією, ішемією нирок, викликану вазоконстрикторами, та активацією вільнорадикального окиснення [17]. Однак вплив терапевтичних препаратів на такій моделі нефропатії здебільшого досліджували при однаковій стадії розвитку рабдоміолізу та на ранніх часових термінах експерименту, впродовж перших 3 діб [2], тоді як на пізніших – показники ПОЛ, стан антиоксидантного захисту та функції нирок майже не вивчали.

Експерименти проводили на нелінійних білих щурах-самцях масою 150–180 г, розділених на такі групи (по 7 тварин у кожній групі): контроль, модельна патологія (на 3, 6 та 9-ту добу після введення розчину гліцерину у дозах: 5, 10 і 15 $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ (легший ступінь тяжкості НН, середній і тяжкий відповідно), та модельна патологія при введенні C_{60} у 2 дозах 1 і 2 $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$. Застосований діапазон доз введення C_{60} базувався на попередніх даних, оскільки саме за такого навантаження спостерігали найбільші позитивні ефекти [11–15].

Рабдоміоліз з наступним ураженням нирок моделювали внутрішньом'язовим

введенням 50%-го розчину гліцерину в *muscle soleus*. Зауважимо, що порівняльний аналіз розвитку рабдоміолізу можливий лише при точній локалізації гліцеринових ін'єкцій в один і той самий м'яз.

Для отримання водного розчину C₆₀ застосовували метод, оснований на переведенні молекул C₆₀ з толуолу у воду з подальшим обробленням ультразвуком [18]. При максимальній концентрації 0,15 мг·мл⁻¹ він є типовим колоїдом, що містить як поодинокі молекули так і їх наночастинки [19], і залишається високостабільним упродовж 18 міс при +4°C. Вводили розчин C₆₀ внутрішньоочеревинно через 48 год після гліцеринових ін'єкцій щоденно упродовж усього експерименту. Важливо зазначити, що застосовані дози водного розчину C₆₀ у наших експериментах значно нижчі за значення LD₅₀, яке становило 600 мг·кг⁻¹ у разі перорального введення щурам і 721 мг·кг⁻¹ – внутрішньоочеревинного мишам [20, 21].

Вміст КФК та активність ГП у крові дослідних тварин визначали за допомогою клініко-діагностичного обладнання – біохімічних аналізаторів RNL-200 та JN-1101-TR2 (Нідерланди), а величину ШКФ – за кліренсом ендogenous креатиніну: ШКФ (мл·хв⁻¹) = (V·C_{КР})/К_{КР}, де V – об'єм сечі (мл·хв⁻¹; хвилиний діурез), C_{КР} (ммоль/л) і К_{КР} (ммоль/л) – концентрація креатиніну в сечі та крові відповідно (використовували вищевказане клініко-діагностичне обладнання).

Статистичний аналіз результатів проводили методами варіаційної статистики у програмі Statistica 8.0. Було не менше ніж 5 повторів для кожного біохімічного виміру. Для перевірки на нормальність використовували W-тест Шапіро-Уїлка. Для оцінки достовірності виявлених змін застосовували дисперсійний аналіз ANOVA. Відмінності між групами вважали вірогідними при P < 0,05. Кореляційний аналіз проводили за допомогою програми OriginPro 2023 (v. 10.0).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Введення гліцерину призводило до рабдоміолізої НН та суттєвого зниження щодо контролю значення ШКФ, що корелювало зі збільшенням його дози та часом після введення. При дозі 5 мг·кг⁻¹ цей показник зменшувався до 270 ± 9, 249 ± 12 та 195 ± 11 мкл·хв⁻¹ на 3, 6 та 9-ту добу відповідно, що становило від 15 до 24% (у контролі 290 ± 7 мкл·хв⁻¹; P < 0,05). Зі збільшенням дози до 10 мг·кг⁻¹ ШКФ зменшилася на 41% на 3-тю, на 47% на 6-ту та 52% на 9-ту добу. Це відповідає тяжким патологічним змінам у сечовидільній системі [2, 3]. Збільшення дози гліцерину до 15 мг·кг⁻¹ ще зменшило ШКФ на 12, 15 та 19% на 3, 6 та 9-ту добу відповідно (рис. 1).

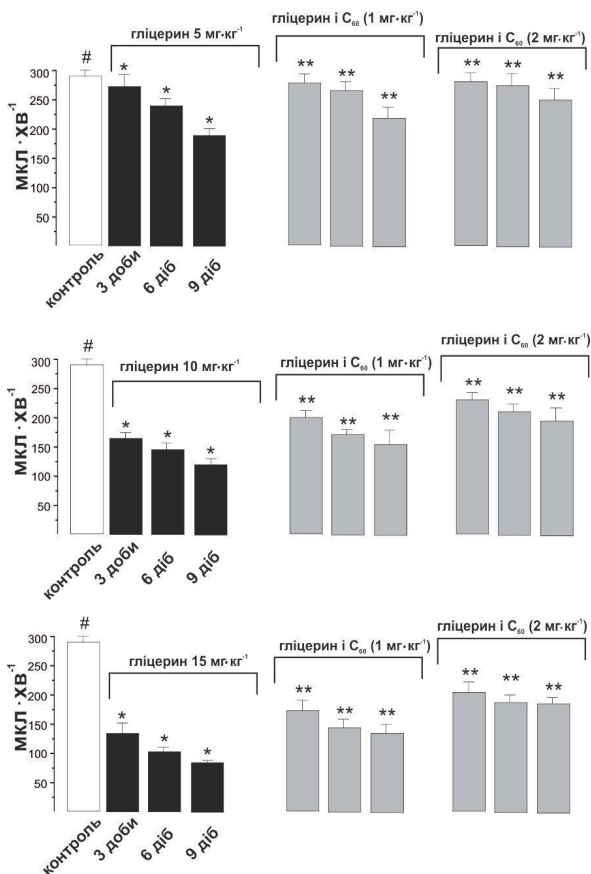


Рис. 1. Швидкість клубочкової фільтрації при рабдоміолізовому пошкодженні нирок та введенні водного розчину C₆₀-фулеренів. *P < 0,05 щодо контролю; **P < 0,05 щодо значень у тварин, яким вводили гліцерин

Внутрішньочеревне введення водного розчину C_{60} у дозі $1 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ у разі моделювання легкого ступеня тяжкості НН призводило до незначного підвищення ШКФ: на 6, 9 та 11% на 3, 6 та 9-ту добу відповідно (див. рис. 1). Збільшення дози водного розчину C_{60} вдвічі майже не впливало на цей показник. При НН важкого ступеня рівень терапевтичного ефекту водного розчину C_{60} становив 12, 14 та 15%, а при підвищенні дози вдвічі – 21, 27 та 32% на 3, 6 та 9-ту добу відповідно (див. рис. 1). Найбільший терапевтичний ефект спостерігали при ін'єкції гліцерину у дозі $15 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$: підвищення ШКФ становило 14, 17 та 19% на 3, 6 та 9-ту добу відповідно при дозі водного розчину C_{60} $1 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ і 29, 38 та 51% при збільшенні її вдвічі. Таким чином, ін'єкції водного розчину C_{60} у разі дози $2 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ найефективніше впливають на підвищення ШКФ при НН важкого ступеня.

Найкращим клінічним тестом на рабдо-міоліз є оцінка вмісту КФК у крові. Цей показник також є стандартним лабораторним біомаркером для діагностики та оцінки тяжкості руйнування скелетних м'язів, що безпосередньо корелює з ризиком розвитку НН [22]. У нашому дослідженні вміст КФК при НН легкого ступеня збільшувався на 21, 49 та 112% на 3, 6 та 9-ту добу щодо контролю. Застосування водного розчину C_{60} у дозі $1 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ призводило до його зменшення на 14, 18 та 19% на 3, 6 та 9-ту добу відповідно порівняно зі зниженнями у тварин, яким вводили гліцерин у дозі $5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, а її підвищення вдвічі не змінювало вміст КФК (рис. 2).

НН важкого ступеня спричинювала підвищення вмісту КФК на 357, 404 та 434% на 3, 6 та 9-ту добу відповідно порівняно з контролем (див. рис. 2). Ін'єкції водного розчину C_{60} у дозі $1 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ знижували його на 7 та 14% лише на 6-ту та 9-ту добу відповідно порівняно з групою тварин, котрим вводили гліцерин у дозі $10 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, а підвищення дози водного розчину C_{60} вдвічі не змінювало ці показники (див. рис. 2).

Збільшення дози гліцерину до $15 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ додатково підвищувало вміст КФК на 9–17% упродовж експерименту порівняно з контролем, а ін'єкції водного розчину C_{60} у дозі $1-2 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ зменшували його максимально на 12% на 9-ту добу порівняно зі значенням у тварин з важким ступенем НН (див. рис. 2). Це свідчить про те, що терапевтична дія водного розчину C_{60} зменшується зі збільшенням часу від початку терапії. Ін'єкції водного розчину C_{60} через 2 доби після ініціації м'язового пошкодження майже не впливають на руйнування міоцитів [14]. Враховуючи, що однією з ключових ланок пошкодження ниркового епітелію при гліцериновій моделі нефропатії є ПОЛ, яке виникає на 2–4-ту добу після розвитку патології, можна стверджувати про позитивну дію ін'єкцій водного розчину C_{60} саме на ті процеси, при реалізації яких вивільняється

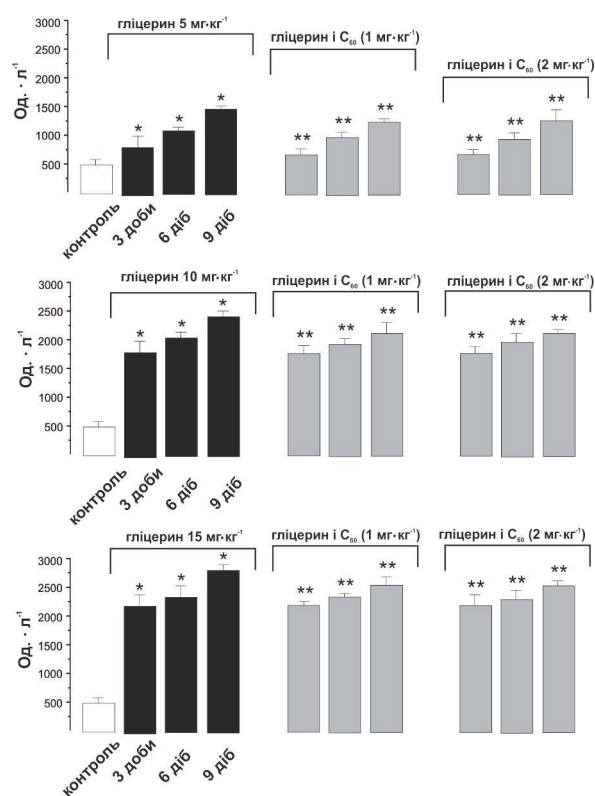


Рис. 2. Вміст креатинфосфокинази у крові шурів при рабдоміолізованому пошкодженні нирок та введенні водного розчину C_{60} -фулеренів. * $P < 0,05$ щодо контролю; ** $P < 0,05$ щодо значень у тварин, яким вводили гліцерин

значна кількість АФК, що призводить до збільшення вільнорадикального окиснення [22].

Для підтвердження цього припущення було проаналізовано зміну активності ГП – ферменту, який захищає організм від окисного пошкодження, каталізуючи відновлення гідроперексидів ліпідів у відповідні спирти та пероксиду водню до води. Активність ГП зменшувалася приблизно на 20, 43 та 67% зі збільшенням ступеня тяжкості НН порівняно з контролем (рис. 3). Ін'єкції

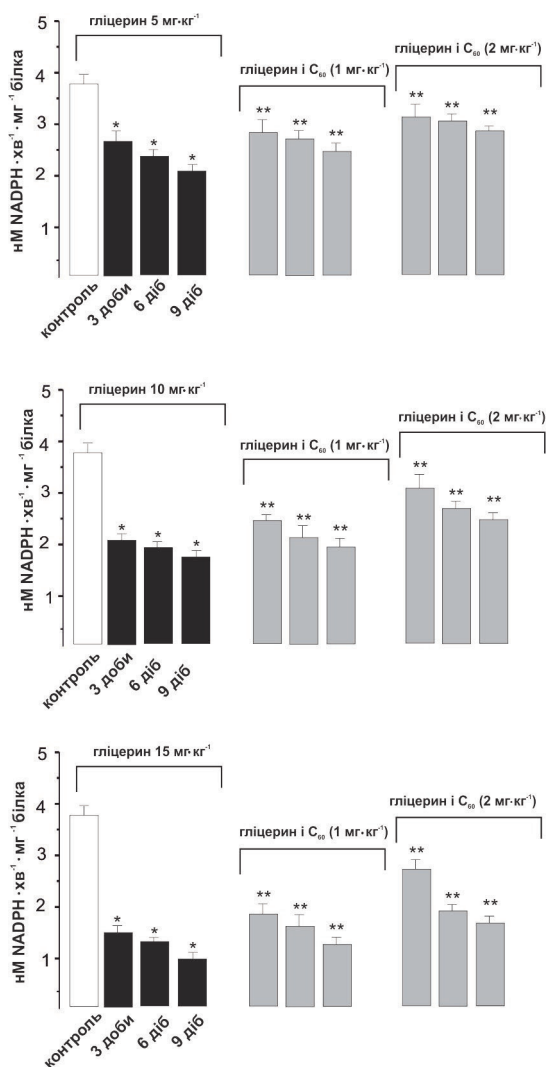


Рис. 3. Активність глутатіонпероксидази у крові щурів при рабдоміолізовому пошкодженні нирок та введенні водного розчину C₆₀-фулеренів. *P < 0,05 щодо контролю; **P < 0,05 щодо значень у тварин, яким вводили гліцерин

водного розчину C₆₀ у дозі 1 мг·кг⁻¹ виявили позитивний терапевтичний ефект на рівні 18, 27 та 39%, який додатково зростав на 11, 17 та 24% зі збільшенням дози вдвічі порівняно зі значеннями у тварин, яким вводили гліцерин у дозі 5, 10 та 15 мг·кг⁻¹ відповідно (див. рис. 3).

Зростання активності ГП свідчить про активацію антиоксидантної системи організму щурів у відповідь на введення C₆₀. Як було показано нами раніше [12], це може відбуватися двома шляхами: зменшенням кількості вільних радикалів завдяки їх адсорбції C₆₀ або безпосереднім впливом на підвищення активності ГП за умов розвитку стресових станів.

Вплив водорозчинних C₆₀ у нормальному фізіологічному стані та після стресового впливу на про- та антиоксидантний баланс у тканинах щурів було досліджено та порівняно з ефектами відомого екзогенного антиоксиданта N-ацетилцистеїну [23]. За умов стресу вони послаблюють утворення АФК та вивільнення O₂^{*} і H₂O₂ і, таким чином, пригнічує ПОЛ, а також підвищує антиоксидантну здатність тканин щурів. Вплив C₆₀ є дозозалежним (50 і 500 мкг·кг⁻¹) та має тканиноспецифічний ефект. Водорозчинний C₆₀ підвищував вміст відновленого глутатіону (GSH) та активність/експресію білка GSH-пов'язаних ферментів. Кореляція цих змін із вмістом білка Nrf2 свідчить про те, що під впливом стресу разом з іншими механізмами Nrf2/ARE-антиоксидантний шлях може брати участь у регуляції гомеостазу глутатіону [23].

ШКФ – це важливий показник, за допомогою якого можна оцінити здатність нирок виконувати свою основну функцію – очищати кров та утворювати сечу. При захворюваннях нирок він зазвичай змінюється раніше, ніж інші біохімічні показники. За межами проксимального звивистого каналця, у товстій висхідній частині петлі Генле, сечовий міоглобін з'єднується з білком Тамма-Хорсфалла, утворюючи рН-залежний преципітат. Останній формує трубчасті

зліпки, що закупорюють дистальні каналці [24]. Вважається, що обструкція збільшує внутрішньоканальцевий тиск вище від інтерстиціального, зменшуючи судинний приплив і перфузію, сприяючи запаленню та безпосередньо знижуючи ШКФ внаслідок змін сил Старлінга [25]. З отриманих результатів випливає, що динаміка вмісту КФК та активності ГП добре корелюють зі змінами ШКФ при використанні водного розчину C_{60} . Це підтверджують результати кореляційного аналізу (рис. 4; 5). Нахили цих залежностей відрізнялися приблизно на порядок і були різноспрямованими: $5,94 \pm 0,40$ у разі кореляції між вмістом КФК і ШКФ та $0,58 \pm 0,07$ у разі кореляції між активністю ГП і ШКФ (рис. 4).

Також було розглянуто питання про те, як саме C_{60} впливав на ці залежності. Об'єднані результати на 3, 6 і 9-ту добу, що були отримані до (контроль) і після введення водного розчину C_{60} у дозах 1 і 2 мг·кг⁻¹, представлені на рис. 5. Можна бачити, що

хоча C_{60} не змінював співвідношення між вмістом КФК або активністю ГП та ШКФ (окремі точки практично перекриваються), його позитивний ефект полягав у значному зменшенні максимальних відхилень цих параметрів від контрольних показників на тлі підвищення ШКФ.

На нашу думку, описаний вище позитивний вплив C_{60} на перебіг спричиненого рабдоміолізом пошкодження нирок пов'язані саме з його потужними антиоксидантними властивостями [20]: одна молекула C_{60} одночасно захоплює 34 метильні радикали, ефективно інактивує супероксидний аніон-радикал і гідроксильні радикали, захищаючи клітинні мембрани від окиснення. Інактивуючи вільні радикали, утворені процесами рабдоміолізої руйнації, водорозчинні C_{60} захищають мембрани нефронів від пошкоджень і, таким чином, знижують ступінь тяжкості НН.

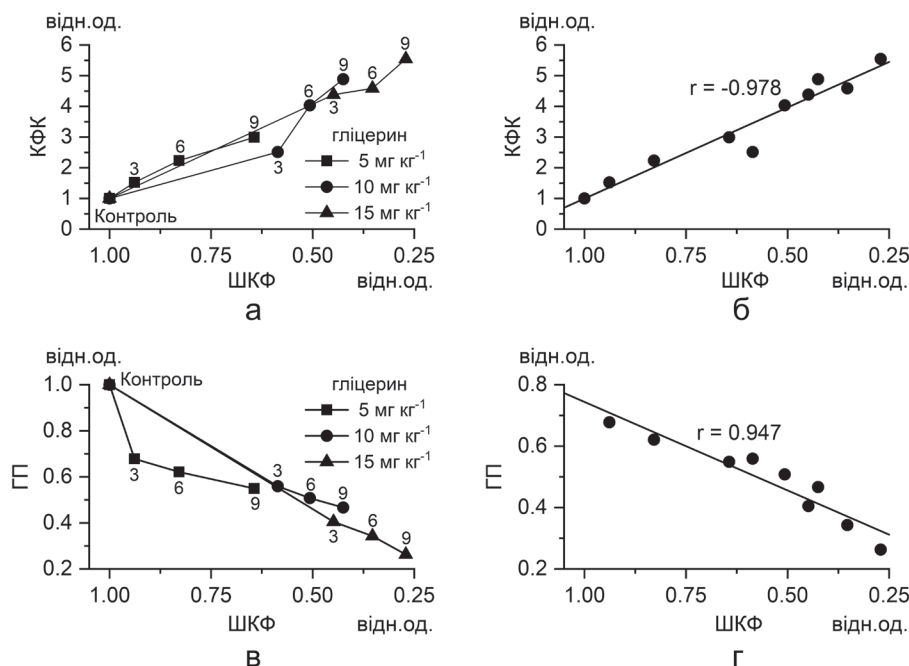


Рис. 4. Кореляційний аналіз ступеня ниркової дисфункції, оціненої як кратність зміни швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), та змінами креатинфосфкінази (КФК; а, б) і активності глутатіонпероксидази (ГП; в, г): цифри біля кожного символу вказують на день експерименту (а, в); об'єднані результати за всі дні експериментів були проаналізовані за допомогою лінійної регресії (прямі лінії) із зазначеними коефіцієнтами кореляції Пірсона (б, г)

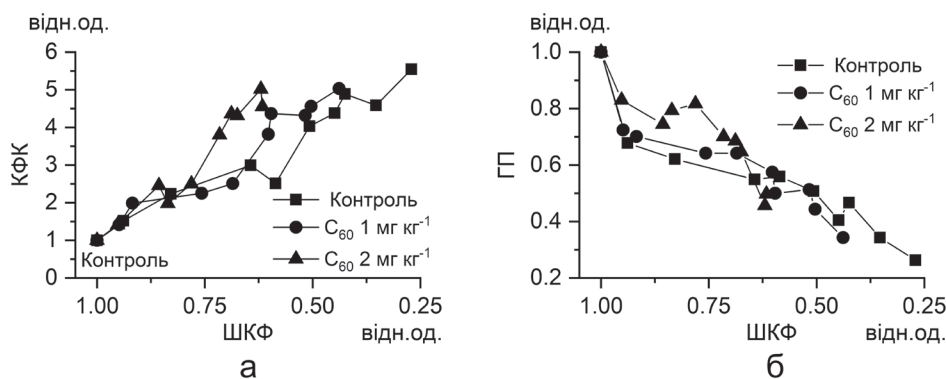


Рис. 5. Залежності між змінами у вмісті креатинфосфокінази (КФК; а) та активністю глутатіонпероксидази (ГП; б) упродовж 3, 6 та 9 діб експерименту від СКФ у контролі (квадрати) та після введення водного розчину C₆₀ у дозах 1 мг·кг⁻¹ (кружки) та 2 мг·кг⁻¹ (трикутники)

ВИСНОВКИ

1. Аналіз одержаних результатів, а саме значення СКФ та біохімічних показників КФК та ГП у крові тварин, свідчить про те, що застосування екзогенних антиоксидантів C₆₀ запобігає негативному впливу АФК на клітинні та субклітинні процеси розвитку НН, ініційованої гліцериніндукованим рабдоміолізом скелетних м'язів.

2. Показано, що ін'єкції водного розчину C₆₀ при дозі 2 мг·кг⁻¹ найбільш ефективно впливають на збільшення СКФ, як важливого показника ниркової дисфункції, саме за тяжкого ступеня НН. Це відкриває нові можливості у терапії патологічних станів м'язової системи, в основі яких лежить патологічна дія вільнорадикальних процесів.

3. На основі одержаних результатів можна удосконалити загальноприйнятту експериментальну модель гліцериніндукованого рабдоміолізу, яка реалізується внутрішньом'язовим введенням 50%-го розчину гліцерину у дозі 10 мг·кг⁻¹ і яку використовують для ініціації гострої НН. Так, з отриманих результатів випливає, що введення гліцерину в окремий м'яз дає змогу зменшити його дозове навантаження вдвічі. *Робота частково підтримана проектом МОН України (грант РК-0122U001535).*

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated

with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

**O.Ya. Omelchuk¹, D.M. Nozdrenko²,
O.P. Motuziuk^{1,2}, K.I. Bogutska², V.M. Soroca²,
S.V. Prylutska³, A.V. Zholos²**

THE IMPACT OF WATER-SOLUBLE C₆₀ FULLERENES ON THE COURSE OF RHABDOMYOLYSIS-INDUCED KIDNEY DAMAGE OF VARIOUS SEVERITY DEGREES

¹Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk;

²Taras Shevchenko National University of Kyiv;

³National University of Life and Environmental Science of Ukraine, Kyiv; e-mail: bogutska_ki@knu.ua

Rhabdomyolysis is a syndrome caused by skeletal muscle damage, which, in severe cases, induces significant kidney damage, among other complications. Literary data indicate that this pathology is caused by the accumulation of muscle breakdown products and is associated with oxidative stress. Therefore, the effect of water-soluble C₆₀ fullerenes (C₆₀), as powerful antioxidants, at different doses of intraperitoneal administration (1 and 2 mg·kg⁻¹) on the development of kidney damage due to the rhabdomyolysis of various severity degrees, which was caused by the intramuscular injection of a 50% glycerol solution into the muscle soleus in doses of 5, 10 and 15 mg·kg⁻¹ was evaluated in the present work. C₆₀ injections at doses of 2 mg·kg⁻¹ have been shown to most effectively increase glomerular filtration rate (GFR) in severe renal failure (by 29, 38 and 51% on the 3rd, 6th and 9th day of the experiment, respectively). Changes in the content of creatine phosphokinase and activity of glutathione peroxidase in the blood of experimental animals are correlated well (r > 0.94)

with changes in GFR with the use of C₆₀. This opens up new opportunities in the therapy of pathological conditions of the muscular system, which are caused by rhabdomyolysis, release of labile Fe³⁺ from damaged muscle fibers and associated oxidative stress.

Key words: rhabdomyolysis; renal failure; biochemical indicators of kidney damage; muscle soleus; C₆₀ fullerene.

REFERENCES

- Hudkova O, Krysiuk I, Drobot L, Latyshko H. Rhabdomyolysis attenuates activity of semiacbazide sensitive amine oxidase as the marker of nephropathy in diabetic rats. *Ukr Biochem J.* 2022;94(1):23-32.
- Candela N, Silva S, Georges B, et al. Short- and long-term renal outcomes following severe rhabdomyolysis: a French multicenter retrospective study of 387 patients. *Ann Intens Care.* 2020;10:27.
- Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine.* 2005;84(6):377-85.
- Nielsen FE, Cordtz JJ, Rasmussen TB, Christiansen CF. The association between rhabdomyolysis, acute kidney injury, renal replacement therapy, and mortality. *Clin Epidemiol.* 2020;12:989-95.
- Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med.* 2009;67(9):272-83.
- Gburek J, Birn H, Verroust PJ, Goj B, Jacobsen C, Moestrup SK, Willnow TE, Christensen EI. Renal uptake of myoglobin is mediated by the endocytic receptors megalin and cubilin. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;285(3):F451-8.
- Boutaud O, Roberts 2nd LJ. Mechanism-based therapeutic approaches to rhabdomyolysis-induced renal failure. *Free Radic Biol Med.* 2011;51(1):1062-7.
- Kim SH, Chang JW, Kim SB, Park SK, Park JS, Lee SK. Myoglobin induces vascular cell adhesion molecule-1 expression through c-Src kinase-activator protein-1/nuclear factor-kappaB pathways. *Nephron Exp Nephrol.* 2010;114(2):e48-60.
- Zager RA, Johnson AC, Hanson SY. Proximal tubular cytochrome c efflux: determinant, and potential marker, of mitochondrial injury. *Kidney Int.* 2004;65(6):2123-34.
- Shimizu MHM, Coimbra TM, de Araujo M, Menezes LF, Seguro AC. N-acetylcysteine attenuates the progression of chronic renal failure. *Kidney Int.* 2005;68(5):2208-17.
- Nozdrenko D, Matvienko T, Vygovska O, Scharff P, Ritter U. Protective effect of water-soluble C₆₀ fullerene nanoparticles on the ischemia-reperfusion injury of the muscle soleus in rats. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6812.
- Prylutsky Yu, Nozdrenko D, Gonchar O, Prylutska S, Bogutska K, Hromovyk B, Scharff P, Ritter U. C₆₀ fullerene attenuates muscle force reduction in a rat during fatigue development. *Heliyon.* 2022;8(12):e12449.
- Nozdrenko D, Prylutska S, Bogutska K, Nurishchenko N, Abramchuk O, Motuziuk O, Prylutsky Y, Scharff P, Ritter U. Effect of C₆₀ fullerene on recovery of muscle soleus in rats after atrophy induced by achillotenotomy. *Life.* 2022;12(3):332.
- Nozdrenko D, Matvienko T, Vygovska O, Soroca V, Bogutska K, Zholos A, Scharff P, Ritter U, Prylutsky Yu. Post-traumatic recovery of muscle soleus in rats is improved via synergistic effect of C₆₀ fullerene and TRPM8 agonist menthol. *Appl Nanosci.* 2022;12(3):467-78.
- Nozdrenko D, Abramchuk O, Prylutska S, Vygovska O, Soroca V, Bogutska K, Khrapatyi S, Prylutsky Yu, Scharff P, Ritter U. Analysis of biomechanical parameters of muscle soleus contraction and blood biochemical parameters in rat with chronic glyphosate intoxication and therapeutic use of C₆₀ fullerene. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4977.
- Trillaud H, Degrèze P, Combe C, Deminière C, Palussière J, Benderbous S, Grenier N. USPIO-enhanced MR imaging of glycerol-induced acute renal failure in the rabbit. *Magn Reson Imag.* 1995;13(2):233-40.
- Boden BP, Isaacs DJ, Ahmed AE, Anderson SA. Epidemiology of exertional rhabdomyolysis in the United States: Analysis of NEISS Database 2000 to 2019. *Phys Sportsmed.* 2022;50(6):486-93.
- Prylutsky YuI, Yashchuk VM, Kushnir KM, Golub AA, Kudrenko VA, Prylutska SV, Grynyuk II, Buzaneva EV, Scharff P, Braun T, Matyshevska OP. Biophysical studies of fullerene-based composite for bio-nanotechnology. *Mater Sci Engineer C.* 2003;23(1-2):109-11.
- Prylutsky YuI, Durov SS, Bulavin LA, Adamenko II, Moroz KO, Geru II, Dihor IN, Scharff P, Eklund PC, Grigorian L. Structure and thermophysical properties of fullerene C₆₀ aqueous solutions. *Int J Thermophys.* 2001;22(3):943-56.
- Gharbi N, Pressac M, Hadchouel M, Szwarc H, Wilson SR, Moussa F. [60]fullerene is a powerful antioxidant in vivo with no acute or subacute toxicity. *Nano Lett.* 2005;5:2578-85.
- Prylutska SV, Grebinyk AG, Lynchak OV, Byelinska IV, Cherepanov VV, Tauscher E, Matyshevska OP, Prylutsky YuI, Rybalchenko VK, Ritter U, Frohme M. In vitro and in vivo toxicity of pristine C₆₀ fullerene aqueous colloid solution. *Fuller Nanotub Carbon Nanostr.* 2019;27:715.
- Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: A critical review. *Crit Care Lond Engl.* 2014;18(3):224.
- Gonchar OO, Maznychenko AV, Bulgakova NV, Veshchaka IV, Tomiak T, Ritter U, Prylutsky YuI, Mankovska IM, Kostyukov AI. C₆₀ fullerene prevents restraint stress-induced oxidative disorders in rat tissues: Possible involvement of the Nrf2/ARE-antioxidant pathway. *Oxid Med Cell Long.* 2018;2018:2518676.
- Zager RA. Rhabdomyolysis and myohemoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int.* 1996;49(2):314-26.
- Sheerin NS, Sacks SH. Leaked protein and interstitial damage in the kidney: is complement the missing link? *Clin Exp Immunol.* 2002;130(1):1-3.

Матеріал надійшов до редакції 02.08.2023