

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.м.н., професором А.І.Березняковою

УДК 616.61'153.49-008.64-085:547.814.5

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЇ ФОРМИ КВЕРЦЕТИНУ В УМОВАХ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

І.А.Зупанець, С.К.Шебеко, Д.С.Харченко

Національний фармацевтичний університет

Встановлено, що в останні роки в усьому світі спостерігається значне збільшення кількості хворих із хронічною нирковою недостатністю (ХНН). Слід зазначити, що результати етіологічного та патогенетичного лікування більшості хронічних захворювань нирок, у тому числі і ниркової недостатності, залишаються незадовільними. У зв'язку з цим було вивчено вплив парентеральної форми кверцетину на перебіг ХНН у щурів, викликаної підшкірним введенням сулеми. Установлено, що під впливом кверцетину відзначалося підвищення діурезу і показників швидкості клубочкової фільтрації та каналцевої реабсорбції. Крім того, проведені дослідження свідчать про позитивний вплив кверцетину на азотистий обмін у щурів. Так, під впливом кверцетину у щурів зменшувався рівень креатиніну і сечовини крові та збільшувався кліренс сечовини. Результати експерименту свідчать про те, що в умовах розвитку у щурів ХНН кверцетин при парентеральному введенні поліпшує показники функціонального стану нирок і азотистого обміну лабораторних тварин, а також чинить загальний позитивний вплив на перебіг захворювання, при цьому не поступаючись референс-препарату "Леспенефрил".

В останні роки в світі спостерігається значне збільшення кількості хворих на хронічну ниркову недостатність (ХНН). Так, за даними літератури кількість таких пацієнтів у країнах Європи, США та Японії коливається від 157 до 443 осіб на 1 млн населення [8, 14]. Поширеність ниркової недостатності в нашій країні тільки за офіційною статистикою складає 212 осіб на 1 млн населення віком старше 15 років. Летальність серед хворих, які страждають на ХНН, протягом останніх 10-15 років зросла до 18-25% [13, 17], серед пацієнтів,

які потребують проведення діалізу, виживання протягом 5 років становить 35% [5, 16].

Слід відзначити, що результати етіологічного та патогенетичного лікування більшості хронічних захворювань нирок, у тому числі і ниркової недостатності, залишаються незадовільними. Крім того, збільшення хворих з термінальною стадією ХНН, які потребують засобів ниркової замісної терапії, та значне подорожчання цих засобів призводять до збільшення витрат державної системи охорони здоров'я на забезпечення даної категорії пацієнтів [2, 8, 10].

З огляду на вищесказане пошук ефективних засобів фармакологічної корекції порушень функції нирок при нирковій недостатності є актуальним питанням сучасної фармакології.

Аналіз літературних даних свідчить, що комплекс фармакологічних властивостей деяких біофлавоноїдів, зокрема кверцетину, можна використати в лікуванні ниркової недостатності [9, 11, 12, 15].

Таким чином, метою даної роботи було дослідження впливу кверцетину у вигляді препарату "Корвітин" ("Боршагівський ХФЗ", Україна) при парентеральному введенні на перебіг ХНН у щурів.

Матеріали та методи

Дослідження було проведено на 64 білих нелінійних щурах-самцях, у яких ниркову недостатність відтворювали шляхом підшкірного введення 0,1% розчину сулеми в дозі 4 мг/кг тричі протягом трьох днів. Всі тварини були розділені на 4 групи по 16 тварин у кожній: інтактний контроль, контрольна патологія, тварини з патологією, що отримували внутрішньоочеревинно корвітин у дозі 33,8 мг/кг (ЕД₅₀ при нирковій недостатності) [3]; тварини з патологією, які отримували внутрішньошлунково леспенефрил у дозі 1,2 мг/кг, що відповідає середній терапевтичній дозі для людини, перерахованій за допомогою

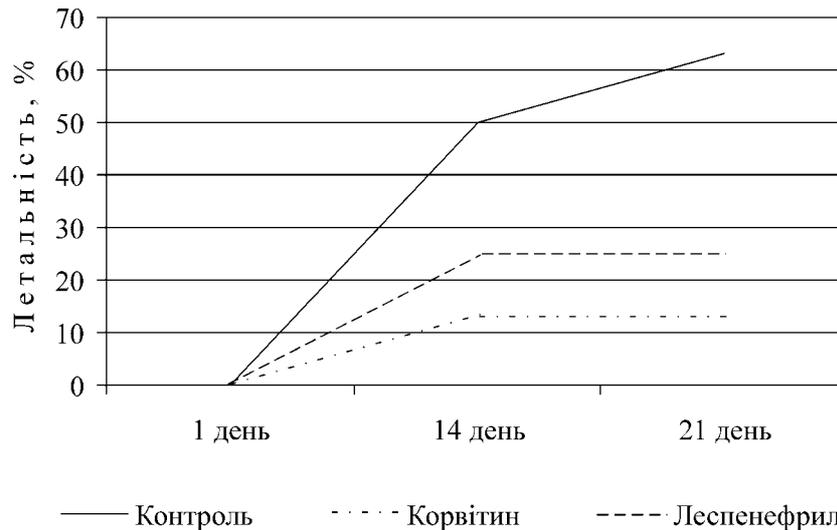


Рис. Летальність щурів з ХНН в експерименті.

коєфіцієнтів видової чутливості [1]. Препарати вводили 1 раз на добу, починаючи після останнього введення сулеми, в необхідній кількості фізіологічного розчину. Тварини інтактної та контрольної груп за такою ж схемою отримували фізіологічний розчин в еквівалентній кількості.

На другий та третій тиждень експерименту у щурів визначали добовий та відносний діурез, вміст сечовини і креатиніну у крові та сечі, розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за кліренсом ендogenous креатиніну, каналцеву реабсорбцію та кліренс сечовини за допомогою стандартних формул [4, 7]. Для цього тварин попередньо поміщали до метаболітних кліток, збирали добову сечу, після чого відразу виводили з досліду шляхом декапітації під ефірним наркозом і збирали кров для проведення біохімічних досліджень.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм

методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера-Стьюдента та непараметричних методів аналізу [6].

Результати та їх обговорення

Перші ознаки нефропатії виникали вже через тиждень після відтворення патології. У тварин відзначалася слабкість, млявість, зниження рухової активності, тварини не з'їдали добову норму їжі, спостерігався високий рівень летальності. Так, у групі контрольної патології летальність на 14-й день склала 50%, на 21-й день — 63%. У групі, тварини якої отримували леспенефрил, летальність на 14-й і 21-й день склала 25%, у групі, де тварини отримували кверцетин — 13% (рис.).

Результати дослідження динаміки показників функціонального стану нирок щурів з ХНН наведені в табл. 1.

У групі контрольної патології відбувається зниження показників спонтанного та відносного діурезу у порівнянні з інтактними тваринами. На

Таблиця 1

Динаміка показників функціонального стану нирок щурів з хронічною нирковою недостатністю під впливом експериментального лікування (n=64)

Дослідна група	Термін дослід, доба	Діурез, мл/добу	Відносний діурез, %	ШКФ, мл/добу	Канальцева реабсорбція, %
1 група (інтактний контроль)	14	6,59±0,32	50,24±0,73	392,9±8,7	98,32±0,08
	21	6,60±0,33	50,43±0,76	383,6±9,7	98,27±0,09
2 група (контрольна патологія)	14	3,30±0,44*	40,29±1,85*	85,2±10,9*	96,13±0,06*
	21	3,37±0,37*	42,53±1,42*	78,8±7,5*	95,74±0,07*
3 група (корвітин)	14	4,44±0,1**/***	48,81±0,54**	223,0±16,7**	97,91±0,24**/***
	21	7,06±0,31**/***	51,33±0,47**	308,2±17,8**	97,69±0,08**/***
4 група (леспенефрил)	14	8,75±0,23**	51,55±0,35**	235,3±15,9**	96,19±0,24*
	21	14,27±0,50**	54,08±1,10**	278,1±13,0**	94,84±0,16*

Примітки: * — $p \leq 0,05$ відносно інтактних тварин; ** — $p \leq 0,05$ відносно групи контрольної патології; *** — $p \leq 0,05$ відносно тварин, які отримували препарат порівняння "Леспенефрил".

Таблиця 2

Динаміка показників азотистого обміну щурів з хронічною нирковою недостатністю під впливом експериментальної терапії (n=64)

Умови досліду	Термін досліду, доба	Креатинін крові, мкмоль/л	Сечовина крові, ммоль/л	Кліренс сечовини, мл/добу
1 група (інтактний контроль)	14	57,8±3,3	4,30±0,27	166,6±8,4
	21	57,0±5,0	4,33±0,33	176,6±8,7
2 група (контрольна патологія)	14	197,6±15,9*	16,69±1,49*	52,4±9,4*
	21	295,3±13,7*	19,16±1,66*	45,2±4,4*
3 група (кверцетин)	14	159,8±19,0*	11,17±1,05**	115,3±11,2**
	21	134,0±9,0**	8,46±0,66**	124,8±10,2**
4 група (леспенефрил)	14	150,6±9,9**	12,65±1,15*	101,7±9,1**
	21	111,0±8,2**	9,67±0,67**	106,3±10,6**

Примітки: * — $p \leq 0,05$ відносно інтактних тварин; ** — $p \leq 0,05$ відносно групи контрольної патології.

відміну від цього при застосуванні кверцетину відмічається підвищення цих показників протягом усього експерименту, яке на 21 добу досягло найвищих значень: спонтанний діурез виріс у 2,9 рази, а відносний — в 1,4 рази. Така ж динаміка спостерігається і під впливом леспенефрину, але при більшому посиленні діурезу, що пояснюється вираженою діуретичною активністю препарату.

Значні зміни протягом експерименту спостерігались у показниках ШКФ, що особливо проявлялось при розвитку у тварин ниркової недостатності. Так, у групі контрольної патології відбувалось зменшення показника гломерулярної фільтрації в 4,6-4,9 рази у порівнянні з інтактними тваринами. При застосуванні кверцетину та леспенефрину цей показник вірогідно збільшувався і досягав максимальних значень під впливом кверцетину на 21 день експерименту, коли перевищував показники ШКФ тварин з нирковою недостатністю в 4 рази. Але за рівнем впливу на гломерулярну фільтрацію між цими препаратами не було відмічено вірогідних розбіжностей.

При аналізі змін канальцевої реабсорбції виявляється значне зниження цього показника у групі контрольної патології, що свідчить про пошкодження канальцевого апарату нирок. При цьому під впливом кверцетину відбувалось вірогідне підвищення цього показника, яке також було виражено більше, ніж під впливом препарату порівняння "Леспенефрил". Це дозволяє зробити висновки, що леспенефрил має більш виражену діуретичну активність, ніж кверцетин за рахунок впливу не тільки на гломерулярну фільтрацію, а й переважно за рахунок зниження канальцевої реабсорбції. На відміну від цього кверцетин чинить свій вплив на функціональний стан нирок переважно за рахунок посилення гломерулярної фільтрації.

Для дослідження впливу парентеральної форми кверцетину на азотистий обмін у щурів з ХНН на 14-у та 21-у добу експерименту визначали

концентрацію креатиніну і сечовини в крові та сечі і розраховували кліренс сечовини. Отримані дані наведені в табл. 2.

При розвитку ниркової недостатності у щурів спостерігається значне підвищення рівня креатиніну крові, яке на 21 добу експерименту збільшилось приблизно у 5 разів у порівнянні з інтактними тваринами. Під впливом кверцетину та леспенефрину цей показник вірогідно знижувався і на 21 добу перевищував рівень інтактних тварин лише в 2-2,3 рази, при цьому вірогідних розбіжностей в рівні впливу препаратів не спостерігалось.

При аналізі рівня сечовини крові у тварин з нирковою недостатністю спостерігалась аналогічна картина. На 14 добу досліду в контрольній групі було зареєстровано ріст сечовини в 4,0 рази у порівнянні з інтактними тваринами, і далі цей показник зростав ще більше, перевищуючи рівень інтакту в 4,2 рази. На відміну від цього, при застосуванні кверцетину рівень сечовини крові був вірогідно меншим, ніж у тварин з контрольною патологією і на третій тиждень досліду перевищував рівень інтакту всього у 2 рази. При цьому протягом усього експерименту цей показник був нижчим, ніж у тварин, що отримували леспенефрил, але не мав вірогідних відмінностей, що також характеризує з позитивного боку вплив кверцетину на перебіг ниркової недостатності, оскільки леспенефрил є одним з найвідоміших гіпоазотемічних засобів з доведеним рівнем клінічної ефективності.

Описані вище тенденції змін показників азоту крові корелюють з інтенсивністю виведення основного продукту азотистого обміну — сечовини. Так, на 21 добу досліду у тварин з контрольною патологією кліренс сечовини був менше рівня інтактних тварин приблизно у 4 рази. При використанні кверцетину цей показник був вірогідно більшим, ніж у тварин з контрольною нирковою

недостатністю і досягав найбільших значень на 21 добу, коли був меншим, ніж у інтактних тварин лише в 1,4 рази. При використанні леспенефриту кліренс сечовини також зростав у порівнянні з контрольною патологією, але він був меншим, хоча і не вірогідно відрізнявся від показників у групі, де лікування проводили кверцетином.

Таким чином, дослідження фармакологічних властивостей кверцетину при парентеральному введенні на тлі хронічної ниркової недостатності у щурів показало, що даний засіб позитивно впливає на функціональний стан нирок, нормалізує показники азотистого обміну, значно знижує ле-

тальність тварин, не поступаючись при цьому референс-препарату леспенефриту.

ВИСНОВКИ

1. В умовах розвитку у щурів хронічної ниркової недостатності кверцетин при парентеральному введенні значно покращує показники функціонального стану нирок та азотистого обміну, що обумовлює його загальний позитивний вплив на перебіг вищезазначеної патології.

2. За впливом на показники функціонального стану нирок парентеральна форма кверцетину не поступається, а за деякими показниками перевищує вплив референс-препарату леспенефриту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
2. Дудар І., Величко М. // Ліки України. — 2004. — №7-8. — С. 26-32.
3. Зупанець І.А., Шебеко С.К., Харченко Д.С. // Фармакол. та лікарська токсикол. — 2009. — №1 (8). — С. 28-33.
4. Клінічні лабораторні методи дослідження: Навч. посіб. / І.А. Зупанець, В.Ф. Москаленко, С.В. Місюрьова та ін.; За ред. І.А. Зупанця, В.Ф. Москаленка. — Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2001. — 178 с.
5. Кучма І.Л. // Therapia. — 2006. — №6. — С. 25-29.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
7. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия / Пер. с англ. — С.Пб.: БИНОМ, 2000. — 368 с.
8. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М. и др. // Нефрол. — 2004. — Т. 8, №3. — С. 7-14.
9. Anjaneyulu M., Chopra K. // Clinical and Experimental Pharmacol. and Physiol. — 2004. — №31. — P. 244-248.
10. Caimi G., Carollo C., Lo Presti R. et al. // Clinical Nephrol. — 2004. — Vol. 62 (5). — P. 331-335.
11. Garcia-Saura M.F., Galisteo M., Villar I.C. et al. // Molecular and Cellular Biochem. — 2005. — Vol. 270 (1-2). — P. 147-155.
12. Inal M., Altinisik M., Bilgin M.D. et al. // Cell Biochem. and Function. — 2002. — Vol. 20 (4). — P. 291-296.
13. Levey A.S. // Kidney Int. — 2005. — Vol. 67. — P. 2089-2100.
14. Locatelli F., Del Vecchio L., Pozzoni P., Manzoni C. // J. Nephrol. — 2006. — Vol. 19. — P. 6-11.
15. Morales A.I., Vicente-Sanchez C., Sandoval J.M. et al. // Food and Chemical Toxicol. — 2006. — Vol. 44 (12). — P. 2092-2100.
16. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Executive Summary. — N.Y., 2002. — 94 p.
17. Schieppfii A., Perico N., Remuzzi G. // Nephrol. Dial. Transplant. — 2003. — Vol. 18, №5. — P. 858-859.

УДК 616.61'153.49-008.64-085:547.814.5

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЙ ФОРМЫ КВЕРЦЕТИНА В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

И.А.Зупанец, С.К.Шебеко, Д.С.Харченко

Установлено, что в последние годы во всем мире наблюдается значительное увеличение количества больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Следует отметить, что результаты этиологического и патогенетического лечения большинства хронических заболеваний почек, в том числе и почечной недостаточности, остаются неудовлетворительными. В связи с этим было проведено изучение влияния парентеральной формы кверцетина на течение ХПН у крыс, вызванной подкожным введением сулемы. Установлено, что под влиянием кверцетина отмечалось повышение диуреза и показателей скорости клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции. Кроме того, проведенные исследования свидетельствуют о положительном влиянии кверцетина на азотистый обмен у крыс. Так, под влиянием кверцетина у крыс уменьшался уровень креатинина и мочевины крови и увеличивался клиренс мочевины. Результаты эксперимента свидетельствуют о том, что в условиях развития у крыс ХПН кверцетин при парентеральном введении улучшает показатели функционального состояния почек и азотистого обмена лабораторных животных, а также оказывает общее позитивное влияние на течение заболевания, при этом не уступая референс-препарату "Леспенефрил".

UDC 616.61'153.49-008.64-085:547.814.5

THE EXPERIMENTAL STUDY OF PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF THE QUERCETIN PARENTERAL FORM IN CONDITIONS OF DEVELOPMENT OF THE CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

I.A.Zupanets, S.K.Shebeko, D.S.Kharchenko

There is a significant increase of the amount of patients with chronic renal insufficiency (CRI) for the last several years. It is worth mentioning that the results of etiopathogenetic treatment of the majority of chronic renal diseases including renal insufficiency remain imperfect. So, the study of the influence of the quercetin parenteral form on the clinical course of CRI in rats caused by the subcutaneous introduction of sulema has been conducted. It has been found that the increase of diuresis, the indexes of glomerular filtration rate and tubular reabsorption was observed under the influence of quercetin. In addition, the research conducted testifies the positive effect of quercetin on the nitrous exchange in rats. Thus, the blood levels of creatinine and urea were decreased and the clearance of urea was increased in rats under the influence of quercetin. The experimental results testify that in conditions of the development of CRI in rats quercetin introduced parenterally improves the indexes of the functional state of the kidneys and the nitrous exchange of laboratory animals, as well as it has a general positive effect on the clinical course of the disease and it is not inferior to the reference-medicine — Lespenefril.