

# ФАРМАКОЛОГИЯ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

## НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ БИЛОБИЛА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

М. Е. Назаренко, С. Ю. Штырголь, В. Б. Слободин<sup>1</sup>

Установлено, что стандартизованный экстракт Гinkго билоба (билобил) улучшает функциональное состояние почек и повышает выживаемость у крыс в условиях глицероловой модели острой почечной недостаточности. Один из механизмов этого эффекта связан со способностью билобила активировать антиоксидантную систему в почках, благодаря чему снижается интенсивность процессов перекисного окисления липидов и повреждение почек, что свидетельствует о перспективности применения билобила в нефрологии.

**Ключевые слова:** острая почечная недостаточность, перекисное окисление липидов, билобил

### ВВЕДЕНИЕ

Острая почечная недостаточность (ОПН), как следствие травматического и нетравматического рабдомиолиза, несмотря на совершенствование методов лечения, остается одним из наиболее опасных неотложных состояний и сопровождается высокой летальностью [6, 8]. При этом одним из основных факторов, приводящих к повреждению почек, является ишемия и, как следствие, активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранных клеток [8, 10]. Поэтому для профилактики и лечения ОПН представляет интерес применение антиоксидантных средств, в частности экстракта Гinkго билоба, который кроме мощного антиоксидантного, обладает и вазоактивным действием [1, 11]. В исследованиях на интактных крысах было установлено, что билобил обладает мочегонным действием в основном за счет повышения скорости клубочковой фильтрации и может усиливать почечный кровоток [5]. Целью настоящей работы явилось изучение влияния билобила (KRKA, Словения) на выделительную функцию почек и интенсивность ПОЛ на глицероловой модели ОПН.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на 120 беспородных крысах обоего пола массой 180 – 220 г. ОПН воспроизводили внутримышечным введением 50 % водного раствора глицерола в дозе 10 мл/кг [4, 9]. Билобил вводили внутрь в дозе 2 мг/кг сразу после инъекции глицерола; крысы группы сравнения получали внутрь леспенеф-

рил в дозе 2 мл/кг [9], контрольные животные — эквивалентное количество воды.

Для оценки выделительной функции почек собирали суточную мочу в обменных клетках, после чего осуществляли забор крови путем декапитации крыс под нембуталовым наркозом через 1-е, 2-е и 4-е сутки ОПН. В пробах мочи и крови определяли концентрацию креатинина по реакции с пикриновой кислотой, натрия и калия — с использованием ионоселективных электродов. В моче, кроме того, определяли содержание белка методом Эрлиха-Альтгаузена. Рассчитывали парциальные функции почек. Летальность оценивали в течение трехнедельного наблюдения.

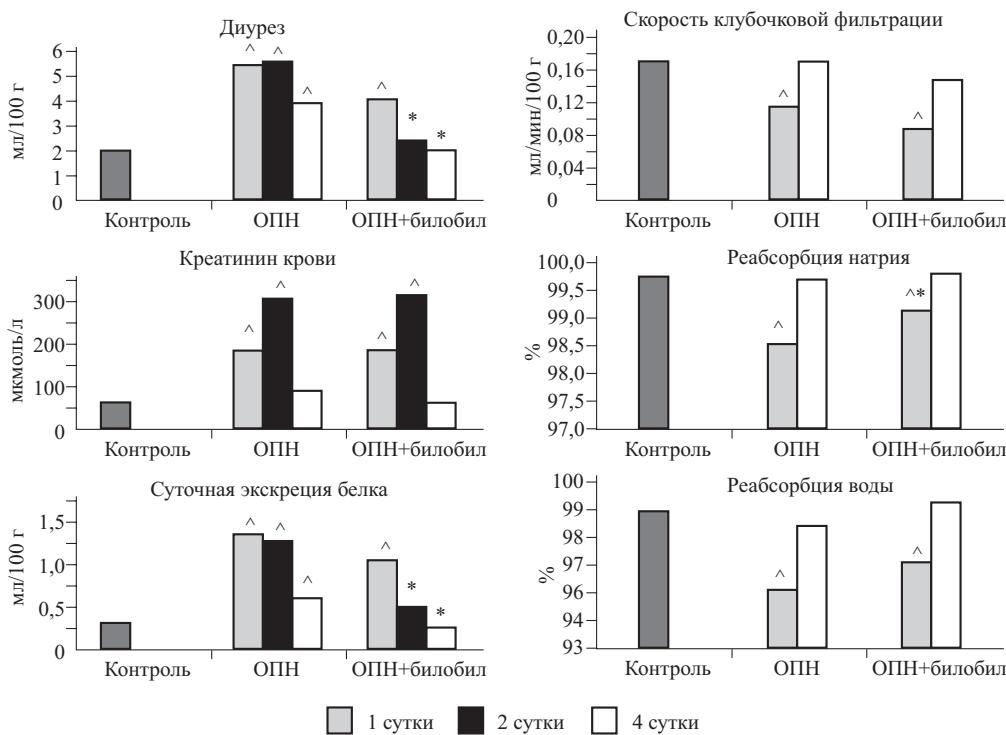
Об интенсивности ПОЛ судили в начале трех суток ОПН по концентрации малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови с использованием спектрофотометра СФ-46 [2] и гомогенате почек до и после инкубации с раствором  $\text{FeSO}_4$  [3]. Активность антиоксидантной системы почек оценивали по способности присутствующих в гомогенате антиоксидантов блокировать ПОЛ, индуцированное ионами  $\text{Fe}^{2+}$  [7], для чего рассчитывали процент прироста МДА в гомогенате после инкубации.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали, что у контрольных животных с глицероловой моделью ОПН уже на 1-е сутки имела место типичная для данной формы поражения почек полиурическая стадия, которая характеризовалась значительным увеличением диуреза более чем в 2 раза, нарушением реабсорбции натрия и воды, снижением скорости клубочковой фильтрации (рисунок). Концентрация креатинина в крови к концу вторых су-

<sup>1</sup> Кафедры фармакологии с клинической фармакологией (зав. — проф. С. Ю. Штырголь) и биоорганической, биологической и общей химии (зав. — проф. В. Б. Слободин) Ивановской государственной медицинской академии, Иваново, 153462, пр. Ф. Энгельса, 8.



Влияние билобила на выделительную функцию почек у крыс с моделью острой почечной недостаточности (ОПН).

Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ): <sup>^</sup> — с показателями контрольной группы, \* — с показателями группы ОПН.

ток ОПН возросла по сравнению с показателем интактных животных в 5 раз и сохранялась повышенной на 5-е сутки.

Билобил корrigировал нарушение выделительной функции при ОПН. Отмечалось значительное снижение полиурии и протеинурии. Достоверно возрастала реабсорбция натрия и воды. При этом скорость клубочковой фильтрации и уровень креатинина в крови к 5-м суткам существенно не отличались от значений интактных животных. Меньшее нарушение выделительной функции почек способствовало снижению летальности крыс, получавших билобил, с 51,6 % в контроле до 20 % ( $p < 0,05$ ).

На фоне леспенефрила у крыс с моделью ОПН на 2-й день наблюдалась тенденция к уменьшению полиурии ( $3,2 \pm 1,3$  мл/100 г), но к 4-му дню диурез не сни-

зился, как в других группах, и составил  $4,2 \pm 0,7$  мл/100 г. Кроме того, к 5-му дню сохранялись нарушения реабсорбции натрия и воды, выраженная протеинурия, а уровень креатинина крови даже значительно превышал показатель контрольной группы и составлял  $235 \pm 68$  мкмоль/л. Таким образом, билобил, в отличие от леспенефрила, оказывает благоприятное влияние на выделительную функцию почек в условиях глицероловой модели ОПН.

Развитие глицероловой ОПН сопровождалось активацией процессов ПОЛ, о чем свидетельствует достоверное увеличение концентрации МДА в сыворотке крови и отчетливая тенденция к повышению МДА в гомогенате почек (таблица). Билобил в этих условиях оказывал ингибирующее влияние на ПОЛ, что характеризовалось снижением концентрации МДА в почках и особенно в сыворотке крови, а также достоверным блокированием накопления МДА в гомогенате почек при инкубации с ионами  $\text{Fe}^{2+}$ . Эти данные свидетельствуют о способности билобила активировать антиоксидантную систему в почках.

Следует отметить, что уменьшение полиурии под влиянием билобила происходило, главным образом, за счет более полной реабсорбции натрия и воды, что, на наш взгляд, является результатом его антиоксидантного действия. Действительно, известно, что наиболее чувствительными к различным повреждающим воздействиям отделами нефрона являются проксимальные канальцы [8]. Именно в этих отделах располагаются связанные с мембранными транспортные системы,

#### Влияние билобила на антиоксидантный статус при экспериментальной острой почечной недостаточности (ОПН)

Показатель	Контроль	ОПН	ОПН + билобил
МДА в сыворотке крови, мкмоль/л	$6,2 \pm 0,4$	$8,6 \pm 0,4^*$	$6,9 \pm 0,3^*$
МДА в гомогенате почек, мкмоль/л	$6,4 \pm 0,3$	$8,0 \pm 1,2$	$7,0 \pm 0,5$
% прироста МДА после инкубации с $\text{Fe}^{2+}$	$65,8 \pm 12,2$	$67,5 \pm 7,0$	$28,7 \pm 5,2^{**}$

Примечание. Статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ): <sup>^</sup> — с показателями контрольной группы, \* — с показателями группы ОПН.

ответственные за реабсорбцию натрия и других осмотически активных веществ. Билобил благодаря ингибированию процессов ПОЛ в биологических мембранных может предохранять от повреждения эти системы, в результате чего возрастает реабсорбция натрия и воды. По-видимому, с этими механизмами связан и антипротеинурический эффект экстракта Гinkgo билоба.

## ВЫВОДЫ

1. Билобил уменьшает степень нарушения выделительной функции почек и значительно уменьшает летальность у крыс с токсической острой почечной недостаточностью, превосходя по эффективности леспенефрила.

2. Развитие глицероловой модели острой почечной недостаточности сопровождается усилением процессов перекисного окисления липидов. Билобил активирует антиоксидантную систему в почках, что способствует проявлению его защитного эффекта в условиях данного вида патологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Захаров, Н. Н. Яхно, *Русский мед. ж.*, **9**(15), 645 – 649 (2001).
2. Э. Н. Коробейникова, *Лаб. дело*, № 7, 8 – 10 (1989).
3. А. А. Лебедев, Н. А. Петренко, *Экспер. и клин. фармакол.*, **59**(4), 28 – 30 (1996).
4. А. А. Лебедев, С. В. Гребенева, *Экспер. и клин. фармакол.*, **59**(5), 26 – 28 (1996).
5. О. А. Лиманова, С. Ю. Штырголь, *Нефрология*, **5**(3), 106 (2001).
6. Э. А. Нечаев, А. К. Ревский, Г. Г. Савицкий, *Синдром длительного сдавления*, Медицина, Москва (1993).
7. М. Ш. Промыслов, М. Л. Демчук, *Вопр. мед. хим.*, **36**(4), 90 – 92 (1990).
8. И. Е. Тареева, *Нефрология: руководство для врачей*, Медицина, Москва (2000).
9. А. С. Урбан, А. С. Захаревский, Л. А. Мелентович, *Вестник Ивановской медицинской академии*, № 1, 56 – 58 (1998).
10. G. Ayer, A. Grandchump, T. Wyler, et al., *Circ. Res.*, **29**, 128 – 135 (1971).
11. F. V. DeFeudis and K. Drieu, *Current Drug Targets*, № 1, 25 – 58 (2000).

Поступила 25.09.02

## THE NEPHROPROTECTOR EFFECT OF BILOBIL IN RATS WITH EXPERIMENTAL ACUTE RENAL DISORDER

M. E. Nazarenko, S. Yu. Strygol', and V. B. Slobodin

Departments of Pharmacology and General, Organic, and Bioorganic Chemistry, Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, 153462 Russia

Bilobil, a commercial preparation based on *Ginkgo biloba* extract, improves the functional state of kidney and increases the survival of rats with glycerol-induced acute renal insufficiency. One possible mechanism of this effect is related to the ability of bilobil to simulate the renal antioxidant system, thus decreasing the rate of lipid peroxidation processes and reducing the renal damage. The results show good prospects for the use of bilobil in nephrology.