

fetus" took place in the prenatal period and neonatal period of lactation. The animals have shown obvious signs of toxic nephropathy with the disorder of excretory, ion-regulative and acid-regulative functions of kidneys.

Key words: cadmium, renal function, "mother-fetus" system.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ю.Є. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 3 (71). – P. 46-49

Надійшла до редакції 08.04.2014 року

© В.В. Гордієнко, 2014

УДК 615.31:577.115.3]:616.61-008-092.

О.М. Горошко

ПОРІВНЯННЯ ВПЛИВУ ЛІПІНУ ЯК ОСНОВИ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ФОРМИ ЛІПОФЛАВОНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ЩУРІВ ЗА УМОВ МОДЕЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Проведено аналіз впливу ліпіну як складової ліпофлавонової на функціональний стан нирок у тварин за умов гліцеролової нефропатії. У результаті експерименту встановлено, що при одноразовому застосуванні ліпофлавонової покращує функцію нирок за умов гострої ниркової недостатності. Разом з цим, ліпін

у дозі рівній вмісту його в ліпофлавонової не впливає на функції нирок.

Ключові слова: ліпін, ліпофлавонової, функції нирок, гостра ниркова недостатність.

Вступ: Традиційні ліки зараз поступаються місцем новим лікарським формам, які доставляють біологічно активні речовини в уражене місце організму в точно регульованій кількості [1]. Вважається, що перспективним напрямком підвищення вибіркової дії лікарського засобу є створення носія, який здатний утримувати лікарську (діючу) речовину у своїй структурі і цілеспрямовано доставляти до необхідного органу з подальшим її вивільненням, що знижує токсичність та захищає речовину від нейтралізуючої дії фізіологічного середовища [7]. Наразі увага багатьох дослідників у фармакотерапії повернута на використання ліпосом, які і є носіями діючих речовин [5]. Такою лікарською формою є ліпофлавонової, до складу цієї лікарської форми входять кверцетин та лецитин у вигляді яєчного фосфатидилхоліну (ліпін). Донедавна порівняно нешироко застосування препаратів кверцетину було зумовлено його низькою біодоступністю. Поєднання кверцетину з ліпосомами дало можливість посилити проникність кверцетину в тканини та розширити діапазон його застосування [3]. Згідно з даними літератури, ліпін також проявляє ряд властивостей: гальмує перекисне окиснення ліпідів [2], нормалізує антиоксидантні системи [8], підвищує швидкість клубочкової фільтрації та зменшує канальцеві порушення при експериментальній сулемовій ГНН (гострій нирковій недостатності) [9]. Однак вплив самого ліпіну як складової ліпофлавонової не вивчено, що стало метою нашого дослідження.

Мета дослідження. З'ясувати вплив ліпіну в порівнянні з ліпофлавонової на функціональний

стан нирок у щурів за умов гліцеролової моделі ГНН.

Матеріал і методи. Проведено чотири серії експериментальних досліджень на 28 нелінійних білих безпородних щурах. Піддослідні тварини були розподілені на такі групи: 1-ша – контроль, тваринам вводили внутрішньоочередово воду для ін'єкцій в об'ємі, що є еквівалентною кількості розчину препаратів; 2-га – група контрольної патології нирок, яку викликали внутрішньом'язовим введенням 50 % розчину гліцерину в дозі 8 мл/кг [10]; 3-тя – тварини, які через 40 хв після моделювання патології одержували ліпофлавонової (Біолек, Харків) у дозі 8 мг/кг [4]; 4-та – тварини, після моделювання патології одержували ліпін у дозі, еквівалентній його вмісту в ліпофлавонової в перерахунку на кверцетин 8 мг/кг. Для оцінки функціонального стану нирок за умов індукованого діурезу збирали сечу протягом 2 год в обмінних клітках, після чого проводили забір крові шляхом декапітації щурів на 24-ту год експерименту під легким ефірним наркозом.

Функціональний стан нирок оцінювали за показниками функції нирок (діурез, ШКТ (швидкість клубочкової фільтрації), концентрація креатиніну в плазмі крові та сечі, екскреція білка, показники ниркового транспорту іонів натрію). Показники діяльності нирок розраховували за формулами Ю.В. Наточина [6].

При роботі з тваринами дотримувалися вимог Європейської конвенції із захисту експериментальних тварин (86/609 ЄС) [12]. Результати досліджень обробляли статистично за допомогою

програми “Statgraphics” з використанням t-критерію Стьюдента. Статистично вірогідними вважали зміни при $p \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Встановлено, що гліцеролова модель ГНН знижує діурезу у 2,6 раза (рис. 1), що було зумовлено відповідним зниженням ШКФ у 4,6 раза (рис. 2). Зменшення ШКФ призвело до зростання концентрації креатиніну в плазмі крові у 2,5 раза та в сечі в 1,2 раза (табл). Реабсорбція води знижена на 92 %, що свідчить про ушкодження каналіцевого відділу нефрону.

Концентрація білка в сечі зросла у 5,3 раза та його екскреція у 2,14 раза порівняно з контролем (табл.). Незважаючи на те, що концентрація іонів натрію в сечі перевищувала показники контролю в 3,65 раза, екскреція цього іона була меншою у 2,9 раза, що зумовлено значним зменшенням ШКФ. Виявлено порушення як дистального транспорту іонів натрію, що зменшився у 2,5 раза, так і проксимальної реабсорбції зі зменшенням показника в 5,9 раза, що підтверджує порушення транспортних процесів каналіцевого транспорту іонів.

Уведення ліпофлавоу сприяло збільшенню діурезу у тварин порівняно з нелікованими твари-

нами – в 1,9 раза. При лікуванні ліпіном достовірних змін не відбувалось (рис. 1).

Збільшення діурезу при лікуванні ліпофлавоном відбувалося за рахунок збільшення ШКФ (рис. 2), яка зростала в 1,4 раза, порівняно з нелікованими тваринами. Уведення ліпіну не вплинуло на ШКФ на дану годину експерименту.

При лікуванні модельної патології ліпофлавоном концентрація креатиніну в плазмі крові зменшилася в 1,3 раза, у той час при застосуванні ліпіну достовірних змін не було (табл.). У сечі концентрація креатиніну залишалася високою при лікуванні ліпіном та перевищувала контрольний показник в 1,4 раза, на відміну від ліпофлавоу, який достовірно знижував даний показник у 1,5 раза. Використання як ліпофлавоу, так і ліпіну при ГНН зменшувало концентрацію білка відповідно в 4 рази та 2,25 раза (табл.). Екскреція білка зменшувалась у 1,9 раза лише при використанні ліпофлавоу. Ліпофлавоу та ліпін при одноразовому уведенні не впливали на показники реабсорбції води за умов ГНН.

На тлі уведення ліпофлавоу та ліпіну концентрація іонів натрію мала тенденцію до зниження, однак перевищувала контрольні показники у 2,6 та 2,9 раза відповідно, та збільшувалась

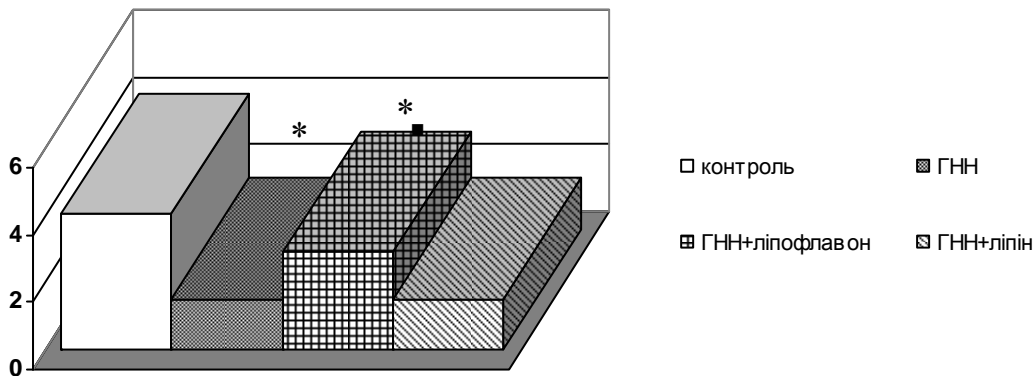


Рис. 1. Діурез (мл/2 год) у щурів при корекції гліцеролової гострої ниркової недостатності ліпофлавоном та ліпіном. Статистично значущі зміни ($p \leq 0,05$)* – щодо даних контролю; ■ – щодо даних за умов гострої ниркової недостатності

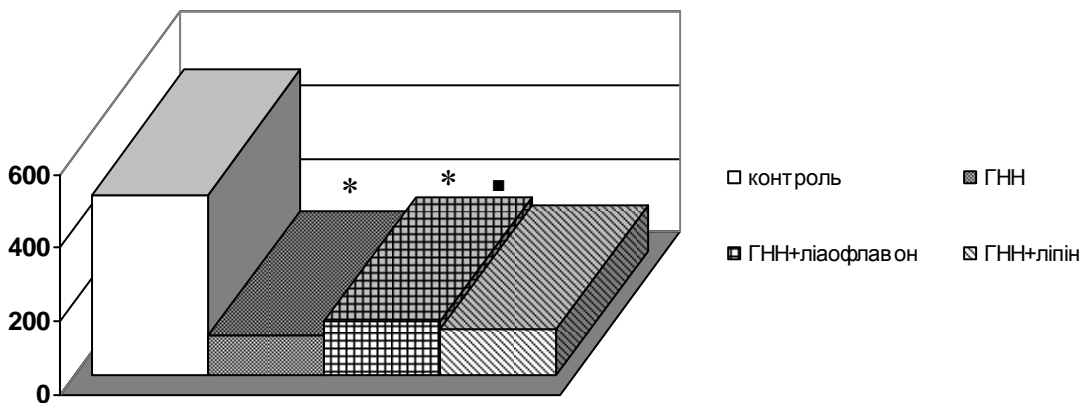


Рис. 2. Швидкість клубочкової фільтрації (мкл/хв) у щурів при корекції гліцеролової гострої ниркової недостатності одноразовим уведенням ліпофлавоу та ліпіну. Статистично значущі зміни ($p \leq 0,05$)* – щодо даних контролю; ■ – щодо даних за умов гострої ниркової недостатності

Таблиця

Вплив ліпофлавану та ліпіну на показники функції нирок у щурів за умов гліцеролової гострої ниркової недостатності після одноразового уведення ($M \pm m$, $n=7$)

Показник	Контроль	ГНН	ГНН+ ліпофлавон	ГНН+ ліпін
		24 год експерименту		
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	0,81±0,02	1,01±0,05 $p < 0,01$	0,68±0,09 $p_1 < 0,01$	1,12±0,08 $p_2 < 0,05$
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	51,4±3,6	129,8±9,2 $p < 0,001$	102,2±5,2 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	114,2±3,8 $p_2 < 0,001$
Реабсорбція води, %	94,0±0,4	86,7±1,3 $p < 0,001$	82,9±2,6 $p_2 < 0,01$	89,6±0,6 $p_2 < 0,01$
Екскреція білка, мг/2 год	0,14±0,01	0,30±0,05 $p < 0,01$	0,16±0,03 $p_1 < 0,01$	0,22±0,02 $p_2 < 0,05$
Концентрація білка в сечі, г/л · 10 ⁻³	0,30±0,03	1,60±0,02 $p < 0,005$	0,40±0,09 $p_1 < 0,001$	0,71±0,02 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Концентрація іонів натрію, ммоль/л	2,16±0,21	7,88±1,04 $p < 0,001$	5,64±0,83 $p_2 < 0,01$	6,16±0,99 $p_2 < 0,05$
Екскреція іонів натрію, мкмоль/ 2 год	8,30±1,13	2,87±0,35 $p < 0,001$	7,00±0,97 $p_1 < 0,01$	6,14±0,14 $p_1 < 0,001$
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/ 2 год	620,2±29,7	244,8±36,9 $p < 0,001$	476,2±47,2 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	220,05±34,86 $p_2 < 0,01$
Реабсорбція іонів натрію в проксимальному відділі нефрону, ммоль/ 2 год	8,3±0,5	1,4±0,2 $p < 0,001$	2,5±0,3 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$	1,95±0,35 $p_2 < 0,001$

Примітка. p – показник вірогідності різниці з даними контролю; p_1 – показник вірогідності різниці з даними за гострої ниркової недостатності без уведення препаратів; p_2 – показник вірогідності різниці з даними контролю

екскреція іонів натрію практично у 2 рази щодо даних у нелікованих тварин.

При лікуванні щурів ліпофлавоном збільшувався як проксимальний, так і дистальний транспорт іонів натрію відповідно у 2,0 та 1,8 раза порівняно з нелікованими тваринами. Вплив ліпіну на дистальний транспорт іонів натрію і проксимальну реабсорбцію цього іона практично не проявлявся.

Таким чином, одноразове уведення ліпофлавану покращує функціональну діяльність нирок за умов гліцеролової ГНН, зокрема, наближаючи до показників контролю концентрацію креатиніну в сечі, значно посилюючи ШКФ і при цьому не підвищуючи реабсорбцію води порівняно до показників контролю, зменшуючи концентрацію та екскрецію білка в сечі, покращуючи процеси транспорту іонів натрію в каналцях нефрону. Водночас ступінь відновлення показників функції нирок за дії ліпіну при одноразовому використанні в дозі, еквівалентній його вмісту у ліпофлавані, не проявлявся.

Висновки

1. Експериментальна гліцеролова модель гострої ниркової недостатності проявляється зниженням швидкості клубочкової фільтрації, зменшенням каналцевої реабсорбції води, збільшенням екскреції білка, пригніченням транспорту іонів

натрію в проксимальному та дистальному відділеннях нефрону.

2. Уведення щурам ліпофлавану зменшує ступінь порушених функцій нирок шляхом підвищення рівня клубочкової фільтрації, зменшенням концентрації та екскреції білка, а також позитивного впливу на процеси каналцевого транспорту іонів натрію.

3. Ліпін, як складова ліпофлавану, практично не впливає на функцію нирок у дозі, еквівалентній його вмісту у ліпофлавані при одноразовому використанні за умов гліцеролової нефропатії.

Перспектива подальших досліджень полягає у вивченні нефропотекторних властивостей ліпіну та ліпофлавану за умов ГНН при тривалому уведенні.

Література

1. Безкаравайный Б. А. Препараты природного фосфатидилхолина: перспективы применения в педиатрии. Обзор литературы / Б.А. Безкаравайный, М.И. Когутницкая // Здоровье ребенка. – 2007. – № 6 (9). – С. 23-27.
2. Вплив ліпіну на тлі застосування кверцетину на перекисне окислення ліпідів в крові та органах вагітних щурів-самиць при максимальному фізичному навантаженні / О.В. Стефанов, В.А. Туманов, Н.О. Горчаков [та ін.] // Ліки. – 2002. – № 3-4. – С. 70-72.
3. Зміни когнітивних реакцій та пам'яті при дії антиоксиданту кверцетину в ліпосомальній формі / А.О. Васильєва, К.В. Тарапон, С.В. Кириченко [та ін.] // Ліки. – 2006. – № 3-4. – С. 46-50.

4. Зупанець І.А. Дослідження гострої токсичності та середньоефективних доз кверцетину при парантеральному введенні в умовах розвитку ниркової недостатності у щурів / І.А. Зупанець, С.К. Шебеко, Д.С. Харченко // Фармакол. та лікар. токсикол. – 2009. – № 1 (8). – С. 28-32.
5. Игнатенко Г.А. Влияние липосомальных препаратов на альвеолярно-капиллярную проницаемость при коморбидной ренопульмональной патологии / Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин // Укр. пульмонол. ж. – 2009. – № 4. – С. 50-53.
6. Наточин Ю.В. Физиология почки: формулы и расчеты / Ю.В. Наточин. – Л.: Наука, 1974. – 59 с.
7. Применение липина в постэкстубационном периоде у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / Б.А. Безкаравайный, М.И. Когутницкая, Т. В. Баутина [и др.] // Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту. – 2009. – Т. 13 (1/2). – С. 335-336.
8. Стефанов О.В. Антиоксидантна дія ліпосомальних препаратів при гострому експериментальному проемому ураженні / О.В. Стефанов, Л.М. Шеремета // Мед. хімія. – 2008. – Т. 10, № 1. – С. 72-75.
9. Федорук О.С. Вплив ліпіну на стан функції нирок при нефротоксичній гострій нирковій недостатності / О.С. Федорук, К.А. Владиченко // Актуал. пробл. транспорт. мед. – 2006. – № 2. – С. 67-69.
10. Федорук О.С. Вплив ліпіну на функції нирок при експериментальній гострій нирковій недостатності ішемічного генезу / О.С. Федорук // Бук. мед. вісник. – 2000. – Т. 4, № 1. – С. 221-225.
11. Chander V. Reversal of Experimental Myoglobinuria Acute Renal Failure in Rats by Quercetin, a Bioflavonoid / V. Chander, D. Singh, K. Chopra // Phamakologi. – 2004. – Vol. 2773, № 1. – P. 49-56.
12. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg: Council of Europe, 1986. – № 123. – 52 p.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЛИПИНА КАК ОСНОВЫ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ ЛИПОФЛАВОНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У КРЫС ПРИ СМОДЕЛИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ

А.М. Горошко

Резюме. Проведен анализ влияния липина как составляющей части липофлавона на функциональное состояние почек у животных при острой глицероловой нефропатии. В результате эксперимента установлено, что при однократном применении липофлавона улучшает функцию почек в условиях острой почечной недостаточности. Вместе с этим, липин в дозе, равной содержанию его в липофлавононе, положительного влияния на функцию почек не оказывает.

Ключевые слова: липин, липофлавонон, функция почек, острая почечная недостаточность.

EFFECT OF LIPIN AS A BASIS OF LIPOSOMAL LIPOFLAVON ON THE FUNCTIONAL STATE OF KIDNEYS IN RATS UNDER A MODEL OF PATHOLOGY

О.М. Horoshko

Abstract. The impact of Lipin as part of Lipoflavon on renal function in animals under conditions of glycerol model of nephropathy was analysed. As a result, it was determined that after a single application, Lipoflavon can improve the renal function under conditions of acute renal failure. At the same time Lipin in equivalent dose of that in Lipoflavon does not influence the renal function.

Key words: Lipin, Lipoflavon, renal function, acute renal failure.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Р.Б. Косуба

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 3 (71). – P. 49-52

Надійшла до редакції 08.04.2014 року