

УДК 616.61-008.64:591.133.33-085

О.М. Горошко

## ВПЛИВ КОРВІТИНУ І ЛІПОФЛАВОНУ НА ТКАНИННУ ПРОТЕОЛІТИЧНУ АКТИВНІСТЬ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** В експерименті на білих щурах вивчено вплив препаратів кверцетину водорозчинного корвітину та ліпосомального ліпофлаону на протеолітичну активність плазми крові, сечі та тканини нирок щурів за умов норми. Препарати вводили внутрішньоочеревинно в дозі 8 мг/кг одноразово. Доведено, що корвітин та

ліпофлаон не збільшують тканинну протеолітичну активність у тварин.

**Ключові слова:** гостра ниркова недостатність, корвітин, протеолітична активність.

**Вступ.** У нормі існує динамічна рівновага між активністю протеаз та їх інгібіторів. Надмірна активація системи необмеженого протеолізу є важливою патогенетичною ланкою в розвитку деструктивних, запальних та алергічних реакцій [4, 8]. Протеолітичні ферменти беруть участь не тільки в розщепленні білків у тканинах і травному тракті, але і мають регульовальне значення, оскільки є одним із механізмів біологічного контролю функцій органів і тканин організму [3, 5]. Зміни в діяльності нирок можуть викликати порушення процесів протеолізу та навпаки [10].

**Мета дослідження.** Вивчити вплив препаратів кверцетину на протеолітичну активність у сечі, плазмі крові та тканині нирок при одноразовому використанні препаратів за умов фізіологічної норми.

**Матеріал і методи.** Експериментальні дослідження проводилися на 21 нелінійних білих щурах масою 120-180 г. Піддослідні тварини були розподілені на такі групи: 1-ша – контроль: тваринам вводили внутрішньоочеревинно воду для ін'єкцій в об'ємі, що є еквівалентний кількості

розчину препаратів; 2-га – тварини, які одержували корвітин (водорозчинний препарат кверцетину); 3-тя – тварини, які одержували ліпофлаон (ліпосомальний препарат кверцетину).

Препарати корвітин та ліпофлаон вводили внутрішньоочеревинно в дозі 8 мг/кг у перерахунку на кверцетин [1, 6]. Вплив препаратів кверцетину на функцію нирок у тварин досліджували за умов водного навантаження організму. Тварин забивали шляхом декапітації, під легким ефірним наркозом, дотримуючись положень “Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях” (Страсбург, 1986). Забій тварин проводили на 12, 24, 48 та 96 години експерименту. Матеріалами дослідження були сеча, плазма крові, сироватка крові, гомогенат нирки. Стан протеолітичної активності визначали на основі реакції з азосполуками [2, 7]. Результати досліджень обробляли статистично за допомогою програми “Statgraphics” з використанням t-критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведені нами дослідження показали, що після

Таблиця 1

**Вплив препаратів кверцетину на протеолітичну активність у плазмі крові щурів після одноразового введення (M±m, n=7)**

Показники, що вивчалися	Контроль	Корвітин	Ліпофлаон	Корвітин	Ліпофлаон
		на 12 год		на 24 год	
Лізіс азоальбуміну, E <sub>440</sub> /(мл год)	4,03±0,21	6,06±0,71 p <sub>1</sub> <0,05	6,00±0,13 p <sub>1</sub> <0,001	6,02±0,18 p <sub>1</sub> <0,001	6,10±0,24 p <sub>1</sub> <0,001
Лізіс азоказеїну, E <sub>440</sub> /(мл год)	4,41±0,28	6,12±0,15 p <sub>1</sub> <0,001	6,15±0,14 p <sub>1</sub> <0,001	6,49±0,14 p <sub>1</sub> <0,001	6,09±0,15 p <sub>1</sub> <0,001
Лізіс азоколу, E <sub>440</sub> /(мл год)	0,15±0,03	0,57±0,13 p <sub>1</sub> <0,01	0,38±0,04 p <sub>1</sub> <0,001	0,38±0,06 p <sub>1</sub> <0,01	0,33±0,03 p <sub>1</sub> <0,01
		на 48 год		на 96 год	
Лізіс азоальбуміну, E <sub>440</sub> /(мл год)	4,03±0,21	7,16±0,16# p <sub>1</sub> <0,001	6,04±0,19 p <sub>1</sub> <0,001	6,10±0,17 p <sub>1</sub> <0,001	6,46±0,08 p <sub>1</sub> <0,001
Лізіс азоказеїну, E <sub>440</sub> /(мл год)	4,41±0,28	6,62±0,15 p <sub>1</sub> <0,001	6,38±0,15 p <sub>1</sub> <0,001	6,15±0,08 p <sub>1</sub> <0,01	6,14±0,24 p <sub>1</sub> <0,001
Лізіс азоколу, E <sub>440</sub> /(мл год)	0,15±0,03	0,36±0,04 p <sub>1</sub> <0,01	0,31±0,05 p <sub>1</sub> <0,05	0,33±0,03 p <sub>1</sub> <0,01	0,30±0,05 p <sub>1</sub> <0,05

Примітка. 1. p<sub>1</sub> – вірогідність різниць показників порівняно з контролем; 2. # – зміни статистично значущі порівняно з введенням іншого препарату кверцетину (p≤0,05)

Таблиця 2

**Вплив препаратів кверцетину на протеолітичну активність у сечі щурів  
після одноразового уведення ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )**

Показники, що вивчалися	Контроль	Корвітин	Ліпофлавон	Корвітин	Ліпофлавон
		на 12 год		на 24 год	
Лізіс азоальбуміну, $E_{440}/(\text{мл} \cdot \text{год})$	5,56±0,14	6,19±0,20 $p_1 < 0,05$	6,06±0,41	6,22±0,16 $p_1 < 0,01$	6,20±0,21 $p_1 < 0,05$
Лізіс азоказеїну, $E_{440}/(\text{мл} \cdot \text{год})$	5,61±0,19	5,91±0,27	6,18±0,14 $p_1 < 0,05$	6,17±0,14 $p_1 < 0,05$	6,22±0,17 $p_1 < 0,05$
Лізіс азоколу, $E_{440}/\text{мл} \cdot \text{год}$	0,09±0,02	0,26±0,03 $p_1 < 0,001$	0,20±0,02 $p_1 < 0,001$	0,36±0,05 $p_1 < 0,001$	0,48±0,44
		на 48 год		на 96 год	
Лізіс азоальбуміну, $E_{440}/(\text{мл} \cdot \text{год})$	5,56±0,14	6,19±0,11 $p_1 < 0,01$	6,21±0,14 $p_1 < 0,01$	6,33±0,30 $p_1 < 0,05$	5,97±0,09 $p_1 < 0,05$
Лізіс азоказеїну, $E_{440}/(\text{мл} \cdot \text{год})$	5,61±0,19	6,28±0,14 $p_1 < 0,05$	6,09±0,10 $p_1 < 0,05$	6,23±0,21 $p_1 < 0,05$	6,08±0,11 $p_1 < 0,05$
Лізіс азоколу, $E_{440}/(\text{мл} \cdot \text{год})$	0,09±0,02	0,21±0,02 $p_1 < 0,001$	0,18±0,01 $p_1 < 0,001$	0,19±0,02 $p_1 < 0,01$	0,15±0,03 $p_1 < 0,05$

Примітка. Умовні позначення такі ж, як у табл. 1

Таблиця 3

**Вплив препаратів кверцетину на протеолітичну активність тканини нирок щурів  
після одноразового уведення ( $M \pm m$ ,  $n=7$ )**

Показники, що вивчалися	Контроль	На 12 год експерименту		На 24 год експерименту	
		Корвітин	Ліпофлавон	Корвітин	Ліпофлавон
Лізіс азоальбуміну, $E_{440}/(\text{мл} \cdot \text{год})$	49,9±1,4	57,3±2,5 $p_1 < 0,05$	56,3±2,9	57,9±1,2 $p_1 < 0,01$	59,5±1,6 $p_1 < 0,01$
Лізіс азоказеїну, $E_{440}/(\text{мл} \cdot \text{год})$	51,1±1,1	63,7±0,7# $p_1 < 0,001$	57,1±0,6 $p_1 < 0,001$	63,1±2,3 $p_1 < 0,001$	59,0±1,1 $p_1 < 0,001$
Лізіс азоколу, $E_{440}/(\text{мл} \cdot \text{год})$	1,61±0,33	5,97±0,70# $p_1 < 0,001$	4,15±0,33 $p_1 < 0,001$	5,06±0,57 $p_1 < 0,001$	5,76±0,36 $p_1 < 0,001$
		на 48 год		на 96 год	
Лізіс азоальбуміну, $E_{440}/(\text{мл} \cdot \text{год})$	49,9±1,4	57,1±1,9 $p_1 < 0,01$	55,5±1,5 $p_1 < 0,05$	56,6±2,3 $p_1 < 0,05$	54,2±1,0 $p_1 < 0,05$
Лізіс азоказеїну, $E_{440}/(\text{мл} \cdot \text{год})$	51,1±1,1	62,2±2,7 $p_1 < 0,01$	57,1±0,8 $p_1 < 0,001$	57,7±1,1 $p_1 < 0,01$	55,3±1,0 $p_1 < 0,05$
Лізіс азоколу, $E_{440}/(\text{мл} \cdot \text{год})$	1,61±0,33	5,49±1,25 $p_1 < 0,05$	4,24±0,61 $p_1 < 0,01$	4,24±0,61 $p_1 < 0,01$	2,51±0,45

Примітка. Умовні позначення такі ж, як у табл. 1

застосування препаратів кверцетину спостерігалися зміни протеолітичної активності в організмі щурів. Так, при одноразовому уведенні корвітину протеолітична активність плазми крові (табл. 1) вірогідно зростала протягом всього експерименту порівняно з контролем.

Отже, інтенсивність лізису низькомолекулярних білків перевищувала контрольні показники: лізіс азоальбуміну зріс на 12 год у 1,5 раза, на 24 год – в 1,5 раза, на 48 год – в 1,8 раза, та на 96 год – в 1,5 раза. Протеолітична деструкція високомолекулярних білків, визначена за лізісом азоказеїну, збільшилась на 12 год в 1,4 раза, на 24 год – в 1,5 раза, на 48 год – в 1,9 раза, та на 96 год – в 1,4 раза. Колагенолітична активність плазми крові

за лізісом азоколу збільшувалась на 12 год у 3,8 раза, на 24 год – у 2,5 раза, на 48 год – у 2,4 раза, та на 96 год – у 2,2 раза.

При використанні ліпосомального ліпофлаво-ну, згідно з даними експерименту, показники були аналогічні. Показники розпаду азоальбуміну перевищували контрольні на 12 та 48 год в 1,5 раза, на 24 год – в 1,5 раза, та на 96 год експерименту – в 1,6 раза. Також спостерігали вірогідне підсилення лізису азоказеїну на 12 год у 1,4 раза, на 24 год – в 1,4 раза, на 48 год – у 1,5 раза, та на 96 год експерименту – в 1,4 раза. Показники розпаду азоколу під впливом препарату збільшувались порівняно з контролем: на 12 год – у 2,5 раза, на 24 год – у 2,2 раза, на 48 год більше, ніж у 2 рази, та на

96 год експерименту – у 2 рази порівняно з контролем. Під впливом препаратів змінювалась протеолітична активність і в сечі (табл. 2).

Після уведення корвітину ми спостерігали вірогідне підсилення лізису азоальбуміну на 12, 24, 48 і 96 год в 1,1 раза. Відповідно показники лізису азоказеїну зросли на 24, 48 і 96 год також в 1,1 раза. Показники розпаду азоколу під впливом препарату зросли порівняно з контролем на 12 год у 2,9 раза, на 24 год майже у 4 рази, на 48 год – у 2,3 раза, та на 96 год – у 2,1 раза. Під впливом ліпосомального кверцетину — ліпофлавану – вірогідні зміни в лізису азоальбуміну зареєстровані на 24, 48 та 96 год експерименту відповідно в 1,1 раза.

Результати вивчення протеолітичної активності в тканині нирок (табл. 3) показали також зростання показників лізису азоальбуміну (при використанні корвітину на всіх етапах даного дослідження в 1,1 раза; та при використанні ліпофлавану з 24 год в 1,1 раза відповідно). Підсилення деградації азоказеїну під впливом корвітину виявлено на 12, 24, 48 год у 1,2 раза, на 96 год – в 1,1 раза; а під впливом ліпофлавану на 24 год – у 1,2 раза, та 12, 48 і 96 год – в 1,1 раза. Відповідно інтенсифікацію розпаду азоколу виявлено під впливом корвітину на 12 год – у 3,7 раза, 24 год – у 3,1 раза, на 48 год – у 3,4 раза, та на 96 год – у 2,6 раза; а під впливом ліпофлавану на 12 год – у 2,6 раза, 24 год – у 3,6 раза та 48 год – у 2,6 раза.

Таким чином, уведення препаратів кверцетину сприяло зростанню показників протеолізу в досліджуваних тканинах, що, ймовірно, відбувалося внаслідок підвищення вмісту тканинних активаторів плазміногена. Корвітин і ліпофлаван практично однаково впливали на протеолітичну активність при їх одноразовому уведенні, однак, дія корвітину проявлялась дещо інтенсивніше в тканині нирок на 12 год експерименту порівняно з ліпофлаваном.

#### Висновок

Уведення препаратів кверцетину викликало зростання показників протеолізу в досліджених тканинах.

### ВЛИЯНИЕ КОРВИТИНА И ЛИПОФЛАВОНА НА ТКАНЕВУЮ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ В ОРГАНИЗМЕ КРЫС

*А.М. Горошко*

**Резюме.** В эксперименте на белых крысах изучено влияние препаратов кверцетина водорастворимого корвитина и липосомального липофлаванона на протеолитическую активность плазмы крови, мочи и ткани почек крыс в условиях нормы. Препараты вводили внутривентриально в дозе 8 мг/кг однократно. Доказано, что корвитин и липофлаван увеличивают тканевую протеолитическую активность у них.

**Ключевые слова:** острая почечная недостаточность, кверцетин, протеолитическая активность.

### THE IMPACT OF CORVITIN AND LIPOFLAVON ON THE TISSUE PROTEOLYTIC ACTIVITY IN RATS

*О.М. Horoshko*

**Abstract.** In an experiment on albino rats the effect of corvitin and lipoflavon on the proteolytic activity of the blood plasma, urine and the renal tissue of rats has been studied under normal conditions. Drugs were administered intraperito-

#### Література

1. Аракелян Н.Г. Профилактика та лікування гострої ниркової недостатності: пошук нових підходів / Н.Г. Аракелян, С.Ю. Штриголь // Вісн. фармації. – 2005. – № 4. – С. 52-55.
2. Балуда В.П. Физиология системы гемостаза / В.П. Балуда. – М.: Медицина, 1995. – 293 с.
3. Висоцька В.Г. Корекція мелатоніном циркадіанних порушень фібринолітичної та протеолітичної активності тканин нирок / В.Г. Висоцька В.П. Пішак, Т.І. Кметь // Бук. мед. вісник. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 62-66.
4. Веремеенко К.Н. Роль протеолиза в інвазии и метастазировании злокачественных опухолей (обзор литературы и собственных исследований) / К.Н. Веремеенко, Д.И. Заболотный, А.И. Кизим // Ж. Акад. мед. наук України. – 2002. – Т. 2. – С. 217-237.
5. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и патологии / К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.И. Кизим. – К.: Здоров'я, 1988. – 199 с.
6. 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.
7. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики / А.П. Молот. – СПб.: ФормаТ, 2006. – 208 с.
8. Орлова О.А. Динаміка протеолітичної активності в тканині нирок щурів за умов окиснювального стресу / О.А. Орлова // Укр. мед. альманах. – 2002. – Т. 5, № 5. – С. 98-99.
9. Vitronectin dictates intraglomerular fibrinolysis in immune-mediated glomerulonephritis / L. Mesnard, C. Rafat, S. Vandermersch [et al.] // FASEB J. – 2011. – Vol. 25, № 10. – P. 3543-3553.

neally in a single dose of 8 mg/kg. It has been proved that corvitin and lipoflavon increase the tissue proteolytic activity in animals.

**Key words:** acute renal failure, quercetin, proteolytic activity.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 93-96

Надійшла до редакції 27.08.2012 року

© О.М. Горшко, 2012

УДК 577.115:[616.12 + 616.36]-018:616.12-008

*Н.О. Горчакова, Р.С. Довгань, Т.С. Брюзгіна*

## ВПЛИВ БІПРОЛОЛУ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СПЕКТР ЛІПІДІВ НИРОК У ЩУРІВ ЗІ СПОНТАННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** Досліджували вплив біпрололу (біспрололу) на жирнокислотний склад ліпідів нирок у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією протягом одного і трьох місяців. Встановлено, що після трьох місяців лікування спостерігається нормалізація

жирнокислотного складу ліпідів тканин нирок при дозі біпрололу 20 мг/добу.

**Ключові слова:** жирні кислоти, ліпіди, біпролол, спонтанна артеріальна гіпертензія.

**Вступ.** Артеріальна гіпертензія (АГ) характеризується не тільки високою поширеністю у світі, але й призводить до значного погіршення якості життя хворих за рахунок тяжкості наслідків її не-ефективного лікування: інфаркту міокарда, інсульту, хронічної ниркової недостатності і захворювань периферичних артерій, що зумовлює значні медичні, соціальні та економічні проблеми [5, 6, 7].

За сучасним представленням лікування АГ повинне призводити не тільки до зниження артеріального тиску, але й до гальмування ураження органів – мішеней, запобігання розвитку ускладнень і зниженню смертності хворих [7].

Упродовж останніх років за допомогою багаточислових рандомізованих досліджень значно поглибилися розуміння фармакодинамічних і фармакокінетичних ефектів та метаболічних впливів β-адреноблокаторів [1]. Біпролол належить до нового класу β<sub>1</sub>-кардіоселективних адреноблокаторів, біодоступність становить 80-90%, за рекомендацією Європейської та Української асоціації кардіологів, біпролол хворим на артеріальну гіпертензію призначається один раз на добу [8, 9].

Для нормального функціонування біологічних мембран організму важливим є не тільки наявність жирних кислот (ЖК), серед яких розрізняють насичені (НЖК) та ненасичені (ННЖК) форми, а їх співвідношення. Шляхи метаболізму незамінних для організму речовин багатовекторні, тому і порушення обмінних процесів, які виникають у відповідь на їх перерозподіл, у різних структурах мають свої особливості [4].

Зміни в органах-мішенях при застосуванні антигіпертензивного препарату біпрололу в щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією вивчено

недостатньо. У плані продовження досліджень фармакології серцево-судинних лікарських засобів на кафедрі фармакології та клінічної фармакології продовжуються дослідження впливу антигіпертензивних лікарських засобів на рівень артеріального тиску в щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією при тривалому застосуванні [3].

**Мета дослідження.** Вивчити зміни жирнокислотного спектра ліпідів нирок у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ) до і після застосування біпрололу методом газорідної хроматографії.

**Матеріал і методи.** Досліди проведені на 36 щурах і з них 27 щурів зі САГ лінії НІСАГ масою 200 – 300 г та 9 нормотензивних, які утримувались у віварії НМУ ім. О.О. Богомольця. Тварин розподілили на чотири групи: 1-а група – 9 нормотензивних щурів, 2-а група – 9 щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією (САГ), 3-я група – 9 щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, яким вводили біпролол (20 мг/кг) протягом одного місяця. 4-а група – 9 щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, яким вводили біпролол (20 мг/кг) протягом трьох місяців. Тварин декапітували під хлоридно-уретановим наркозом. Тканини нирок гомогенізували у фізіологічному розчині, підготовку біологічного матеріалу і газохроматографічний аналіз ліпідів тканин нирок проводили за методикою [2].

У спектрі ЖК ліпідів ідентифіковано 9 найбільш інформативних ЖК: С 14:0 міристинову, С 16:0 пальмітинову, С 17:0 маргарінову, С 18:0 стеаринову – насичені, С 16:1 пальмітоолеїнову, С 18:1 олеїнову, С 18:2 лінолеву, С 18:3 ліноленову, С 20:4 арахідонову – ненасичені.