

УДК 615.61-008-64+615.22-019

*О.М.Горошко, М.Н.Гарас***ВПЛИВ АНТИОКСИДАНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КОРВІТИНУ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ**Кафедра фармакології (зав. – проф. І.І.Заморський)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. В експерименті на білих щурах вивчено вплив антиоксидантних властивостей корвітину на перебіг гострої ниркової недостатності, викликану внутрішньом'язовим введенням 50% розчину гліцерину. Корвітин вводили одноразово внутрішньоочеревинно в дозі 8 мг/кг через 40 хв після введення гліцерину. Дове-

дено, що корвітин володіє комплексними нефропротекторними властивостями за рахунок активації антиоксидантної системи.

Ключові слова: гостра ниркова недостатність, пероксидне окиснення ліпідів, корвітин.

Вступ. Останнім часом суттєво зросла захворюваність на гостру ниркову недостатність (ГНН) [7]. Активація процесів ліпопероксидації та пригнічення активності системи антиоксидантного захисту в сироватці крові та тканинах нирок вважається однією із загальних патогенетичних ланок багатьох запальних захворювань, зокрема уражень нирок. Крім того, важливою патогенетичною ланкою є посилення активності процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у тканинах органа, котрий безпосередньо зазнає запальної реакції. Зазначене повністю відповідає патогенетичним механізмам ГНН [3]. Враховуючи важливість нормального морфофункціонального стану структурних елементів ниркового фільтру для підтримання адекватності процесів фільтрації в нирках, можна передбачати, що антиоксиданти, які запобігають зруйнуванню клітинних мембран вільними радикалами, у системі доказової медицини, розглядаються як перспективні засоби фармакологічної корекції ГНН [1,4].

Відомо, що оригінальний вітчизняний препарат кверцетин володіє антиоксидантними властивостями, які й визначають можливість його використання для корекції ГНН [2].

Непоширене застосування препарату кверцетину зумовлено низькою біодоступністю та неможливістю його парентерального введення. Створення водорозчинного корвітину знівелювало вказані труднощі.

Мета дослідження. З'ясувати особливості антиоксидантного профілю препарату кверцетину за умов експериментальної ГНН.

Матеріал і методи. Досліди проводились на 42 нелінійних білих щурах (масою 120-180 г), які мали вільний доступ до їжі (зерно пшениці) і відстояної водогінної води. Тварин розподіляли на 3 групи (n=7): першу склали інтактні тварини, тваринам другої групи вводили 50% розчин гліцерину ("гліцеролова" модель ГНН), третій групі вводили корвітин одноразово через 40 хв після моделювання ГНН внутрішньоочеревинно в дозі 8 мг/кг. ГНН моделювали внутрішньом'язовим введенням 50% розчину гліцерину в дозі 8мг/кг [8].

Тварин забивали шляхом декапітації під легким ефірним наркозом, дотримуючись положення «Європейської конвенції по захисту хребетних

тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986). Забій тварин проводили на 12, 24, 48-й та 96-й годинах експерименту.

Визначення процесів активності вільнорадикального окиснення та функціональний стан антиоксидантної системи оцінювали за вмістом малонового альдегіду (МА) в крові та гомогенаті нирок, вмістом дієнових кон'югатів, активністю каталази, активністю глутатіонпероксидази, вмістом SH-груп у гомогенаті нирок [5], церулоплазміну в плазмі крові. Визначали ступінь окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у тканинах нирок [6].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми "Statgraphics" із використанням t- критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Стан процесів пероксидного окиснення ліпідів при експериментальній ГНН характеризувався збільшенням МА в плазмі крові і в тканинах нирок та дієнових кон'югатів у тканинах нирок. Вже на 12-й годині вміст МА збільшився в 1,68 раза в плазмі та в 1,38 раза в гомогенаті (таблиця). Вміст дієнових кон'югатів залишався вірогідно високим упродовж всього експерименту. Також відмічається вірогідне зменшення SH-груп у тканинах нирок протягом всього експерименту: на 12-й годині у 2,18 раза, на 24-й годині в 1,55 раза, на 48-й годині в 1,18 раза та на 96-й годині в 1,28 раза. (рис. 2). Збільшення вмісту церулоплазміну (ЦП) відмічалось протягом експерименту, що найбільш вірогідно на 48-й годині в 1,74 раза та на 96-й годині у 2,05 раза (рис.1).

Активність каталази збільшувалась як у плазмі, так і в тканинах нирок порівняно з інтактними тваринами (таблиця). Зменшилась активність глутатіонпероксидази впродовж експерименту. Продукти окисної модифікації білків (ОМБ) вірогідно зростали в тканинах нирок протягом усього експерименту порівняно з лікованими тваринами.

Таким чином, при даній моделі ГНН відмічався окисний стрес, який характеризувався накопиченням продуктів ПОЛ у крові і тканинах нирок та пригніченням антиоксидантної системи.

Застосування кверцетину значно полегшувало перебіг ГНН за рахунок активації антиоксида-

Таблиця

Вплив одноразового уведення корвітину на пероксидне окиснення білків та антиоксидантну систему

Показники	Контроль	ГНН	ГНН + корвітин	ГНН	ГНН + корвітин	ГНН	ГНН + корвітин	ГНН	ГНН + корвітин
		На 12 -й год експерименту		На 24 -й год експерименту		На 48 -й год експерименту		На 96-й год експерименту	
Вміст МА у плазмі крові, мкмоль/л	21,94± 2,065	36,81± 2,878 p ₁ <0,01	26,44± 1,807 p ₂ <0,01	29,18± 3,565	15,68± 2,046 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01	24,28± 1,426	22,11± 0,923	22,44± 2,297	15,55± 1,147 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Вміст МА у тканинах нирок, мкмоль/г	0,42± 0,045	0,58± 0,054 p ₁ <0,05	0,56± 0,017 p ₁ <0,05	0,63± 0,036 p ₁ <0,01	0,57± 0,031 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	0,47± 0,041	0,44± 0,029	0,69± 0,051 p ₁ <0,01	0,61± 0,038 p ₁ <0,01
Активність каталази в плазмі крові, мкмоль/хв/г	15,16± 0,690	19,16± 2,395	16,45± 0,472	18,18± 2,024	16,46± 0,397	21,91± 0,935 p ₁ <0,001	23,81± 1,089 p ₁ <0,001	25,16± 1,628 p ₁ <0,001	24,37± 1,173 p ₁ <0,001
Активність каталази в тканинах нирок, (мкмоль/хв/мг)	29,52± 2,300	30,78± 6,885	84,41± 4,582 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	37,65± 10,467	79,57± 4,150 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	34,85± 6,986	40,56± 3,738 p ₁ <0,05	28,19± 2,538	32,13± 6,110
Вміст ОМБ370нм у тканинах нирок, (ммоль/г)	0,03± 0,0113	0,09± 0,006 p ₁ <0,005	0,09± 0,003 p ₁ <0,001	0,09± 0,011 p ₁ <0,005	0,09± 0,006 p ₁ <0,001	0,14± 0,016 p ₁ <0,001	0,18± 0,008 p ₁ <0,001	0,12± 0,004 p ₁ <0,001	0,13± 0,0021 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
Вміст ОМБ430нм у тканинах нирок, (ммоль/г)	0,01± 0,006	0,08± 0,003 p ₁ <0,001	0,11± 0,006 p ₁ <0,001 p ₂ <0,005	0,07± 0,012 p ₁ <0,005	0,08± 0,012 p ₁ <0,005	0,09± 0,004 p ₁ <0,001	0,09± 0,005 p ₁ <0,001	0,09± 0,004 p ₁ <0,001	0,11± 0,006 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05
Активність глутатіонпероксидази (мкмоль/мг білка)	0,27± 0,0273	0,17± 0,032 p ₁ <0,05	0,26± 0,007 p ₂ <0,05	0,21± 0,016	0,28± 0,009 p ₂ <0,02	0,16± 0,016 p ₁ <0,02	0,27± 0,005 p ₂ <0,001	0,18± 0,011 p ₁ <0,02	0,25± 0,012 p ₂ <0,005
Вміст дієнових кон'югатів (нмоль/мг)	0,63± 0,015	0,74± 0,032 p ₁ <0,05	0,60± 0,017 p ₂ <0,01	0,82± 0,033 p ₁ <0,005	0,67± 0,045 p ₂ <0,05	0,88± 0,040 p ₁ <0,005	0,70± 0,054 p ₂ <0,05	0,78± 0,036 p ₁ <0,02	0,65± 0,050 p ₂ <0,005

Примітка. p₁ – показник вірогідності різниць щодо даних у контролю; p₂ – показник вірогідності різниць щодо даних за ГНН на відповідний термін експерименту; МА - вміст малонового альдегіду; ОМБ – продукти окиснювальної модифікації білків

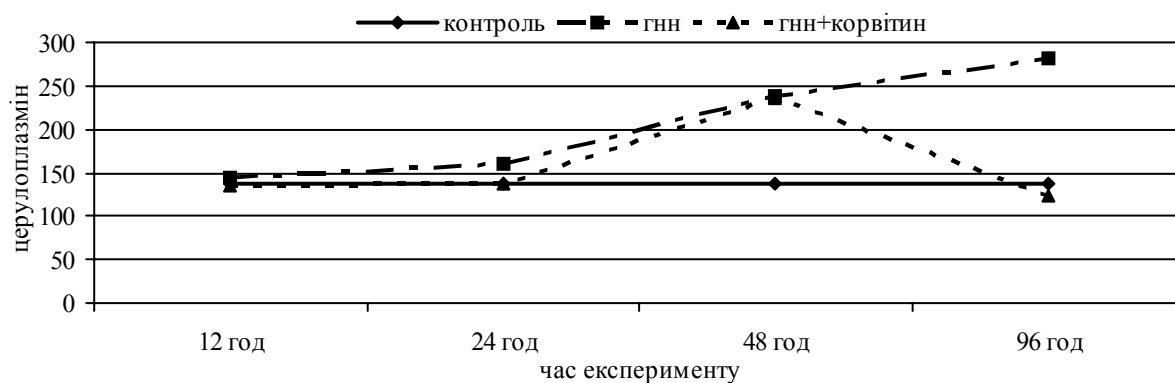


Рис. 1. Стан процесів пероксидного окиснення ліпідів при експериментальній гострій нирковій недостатності. Вміст церулоплазмину (г/л)

нтної системи. Так, при використанні водорозчинного корвітину зменшується вміст МА як у крові, так і в тканинах нирок порівняно з ГНН (таблиця), відновлюється вміст SH-груп порівняно з контролем на 12-й годині у 2,18 раза, на 24-й годині у 2,86 раза, на 48-й годині у 2,15 раза та на 96-й годині експерименту в 2,23 раза (рис. 2).

Активність каталази в плазмі крові вірогідно не змінилася, у тканинах нирок зросла на 12-й годині у 2,74 раза порівняно з показниками нелікованих тварин. Однак активність ЦП, однією з функцій якого є зв'язування пулу металів змінної валентності для зменшення можливості їх участі у вільнорадикальних реакціях, порівняно з ГНН була

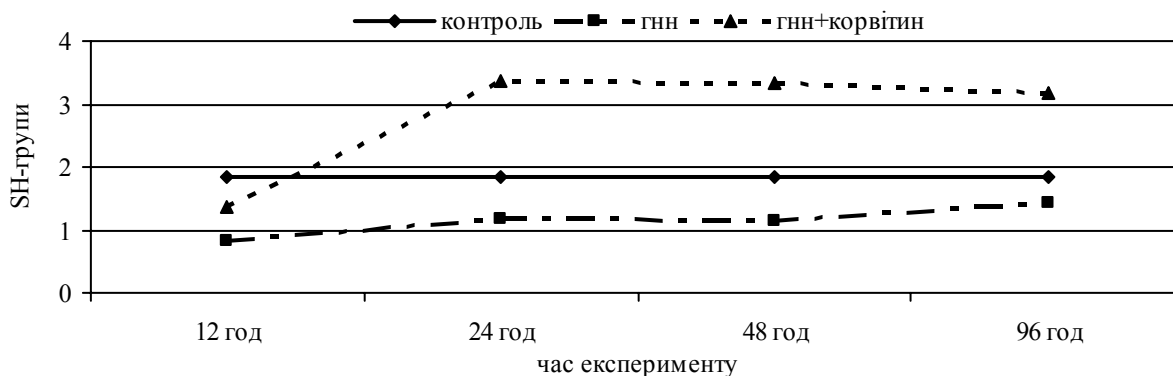


Рис. 2. Стан процесів перекисного окиснення ліпідів при експериментальній гострій нирковій недостатності. Вміст SH – груп у тканинах нирок (ммоль/кг)

вірогідно знижена на 48-й годині в 1,01 раза та на 96-й годині експерименту у 2,3 раза (рис. 2). Активність глутатіонпероксидази зростала протягом усього експерименту порівняно з нелікованими тваринами.

Одержані нами результати вказують на перспективність включення в комплексну терапію ГНН швидкодіючого водорозчинного антиоксиданту, що призводить до активації неферментної системи антиоксидантного захисту.

Висновки

1. При експериментальній ГНН, викликаній гліцероловою моделлю, відмічається активація процесів ліпопероксидації як у крові, так і в тканинах нирок.

2. Реакція антиоксидантної системи супроводжується вірогідним зниженням рівня ЦП у плазмі крові та зменшенням вмісту SH-груп та МА. При цьому активність каталази вірогідно не змінилася.

3. Корвітин, як антиоксидант, має позитивний вплив на перебіг експериментальної ГНН за рахунок активації антиоксидантної системи.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується вивчення впливу кверцетину на перебіг гострої ниркової недостатності при його повторному уведенні.

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНЫХ СВОЙСТВ КОРВИТИНА НА РАЗВИТИЕ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

А.М.Горошко, Н.Н.Гарас

Резюме. В экспериментах на белых крысах изучено влияния антиоксидантных свойств корвитина на функции почек в условиях острой почечной недостаточности, смоделированную с помощью 50% раствора глицерола, введенного внутримышечно. Корвитин вводили крысам внутрибрюшинно в дозе 8 мг/кг через 40 минут после введения глицерола. Установлено, что корвитин имеет комплексные нефропротекторные способности за счет активации антиоксидантной системы.

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, перекисное окисление липидов, корвитин.

Література

1. Аракелян Н.Г., Штриголь С.Ю. Профилактика та лікування гострої ниркової недостатності: пошук нових підходів // Вісн. фармації. - 2005. - №4(44). - С.52-55.
2. Вигівська О.А., Загородний М.І., Горчакова Н.О., Чекман І.С. Клініко-фармакологічні властивості флавоноїду кверцетину // Ліки. - 2004. - №1-2. - С.8-13.
3. Власова С.Н., Мабушна Е.И., Переслечина И.А. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей // Лаб. дело.-1990.- № 8.-С.19-21.
4. Доказательная медицина. Ежегодный справочник. Часть 1 / Под общей ред. С.Е.Башинского.- М.: Медиа Сфера, 2005.- 468с.
5. Мещишен І.Ф., Григор'єва Н.П. Метод кількісного визначення HS-груп у крові // Бук. мед. вісник. - 2002. - Т.6, №2. - С.190-192.
6. Мещишен І.Ф. Метод визначення окисномодифікованих білків плазми (сироватки) крові // Бук. мед. вісник. - 1998. - Т.2, №1. - С.156-158.
7. Новикова Р.И., Шраменко Е.К. Острая почечная недостаточность // Нефрология.- 2003.- № 4.- С. 16-23.
8. Chander V., Singh D., Chopra K. Reversal of Experimental Myoglobinuria Acute Renal Failure in Rats by Quercetin a Bioflavonoid // Pharmacology. - 2004. - Vol. 73, №1.- P.49-56.

THE EFFECT OF ANTIOXIDANT PROPERTIES OF QUERCETIN-CORVITIN
ON THE COURSE OF ACUTE EXPERIMENTAL RENAL INSUFFICIENCY

O.M.Goroshko, M.N.Haras

Abstract. The effect of the antioxidant properties of corvitin on the course of acute renal failure caused by on intramuscular injection of 50% glycerin solution was studied in an experiment on albino rats. Corvitin was injected intraperitoneally in a single dose of 8 mg/kg in 40 minutes after glycerin administration. Corvitin has been proved to possess complex nephroprotective properties at the expense of antioxidant system activation.

Key words: acute renal insufficiency, lipid peroxidation, corvitin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. В.Ф.Мислицький

Buk. Med. Herald. – 2007. – Vol.11, №3.- P.119-122

Надійшла до редакції 4.06.2007 року

УДК 616-099:546.175-053-07

О.П.Коротун, Л.І.Власик

ВІКОВІ АСПЕКТИ ГІГІЄНИЧНОЇ ОЦІНКИ БІОМАРКЕРІВ ЕФЕКТУ
ТА СХИЛЬНОСТІ ДО НІТРАТНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Кафедра гігієни та екології (зав. – проф. Л.І.Власик)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці,
ДП НДІ медико-екологічних проблем, м. Чернівці

Резюме. В експерименті на нелінійних білих щурах молодого та статевозрілого віку з різним типом метаболізму вивчалися особливості нітратної інтоксикації на рівні порогових доз. Показано, що тварини молодого віку є більш схильними до впливу нітрату натрію. „Швидкий” тип метаболізму є біомаркером

схильності до розвитку метгемоглобінемії незалежно від віку. Для „повільних” метаболізаторів додатковим маркером нітратної інтоксикації може слугувати концентрація середніх молекул у крові.

Ключові слова: нітратна інтоксикація, тип метаболізму, вікова чутливість, біомаркер схильності.

Вступ. Нітрати вже тривалий час є одними з пріоритетних поллютантів території України [3,12]. Вивченню і нормуванню токсичної дії цих сполук присвячено багато наукових праць. Однак сучасне регламентування нітратів не завжди враховує схильність найбільш вразливих верств населення, так званих „груп ризику”. Особливо це стосується дітей та підлітків, адже відомо, що зростаючий організм є вразливішим до дії багатьох токсикантів, зокрема нітратів [10]. Важливе значення для визначення груп ризику за схильністю до токсичної дії хімічних речовин, з якими контактує людина, має генетично детермінований поліморфізм активності детоксикаційних систем організму. Так, відомо, що статевозрілі тварини зі „швидким” типом ацетилювання є більш схильними до комбінованої підгострої нітратно-кадмієвої інтоксикації [5], „швидкий” тип ацетилювання є біомаркером схильності до розвитку пневмоконіозу у зварювальників [7] тощо.

Мета дослідження. Провести гігієнічну оцінку біомаркерів ефекту та схильності до нітратної інтоксикації на рівні порогових доз у віковому аспекті.

Матеріал і методи. Досліди проводили на аутбредних щурах-самцях двох вікових груп: 36 молодих (віком 1,5 міс.) та 24 статевозрілих (віком 6 міс.), яких утримували за стандартних умов віварію відповідно до загальноприйнятих в експериментальній практиці методик, з дотриманням ви-

мог біоетики, відповідно до положень Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з дослідницькими та іншими цілями (Страсбург, 1986). Всі тварини отримували гранульований корм для лабораторних гризунів виробництва АТЗТ „Фенікс” (Україна) та водогінну воду без обмежень. Вміст нітратів у кормах та воді не перевищував їх гранично допустимої концентрації (ГДК).

Тип метаболізму тварин визначали за допомогою амідопіринового тесту [1]. Тваринам внутрішньоочередово вводили амідопірин у дозі 20 мг/кг маси тіла. На основі відсотка виведеного із сечею метаболіту N-ацетил-4-аміноантипірину виділено тварин з „швидким” та „повільним” типом метаболізму.

Серед статевозрілих тварин з „швидким”, та „повільним” типом метаболізму виділено контрольні та дослідні групи, чисельністю не менше 6 тварин. Дослідним тваринам щоденно внутрішньошлунково вводили нітрат натрію у вигляді водного розчину в дозі 20 мг/кг за нітрат-іоном, що, за даними літератури [12], відповідає пороговій дозі (lim_{ch}). Інтактні тварини отримували водогінну воду у відповідних кількостях.

На 28-й день тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під легким ефірним наркозом.

У крові тварин визначали концентрацію метгемоглобіну (за Л.Є.Горном), а також показники прооксидантно-антиоксидантної рівноваги: рі-