

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 уведенням 50% розчину гліцерину. Корвітин вводили одноразово внутрішньоочеревинно в дозі 8 мг/кг через 40 хв після уведення 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 уведення. 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 складали 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 уведенням 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], церулоплазмину 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 церулоплазмину (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-

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.  $p_1$  – показник вірогідності різниць щодо даних у контролю;  $p_2$  – показник вірогідності різниць щодо даних за ГНН на відповідний термін експерименту; МА - вміст малонового альдегіду; ОМБ – продукти окиснювальної модифікації білків

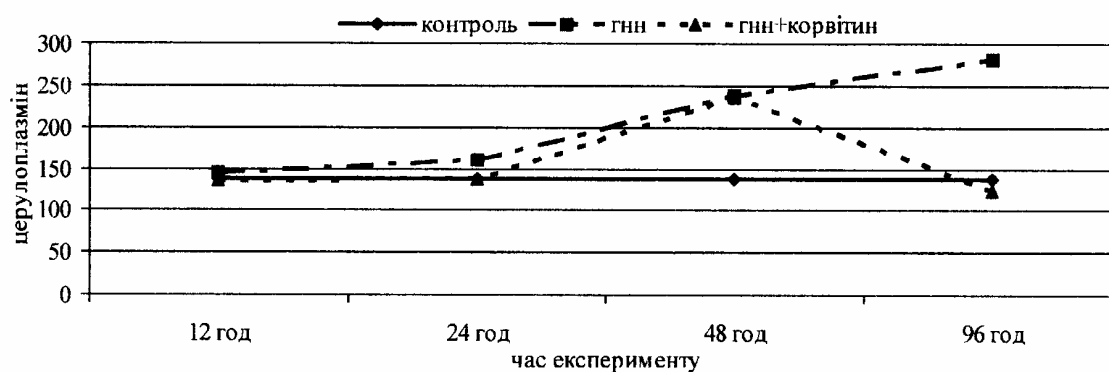


Рис. 1. Стан процесів пероксидного окиснення ліпідів при експериментальній гострій нирковій недостатності. Вміст церулоплазміну (г/л)

тної 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

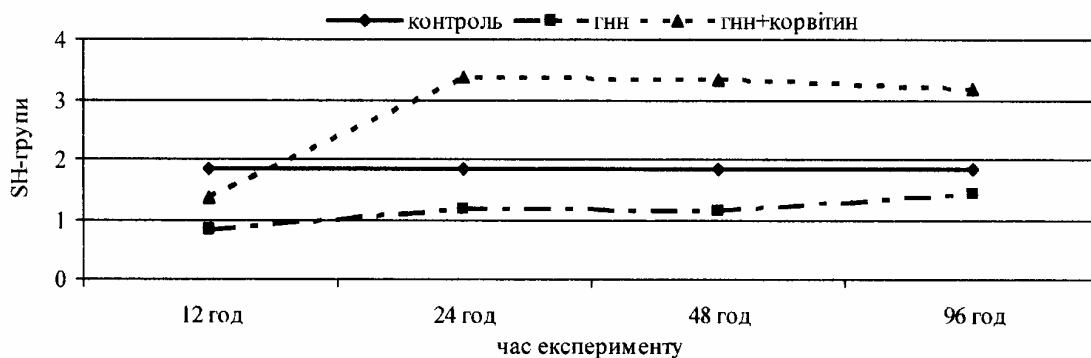


Рис. 2. Стан процесів пероксидного окиснення ліпідів при експериментальній гострій нирковій недостатності. Вміст SH – груп у тканинах нирок (ммоль/кг)

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 швидкодійного водорозчинного антиоксиданту, що призводить до активації неферментної системи антиоксидантного захисту.

#### Висновки

1. При експериментальній ГНН, викликаний 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 введенні.

#### 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. Активність глутатіонзависимих 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. Мешишен І.Ф., Григор'єва Н.П. Метод кількісного визначення HS-груп у крові // Бук. мед. вісник. - 2002. - Т.6, №2. - С.190-192.
6. Мешишен 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.

## 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 внутривентриально 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.

**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.

Рецензент – проф. В.Ф.Мислицький

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

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

Надійшла до редакції 4.06.2007 року