

УДК 616.61:616.34

РЕНОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ КВЕРТУЛИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИММУНОДЕФИЦИТЕ У КРЫС

Левицкий А.П.¹, Пустовойт И.П.², Макаренко О.А.¹, Хромагина Л.Н.¹

¹ ГУ «Институт стоматологии НАМН» (г. Одесса)

² КУ «Одесская областная клиническая больница»

e-mail: flavan@mail.ru

При экспериментальном иммунодефиците, вызываемом с помощью циклофосфана, наблюдается развитие в почках крыс дисбиоза и воспаления. Пероральное введение Квертулина (кверцетин + инулин + цитрат кальция) оказывает ренопротекторный эффект, начиная с дозы 175–250 мг/кг.

Ключевые слова: почки, иммунодефицит, дисбиоз, воспаление, Квертулин, ренопротектор.

Введение

Нами ранее было показано, что при иммунодефиците (ИД) наблюдаются изменения биохимических показателей почки, свидетельствующие о развитии дисбиоза и воспаления [1].

Одним из наиболее эффективных антидисбиотических и противовоспалительных средств является недавно предложенный нами комплексный препарат Квертулин, содержащий биофлавоноид кверцетин (ангиопротектор, витамин Р), пребиотик инулин и цитрат кальция [2] и который оказался весьма эффективным при экспериментальной терапии сахарного диабета 2 типа, токсического гепатита и иммунодефицита.

Целью

настоящего исследования стало изучение ренопротекторного действия Квертулина при экспериментальном ИД у крыс.

Материалы и методы исследования

В работе были использованы: препарат «Квертулин» производства НПА «Одесская биотехнология» (Украина), цитостатик циклофосфана (производство ОАО «Киевмедпрепарат» (Украина), ацетоновый порошок культуры *M. lysodeikticus* производства РФ, КМЦ-натриевая соль производства РФ (для пищевых целей). Остальные реактивы квалификации х.ч. или ч.д.а. отечественного или импортного производства.

Эксперименты были проведены на

48 белых крысах линии Вистар (самцы, 10-12 месяцев) в двух сериях опытов: 1-ая (18 крыс, 3 группы – норма, ИД 14 дней, ИД 14 дней + Квертулин 175 мг/кг с кормом в течение 13 дней) и 2-ая серия (30 крыс, 5 групп – норма, ИД 14 дней, ИД 14 дней + 125, 250 и 375 мг/кг Квертулина соответственно в течение

Таблица 1

Влияние Квертулина на биохимические показатели почек крыс с иммунодефицитом (14 дней) – I серия (n = 6 во всех группах)

Показатели	Норма	Имунодефицит	
		без лечения	Квертулин 175 мг/кг
МДА, ммоль/кг	37,4 ± 3,6	42,1 ± 2,1 p > 0,1	39,1 ± 3,3 p > 0,3 p ₁ > 0,3
Эластаза, мк-кат/кг	481 ± 20	606 ± 40 p < 0,05	578 ± 30 p < 0,05 p ₁ > 0,3
Уреаза, мк-кат/кг	0,025 ± 0,010	0,181 ± 0,065 p < 0,05	0,074 ± 0,036 p > 0,05 p ₁ > 0,05
Каталаза, мкат/кг	6,39 ± 0,06	6,28 ± 0,08 p > 0,3	6,40 ± 0,09 p > 0,9 p ₁ > 0,4
Лизоцим, ед/л	3,40 ± 0,49	2,26 ± 0,31 p < 0,05	2,35 ± 0,25 p < 0,05 p ₁ > 0,6

Примечание: p – по сравнению с гр. «норма»; p₁ – по сравнению с гр. «без лечения»

Таблица 2 метода [5].

Влияние разных доз Квертулина на биохимические показатели почек крыс с иммунодефицитом (14 дней) – II серия (n = 6 во всех группах)

Показатели	Норма	Иммунодефицит			
		без лечения	Квертулин, мг/кг		
			125	250	375
МДА, ммоль/кг	46,0 ± 3,8	56,6 ± 3,6 <i>p</i> > 0,05	54,5 ± 2,3 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> ₁ > 0,5	53,2 ± 3,6 <i>p</i> > 0,2 <i>p</i> ₁ > 0,6	51,0 ± 1,7 <i>p</i> > 0,1 <i>p</i> ₁ > 0,05
Эластаза, мк-кат/кг	395 ± 13	430 ± 9 <i>p</i> < 0,05	421 ± 10 <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> ₁ > 0,3	400 ± 7 <i>p</i> > 0,3 <i>p</i> ₁ < 0,05	394 ± 16 <i>p</i> > 0,9 <i>p</i> ₁ < 0,05
Каталаза, мкат/кг	6,98 ± 0,07	6,85 ± 0,19 <i>p</i> > 0,3	6,85 ± 0,12 <i>p</i> > 0,3 <i>p</i> ₁ = 1,0	6,96 ± 0,05 <i>p</i> > 0,7 <i>p</i> ₁ > 0,3	6,90 ± 0,05 <i>p</i> > 0,3 <i>p</i> ₁ > 0,5
Лизоцим, ед/л	5180 ± 370	1530 ± 340 <i>p</i> < 0,01	1610 ± 230 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ > 0,8	2150 ± 140 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ > 0,05	2960 ± 110 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,05

Примечание: *p* и *p*₁ – см. табл. 1.

ние 13 дней).

Иммунодефицит воспроизводили с помощью внутрибрюшинного введения циклофосфана в дозе 45 мг/кг дважды с интервалом 2 дня.

Эвтаназию животных осуществляли на 14-й день опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг). Извлекали почки и в гомогенате последних (20 мг/мл 0,05 М трис-НСI буфера рН 7,5) определяли следующие биохимические показатели: содержание малонового диальдегида (МДА), отражающего уровень перекисного окисления липидов и являющегося одним из биохимических маркеров воспаления, используя реакцию с тиобарбитуровой кислотой [3], активность эластазы (маркер воспаления), уреазы (показатель микробного обсеменения) [4], каталазы (антиоксидантный фермент) [3] и лизоцима (показатель неспецифического иммунитета) с помощью бактериолитического

По соотношению активности каталазы и концентрации МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [3], а по соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима – степень дисбиоза по Левицкому [6].

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены результаты исследований в I серии опытов при использовании одной дозировки Квертулина на 175 мг/кг в течение 13 дней. Как вид-

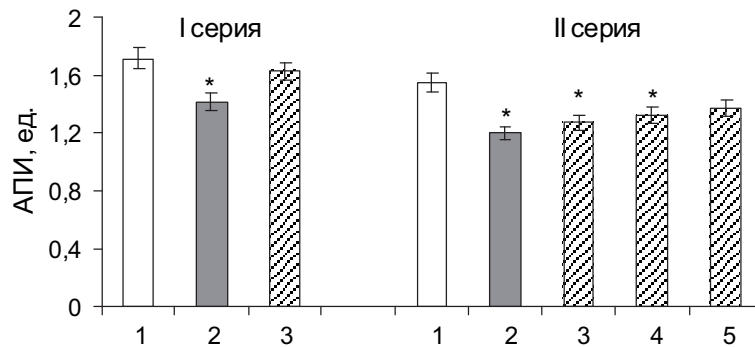


Рис. 1. Влияние Квертулина на антиоксидантно-прооксидантный индекс почек крыс с ИД (I серия: 1 – норма, 2 – ИД, 3 – ИД + Квертулин 175 мг/кг. II серия: 1 – норма, 2 – ИД, 3, 4, 5 – ИД + Квертулин в дозе 125, 250 и 375 мг/кг соответственно)

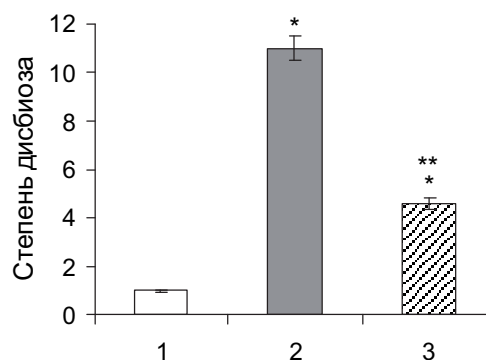


Рис. 2. Влияние Квертулина на степень дисбиоза в почках крыс с ИД (I серия: 1 – норма, 2 – ИД, 3 – ИД + Квертулин 175 мг/кг) * – *p* < 0,05 по отношению к гр. 1; ** – *p* < 0,05 по отношению к гр. 2

но из этих данных, при ИД повышается уровень обоих маркеров воспаления – МДА и эластазы, однако достоверно лишь эластазы. Значительно (более, чем в 7 раз) увеличивается активность уреазы, свидетельствующая о росте микробной обсемененности почек при ИД. Однако активность лизоцима (показателя неспецифического иммунитета) при ИД достоверно снижается. Прием Квертулина несколько снижает уровень маркеров воспаления (однако $p > 0,3$) и активность уреазы ($p > 0,05$) и почти не влияет на активность лизоцима. Активность каталазы почек крыс не изменилась ни при ИД, ни при использовании Квертулина.

Столь незначительное влияние Квертулина на биохимические показатели почек при ИД, возможно, объясняется низкой дозировкой препарата. Поэтому во второй серии опытов была изучена зависимость «доза–эффект», которая подтвердила это предположение.

Результаты II серии опытов представлены в табл. 2, из которой следует, что при ИД действительно резко снижается активность лизоцима (более, чем в 3 раза) и растет уровень маркеров воспаления – МДА и эластазы. Применение Квертулина в дозах 125–250–375 мг/кг показало, что достоверное снижение уровня маркеров начинается с дозы 250 мг/кг, а достоверное увеличение активности лизоцима с дозы Квертулина в 375 мг/кг. Это подтверждается и результатами определения индекса АПИ (рис. 1).

ИД резко увеличивает степень дисбиоза в почках (почти в 11 раз!) (рис. 2). Квертулин даже в низкой дозе (175 мг/кг) значительно снижает степень дисбиоза (в 2,7 раза) как за счет снижения активности уреазы, так и за счет роста уровня лизоцима.

Таким образом, проведенные нами исследования показали развитие дисбиоза и воспаления в почках при ИД и установили возможность их профилактики и лечения с помощью комплексного препарата Квертулин. Последний к своим

гепатопротекторным и ангиопротекторным свойствам может присоединить и ренопротекторное действие. Расчеты показывают, что для человека достаточно будет 5-6 г Квертулина в сутки, чтобы обеспечить надежную протекцию почки от патогенного действия иммунодефицита.

Выводы

1. Моделирование иммунодефицита вызывает развитие в почках крыс дисбиоза и воспаления.
2. Пероральное введение Квертулина оказывает ренопротекторный эффект при дозах более 175 мг/кг.

Литература

1. Пустовойт И.П. Активность лизоцима и эластазы в тканях почек крыс с иммунодефицитом / И.П. Пустовойт, А.П. Левицкий, О.Э. Кнава // Вісник морської медицини. – 2013. – № 4 (61).
2. Квертулин: витамин Р, пребиотик, гепатопротектор / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.] - Одесса: КП ОМД, 2012. - 20 с.
3. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости (метод. рекомендации) / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.] - Одесса, 2010. - 16 с.
4. Левицкий А.П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: метод. рекомендации / А.П. Левицкий, А.В. Стефанов- К.: ГФЦ, 2002. – 15 с.
5. Левицкий А.П. Лизоцим вместо антибиотиков / А.П. Левицкий – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.
6. Деклараційний патент на корисну модель № 43140, МПК (2009) G01N 33/48 Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А. П., Деньга О. В., Селіванська І. О. [та ін.] – № u200815092; заявл. 26.12.2008; опубл. 10.08.2009. Бюл. № 15.

References

1. Pustovojt I. P. Lysozyme and elastase activity in kidney tissues of rats with immune deficiency / I. P. Pustovojt, A. P. Levickij, O. Je. Knava // Visnyk mors'koi' medycyny. – 2013. – № 4 (61). [In Russian]
2. Kvertulin: Vitamin P, prebiotic, hepatoprotector / A. P. Levickyj, O. A. Makarenko, Y. A. Selyvanskaja [et al.]. –

- Odessa: KP OMD, 2012. – 20 p. [In Russian]
3. Biochemical markers of inflammation of the oral cavity tissues (methodic recommendations) / A. P. Levickij, O. V. Den'ga, O. A. Makarenko [et al.] . - Odessa, 2010. - 16 p. [In Russian]
 4. Levickij A. P. Methods for determining of elastase activity and its inhibitors: methodic recommendations / A. P. Levickij, A. V. Stefanov. – Kyiv: GFC, 2002. – 15 p. [In Russian]
 5. Levickij A. P. Lysozyme instead of antibiotics / A. P. Levickij– Odessa: KP OGT, 2005. – 74 p. [In Russian]
 6. Declarative patent for useful model № 43140, MPK (2009) G01N 33/48 Method of assessing the degree of dysbiosis (dysbiosis) of organs and tissues / A. P. Levyc'kyj, O. V. Djen'ga, I. O. Selivans'ka [et al.]. – № u200815092; stated 26.12.2008, published 10.08.2009. Bull. Number 15. [In Ukrainian]

Резюме

РЕНОПРОТЕКТОРНА ДІЯ КВЕРТУЛІНУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ У ЩУРІВ

Левицький А.П., Пустовойт І.П., Макаренко О.А., Хромагіна Л.М.

За умов експериментального імунодефіциту, що викликали за допомогою циклофосфану, спостерігали розвиток в

нирках щурів дисбіозу та запалення. Пероральне введення Квертуліну (кверцетин + інулін + цитрат кальцію) здійснює ренопротекторний ефект, починаючи з дози 175–250 мг/кг.

Ключові слова: нирки, імунодефіцит, дисбіоз, запалення, Квертулін, ренопротектор.

Summary

THE RHOENIPROTECTIVE EFFECT OF QUERTULIN AT THE EXPERIMENTAL IMMUNODEFICIENCY IN RATS

Levitsky A.P., Pustovoyt I.P., Makarenko O.A., Khromagina L.N.

At the experimental immunodeficiency, caused by cyclophosphan, the development of dysbiosis and inflammation is observed in kidneys of rats. Oral introduction of Quertulin (quercethin + inulin + calcium citrate) have rhoeniprotective effect, starting with the dose of 175-250 mg/kg.

Key words: kidneys, immunodeficiency, dysbiosis, inflammation, Quertulin, rhoeniprotector.

Впервые поступила в редакцию 07.10.2013 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 615.281.221.1+546.766]-06:616-008.6-092.9

ЕНДОГЕННА ІНТОКСИКАЦІЯ В ОРГАНІЗМІ ТВАРИН ЗА УМОВ ПОЄДНАНОГО ВПЛИВУ ІЗОНІАЗИДУ, РИФАМПІЦИНУ ТА СПОЛУК ШЕСТИВАЛЕНТНОГО ХРОМУ

Бурмас Н.І., Фіра Л.С., Лихацький П.Г., Руснак Н.І.

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

У дослідженнях на білих щурах встановлено, що при поєднаному впливі ізоніазиду (0,05 г/кг), рифампіцину (0,25 г/кг) та сполук шестивалентного хрому (3 мг/кг) на організм відбувається активація процесів ліпопероксидації та окиснювальної модифікації білків, що підтверджується збільшенням вмісту ТБК-активних продуктів та 2,4-динітрофенілгідразонів. Накопичення токсичних продуктів викликає деградацію біомакромолекул, на що вказує підвищення вмісту молекул середньої маси в організмі.

Ключові слова: сполуки шестивалентного хрому, ізоніазид, рифампіцин, ендогенна інтоксикація.