



К.В. Монатко, О.А. Подплетня

## Нефропротекторні властивості ліофільного порошку кавуна на моделі гентаміцинової нефропатії

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

**Ключові слова:** ліофільний порошок кавуна, гостра ниркова недостатність, гентаміцинова нефропатія, гентаміцин.

В експерименті на білих щурах доведено нефропротекторну дію ліофільного порошку кавуна, здатність відновлювати швидкість клубочкової фільтрації та каналцевої реабсорбції, стимулювати ниркову екскрецію креатиніну в умовах гентаміцин-індукованого ураження нирок.

### Нефропротекторные свойства лиофильного порошка арбуза на модели гентамициновой нефропатии

Е.В. Монатко, Е.А. Подплетняя

В эксперименте на белых крысах доказано нефропротекторное действие лиофильного порошка арбуза, способность восстанавливать скорость клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, стимулировать почечную экскрецию креатинина в условиях гентамицин-индуцированного поражения почек.

**Ключевые слова:** лиофильный порошок арбуза, острая почечная недостаточность, гентамициновая нефропатия, гентамицин.

### Nephroprotective activity of lyophilic powder of watermelon in a model of gentamicin nephropathy

K.V. Monatko, E.A. Podpletnyaya

In experiments on white rats proved nephroprotective activity of lyophilic powder of watermelon, ability to restore glomerular filtration and tubular reabsorption, stimulate renal excretion of creatinine in gentamicin-induced kidney damage.

**Key words:** lyophilic powder of watermelon, acute renal failure, gentamicin-induced nephropathy, gentamicin.

Завдяки широкому спектру протимікробної дії та бактерицидному механізму аміноглікозидні антибіотики широко використовуються в різних сферах медичної практики [2]. Всі аміноглікозиди є потенційно нефротоксичними [4,7,9], викликають розвиток каналцевих дисфункцій і некроз клітин каналцевого епітелію. За даними спеціалізованої літератури [3], гентаміцин, що накопичується у кірковому шарі нирок, викликає структурно-функціональні порушення каналців нирок, здебільшого проксимальних, при відносному збереженні функції клубочкового апарата. Більшість дослідників пов'язують механізм стимуляції гентаміцином пошкодження нирок з утворенням активних форм кисню з послабленням антиоксидантного захисту [10,13,14]. Найбільше зниження токсичності антибіотика спостерігали при сумісному використанні речовин, здатних запобігати або зменшувати викликаний гентаміцином розвиток оксидативного стресу в нирках тварин [8,11,12]. Попередні дослідження [1] свідчать про виражені антиоксидантні, мембраностабілізуючі та цитопротекторні властивості ліофільного порошку кавуна (ЛПК). У проаналізованій науковій літературі не виявлено даних про можливість використання ЛПК для корекції нефротоксичних ефектів аміноглікозидних антибіотиків, що стало мотивацією для проведення такого дослідження.

#### Мета роботи

Експериментальне вивчення нефропротекторних властивостей ЛПК на моделі гострої ниркової недостатності, викликаної гентаміцином.

#### Матеріали і методи дослідження

Експериментальні дослідження проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 150–230 г (в середньому

177,0±4,8 г). Для відтворення гентаміцинової нефропатії внутрішньом'язово вводили аміноглікозидний антибіотик гентаміцину сульфат (корпорація «Артеріум» АТ «Галичфарм», Україна) у дозі 80 мг/кг один раз на добу протягом 6 днів. Ліофільний порошок кавуна у дозі 150 мг/кг і препарат порівняння Канефрон Н у дозі 27 мг/кг [6] вводили внутрішньошлунково за годину до введення нефротоксину. Вплив ЛПК та Канефрону Н на функцію нирок у тварин досліджували на фоні гіпергідратації організму. Рідинне навантаження створювали шляхом внутрішньошлункового введення фізіологічного розчину кімнатної температури в об'ємі 3% від маси тіла. Проби сечі збирали протягом двох годин. Тварин виводили з експерименту на сьомий день з моменту моделювання гострої ниркової недостатності (ГНН) шляхом передозування тіопенталового наркозу. Матеріалами дослідження були сеча, плазма крові. Оцінку екскреторної функції нирок проводили за показниками діурезу, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), концентрації креатиніну в плазмі крові та сечі, відносної реабсорбції води, вмісту білка в сечі та його екскреції. Вміст креатиніну та білка в плазмі крові, сечі визначали за допомогою стандартних наборів НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна). При статистичній обробці дані представляли у вигляді середня ± стандартна помилка середньої (M±m); статистичну значущість міжгрупових відмінностей оцінювали за критерієм Даннета (Dunnnett test). Зміни вважали достовірними при p<0,05.

#### Результати та їх обговорення

Вивчення водовидільної функції нирок у щурів при експериментальній гентаміциновій нефропатії в умовах рідинного навантаження, за даними спеціалізованої літератури [5] та власними дослідженнями, показало,

Таблиця 1

**Вплив ліофільного порошку кавуна та Канефрону Н на показники екскреторної функції нирок у щурів з гентаміциновою нефропатією на сьомий день експерименту за умов водного навантаження ( $M \pm m$ )**

Група	Діурез, мл / на 100 г / за 2 год	ШКФ, мл/ за хв / на 100 г	Реабсорбція $H_2O$ , %
Інтактний контроль	$1,8 \pm 0,01$	$0,39 \pm 0,02$	$96,12 \pm 0,10$
Модельна патологія	$2,1 \pm 0,08$	$0,05 \pm 0,01$	$63,00 \pm 2,32$
% <sub>ІК</sub>	+ 16,7	- 87,2	- 34,5
$p_1$	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Модельна патологія + ЛПК	$2,4 \pm 0,06$	$0,16 \pm 0,01$	$87,46 \pm 0,46$
% <sub>ІК</sub>	+ 33,3	- 59,0	- 9,0
% <sub>МП</sub>	+ 14,3	+ 220,0	+ 38,8
$p_1$	< 0,001	< 0,001	< 0,001
$p_2$	< 0,005	< 0,001	< 0,001
Модельна патологія + Канефрон Н	$2,8 \pm 0,05$	$0,10 \pm 0,01$	$76,62 \pm 1,39$
% <sub>ІК</sub>	+ 55,6	- 74,4	- 20,3
% <sub>МП</sub>	+ 33,3	+ 100,0	+ 21,6
$p_1$	< 0,001	< 0,001	< 0,001
$p_2$	< 0,001	< 0,001	< 0,001

*Примітка:* ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації;  $p_1$  – вірогідні відмінності відносно до вихідного стану;  $p_2$  – вірогідні відмінності відносно до модельної патології; %<sub>ІК</sub> – зміни відносно до показників групи інтактного контролю (%); %<sub>МП</sub> – зміни відносно до показників групи модельної патології (%).

що на сьому добу введення антибіотика виявляли патологічні зміни видільної функції нирок (ВФН) (табл. 1). Діурез у нелікованих щурів зростав на 16,7% ( $2,1 \pm 0,08$  проти  $1,8 \pm 0,01$  мл/100г/за 2 год,  $p_1 < 0,001$ ), що свідчить про порушення каналцевого транспорту. Ураження ниркових клубочків гентаміцином призводило до уповільнення на 87,2% швидкості клубочкової фільтрації ( $0,05 \pm 0,01$  проти  $0,39 \pm 0,02$  мл/за хв/ на 100 г,  $p_1 < 0,001$ ). Характерною ознакою нефротоксичної дії антибіотика є пошкодження нефронів, що призводить до погіршення каналцевої реабсорбції води ( $63,00 \pm 2,32$  проти  $96,12 \pm 0,15\%$ ,  $p_1 < 0,001$ ).

Одночасне з гентаміцином введення ЛПК та Канефрону Н сприяло зниженню тяжкості порушень функцій нирок. Діурез при введенні ЛПК і Канефрону Н достовірно ( $p_1 < 0,001$ ) перевищував показники вихідного стану на 33,3% та 55,6% відповідно. ШКФ на фоні введення ЛПК та Канефрону Н була знижена відносно вихідного стану на 59,0% та 74,4%, але перевищувала показники нелікованих щурів на 220% та 100% відповідно. Мали місце порушення каналцевої реабсорбції води. На фоні введення ЛПК реабсорбція води на 9,0% була нижчою від вихідного стану ( $p_1 < 0,001$ ) та на 38,8% ( $p_2 < 0,001$ ) перевищувала показники групи модельної патології. При введенні Канефрону Н ці показники склали -20,3% та +21,6% відповідно ( $p_1 < 0,001$  і  $p_2 < 0,001$ ).

Як видно з таблиці 2, на сьому добу експерименту в групі модельної патології спостерігали незначну втрату білка з сечею ( $0,32 \pm 0,03$  проти  $0,27 \pm 0,01$  мг/мл інтактних щурів,  $p_1 > 0,30$ ). Водночас, екскреція білку становила  $0,66 \pm 0,05$  проти  $0,48 \pm 0,01$  мг/ за 2 год /на 100 г,  $p_1 < 0,001$ .

Під впливом ЛПК та препарату порівняння показники білка сечі та його екскреція зростали ( $0,42 \pm 0,02$ ;  $0,30 \pm 0,03$  проти  $0,27 \pm 0,01$  г/л та  $1,01 \pm 0,06$ ;  $0,81 \pm 0,07$  проти  $0,48 \pm 0,01$  мг/ на 100 г / за 2 год, відповідно). Ці показники свідчать про зміни, характерні для перебігу

Таблиця 2

**Вплив ліофільного порошку кавуна та Канефрону Н на показники екскреторної функції нирок у щурів з гентаміциновою нефропатією на 7 день експерименту за умов водного навантаження ( $M \pm m$ )**

Група	n	Білок сечі, мг/мл	Екскреція білка, мг/на 100 г / за 2 год
Інтактний контроль	6	$0,27 \pm 0,01$	$0,48 \pm 0,01$
Модельна патологія	8	$0,32 \pm 0,03$	$0,66 \pm 0,05$
$p_1$		> 0,30	< 0,001
Модельна патологія + ЛПК	8	$0,42 \pm 0,02$	$1,01 \pm 0,06$
$p_1$		< 0,001	< 0,001
$p_2$		< 0,05	< 0,001
Модельна патологія + Канефрон Н	8	$0,30 \pm 0,03$	$0,81 \pm 0,07$
$p_1$		> 0,70	< 0,001
$p_2$		> 0,70	> 0,10

*Примітка:*  $p_1$  – вірогідні відмінності по відношенню до вихідного стану;  $p_2$  – вірогідні відмінності по відношенню до модельної патології.

патологічного процесу, в клубочках і каналцях нирок.

Гентаміцин викликав підвищення концентрації креатиніну в плазмі крові на 158,2% (з  $20,29 \pm 0,49$  до  $52,39 \pm 4,95$  мкмоль/л,  $p_1 < 0,001$ ) та зниження його у сечі на 72,2% ( $146,3 \pm 19,2$  проти  $526,8 \pm 26,2$  мкмоль/л) порівняно з даними контрольної групи тварин ( $p_1 < 0,001$ ), що свідчить про розвиток гострої ниркової недостатності (табл. 3). Екскреція креатиніну з сечею на 68,8% була нижчою від показників вихідного стану.

За умови введення ЛПК та Канефрону Н креатинін плазми крові перевищував показники вихідного стану на 189,5% та 164,0% ( $p_1 < 0,001$ ), а модельної патології – на 12,1% та 2,2% відповідно. Проте останні зміни були несуттєвими ( $p_2 > 0,40$  і  $p_2 > 0,90$  відповідно). Показники креатиніну сечі при введенні ЛПК відрізнялись від

Таблиця 3

## Вплив ліофільного порошку кауна та Канефрону Н на показники екскреторної функції нирок у щурів з гентаміциновою нефропатією на сьомий день експерименту за умов водного навантаження

Група	Креатинін плазми, мкмоль/л	Креатинін сечі, мкмоль/л	Екскреція креатиніну, мкмоль/100/2
Інтактний контроль	20,29 ± 0,49	526,8 ± 26,2	0,96 ± 0,05
Модельна патологія	52,39 ± 4,95	146,3 ± 19,2	0,30 ± 0,04
% <sub>ІК</sub>	+ 158,2	- 72,2	- 68,8
p <sub>1</sub>	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Модельна патологія + ЛПК	58,74 ± 2,15	468,3 ± 10,4	1,13 ± 0,03
% <sub>ІК</sub>	+189,5	- 11,1	+ 17,7
% <sub>МП</sub>	+12,1	+ 220,1	+ 276,7
p <sub>1</sub>	< 0,001	< 0,05	< 0,001
p <sub>2</sub>	> 0,40	< 0,001	< 0,001
Модельна патологія + Канефрон Н	53,56 ± 4,32	234,1 ± 22,1	0,65 ± 0,06
% <sub>ІК</sub>	+ 164,0	- 55,6	+ 35,4
% <sub>МП</sub>	+ 2,2	+ 60,0	+116,7
p <sub>1</sub>	< 0,001	< 0,001	> 0,50
p <sub>2</sub>	> 0,90	< 0,01	< 0,001

Примітки: p<sub>1</sub> – вірогідні відмінності відносно до вихідного стану; p<sub>2</sub> – вірогідні відмінності відносно до модельної патології; %<sub>ІК</sub> – зміни відносно до показників групи інтактного контролю (%); %<sub>МП</sub> – зміни відносно до показників групи модельної патології (%).

вихідного стану на -11,1% (p<sub>1</sub><0,05) та перевищували показники нелікованих щурів на 220,1% (p<sub>1</sub> < 0,001). Креатинін сечі при введенні Канефрону Н був нижчим за показники інтактного контролю на 55,6% (p<sub>1</sub><0,001) та перевищував на 60,0% показники модельної патології (p<sub>2</sub><0,01). Екскреція креатиніну при введенні ЛПК перевищувала показники вихідного стану та модельної патології на 17,7% та 276,7% (p<sub>1</sub><0,001 і p<sub>2</sub><0,001). На фоні введення Канефрону Н відхилення склали +35,4% (p<sub>1</sub>>0,50) та 116,7% (p<sub>2</sub> < 0,001) відповідно.

Динаміка показників екскреторної функції нирок щурів, що отримували *per os* ЛПК у дозі 150 мг/кг на фоні токсичної ГНН, свідчить, що дослідна речовина

характеризується вираженою діуретичною дією, відновлює процеси фільтрації та реабсорбції в нирках, стимулює екскреторну здатність нирок. Результати досліджень свідчать про наявність нефропротекторної дії ЛПК при моделюванні токсичної ГНН, викликаній гентаміцином.

## Висновки

ЛПК властива нефропротекторна дія при гентаміцинової нефропатії, сприяє нормалізації стану видільної функції нирок, відновленню швидкості клубочкової фільтрації та канальцевої реабсорбції, стимулює екскрецію креатиніну.

## Список літератури

1. Антиейджинг: фітотерапія проти старіння: Монографія / Л.В. Соколова, О.І. Павх, О.М. Шаповал, О.В. Лукієнко, С.О. Тихонова, О.М. Барна та ін.; За ред. доц. Л.В. Соколової. – Тернопіль: Крок, 2011. – 190 с.
2. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология: В 2 т. / Бертрам Г. Катцунг; пер. с англ. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: СПб.: Издательство Бином. – Издательство «Диалект», 2007. – 648 с.
3. Владимірова М.П. Патогенез токсичної нефропатії, індукованої гентаміцином, і принципи її корекції в експерименті: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.03.04 / М.П. Владимірова. – Одеса, 2007. – 20 с.
4. Тареева И.Е. Лекарственные поражения почек / И.Е. Тареева, А.Ю. Николаев, С.О. Андросова // Нефрология / Под ред. И.Е. Тареевой. – М., 1995. – С. 299–312.
5. Штриголь С.Ю. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень: [метод. рекомендації] / [С.Ю. Штриголь, В.М. Лісовий, І.А. Зупанець, С.К. Шебеко та ін.] – К., 2009. – 47 с.
6. Яковлева Л.В. Анагетична активність густого екстракту з листя берези бородавчастої / Л.В. Яковлева, Н.С. Чорна // Фармація України. Погляд у майбутнє: Мат. VII Нац. з'їзду фармацевтів України (Харків, 15–17 верес. 2010 р.). У 2 т. / М-во охорони здоров'я України, Нац. фармац. ун-т; ред. кол.: В.П. Черних (голова) та ін.; уклад.: Н.А. Третьякова та ін. – Х.: НФаУ, 2010. – Т. 2. – 594 с.
7. Яковлева О.А. Механізми нефротоксичності антибіотиків / О.А. Яковлева, В.В. Царук // Украинский химиотерапевтический журнал. – 2000. – Т. 8, №4. – С. 66–71.
8. Abdel-Naim A.B. Protective effects of vitamin E and probucol against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats / A.B. Abdel-Naim, M.H. Abdel-Wahab, F.F. Attia // Pharmacol. Res. – 1999. – №2. – P. 183–187.
9. Ali B.H. Gentamicin nephrotoxicity in human sand animals: some recent search / B.H. Ali // Gen. Pharmacol. – 1995. – №26. – P. 1477–1487.
10. Baliga R. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure / R. Baliga [et al.] // Drug Metab. Rev. – 1999. – №31 (4). – P. 971–977.
11. Erdem A. The protective effect of taurine against gentamicin-induced acute tubular necrosis in rats / A. Erdem [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2000. – №15. – P. 1175–1182.
12. Ozbek E. Melatonin administration prevents then ephrotoxicity induced by gentamicin / E. Ozbek [etal.] // BJUInt. – 2000. – №85. – P. 742–746.
13. Sha S.H. Formation of reactive oxygen species following bioactivation of gentamicin / S.H. Sha, J. Schacht // FreeRadic. Biol. Med. – 1999. – №26. – P. 341–347.
14. Yang C.L. Renal cortical mitochondria are the source of oxygen free radicals enhanced by gentamicin / C.L. Yang, X.H. Du, Y.X. Han // Ren. Fail. – 1995. – №17. – P. 21–26.

## Відомості про авторів:

Монатко К.В., аспірант каф. загальної та клінічної фармації ДЗ «ДМА МОЗ України».  
Подплетня О.А., д. фарм. н., зав. каф. загальної та клінічної фармації ДЗ «ДМА МОЗ України».

Надійшла в редакцію 31.10.2012 р.