

ВПЛИВ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ БЕРЕЗИ БОРОДАВЧАСТОЇ НА СТАН НИРОК У ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ, ВИКЛИКАНОГО АЛОКСАНОМ

©Н. С. Чорна, Ю. Б. Лар'яновська, Д. М. Бабенко

Національний фармацевтичний університет,
Центральна науково-дослідна лабораторія, Харків

РЕЗЮМЕ. В статті розглянуто вплив густого екстракту з листя берези бородавчастої в дозі 7 мг/кг в порівнянні з драже "Канефрон® Н" в дозі 20 мг/кг, на стан нирок за умов експериментального цукрового діабету, викликаного алоксаном, який розвивався протягом місяця. Дана патологія характеризувалася вірогідним підвищенням в крові концентрації глюкози, креатиніну, сечовини і натрію, збільшенням масового коефіцієнта нирок та ураженням нефроцитів, про що свідчать морфологічні дослідження. Густий екстракт з листя берези бородавчастої позитивно впливав на функціональний та морфологічний стан нирок, перевершуючи за активністю "Канефрон® Н".

КЛЮЧОВІ СЛОВА: густий екстракт з листя берези бородавчастої, експериментальний цукровий діабет, функція нирок.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) – одне з найпоширеніших захворювань, небезпечним ускладненням якого є нефропатія. Ускладнення нирок – головна причина інвалідизації пацієнтів, які хворіють на цукровий діабет, і одна з головних причин смертності [3].

Діабетична нефропатія виникає як наслідок цілого комплексу різноманітних патологічних процесів, котрі формуються насамперед у капілярах і дрібних судинах нирки. Як відомо, на клітинному рівні клубочок нирки складається з ендотеліоцитів, подоцитів і мезангіальних клітин. За умов мікроангіопатій має місце порушення функціонування клітин усього клубочка [1].

Мета даної роботи полягала у вивченні впливу густого екстракту з листя берези бородавчастої (ГЕЛББ) на стан нирок на тлі експериментального цукрового діабету (ЕЦД), викликаного підшкірним введенням алоксану.

Матеріал і методи дослідження. Експеримент проводили на білих безпородних щурах самцях масою 260–300 г, які були поділені на 4 групи. Перша група – негативний контроль (НК); друга група – позитивний контроль (ПК); третя група – тварини, яким на тлі патології внутрішньошлунково вводили ГЕЛББ в дозі 7 мг/кг; четверта група – тварини, яким на тлі патології внутрішньошлунково вводили препарат порівняння драже "Канефрон® Н" в дозі 20 мг/кг [4].

Цукровий діабет I типу викликали підшкірним введенням алоксану в дозі 150 мг/кг. Хворими на діабет вважали тварин, концентрація глюкози в крові яких становила ≥ 10 ммоль/л через тиждень розвитку захворювання. Лікування щурів починали з другого дня після ін'єкції алоксану і продовжували протягом місяця, після чого у тварин визначали діурез за 2 години при 5 % водному навантаженні. В сечі визначали концентрацію білка і креатиніну. Виведення щурів з експерименту про-

водили методом декапітації під легким наркозом. Визначали масу вилучених нирок для розрахунку масового коефіцієнта (МКН). В сироватці крові визначали концентрацію креатиніну, сечовини, іонів натрію, калію. Розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за ендogenousним креатиніном і канальцеву реабсорбцію води. Для гістологічних досліджень одну з нирок фіксували в 10 % розчині формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, заливали у целоїдин-парафін. Зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, проводили ШІК-реакцію.

Отримані дані обробляли за методом варіаційної статистики на рівні значущості 0,05 (вираховували середнє арифметичне та його стандартну похибку ($M \pm m$), або медіану та верхній і нижній квартилі Me (LQ ; UQ)). Для отримання статистичних висновків застосовували однофакторний дисперсійний аналіз, або критерій Крускала-Уоліса для даних, які не підлягають нормальному закону розподілення. При виявленні відмінностей між експериментальними групами застосовували критерій Ньюмена-Кейлса для множинних порівнянь або критерій Мана-Уїтні [2].

Результати й обговорення. Введення щурів підшкірно алоксану призвело до вірогідного зростання в сироватці крові щурів рівня глюкози в усіх дослідних тварин. В подальшому, в групі щурів ПК концентрація глюкози залишалася високою, а під впливом дослідних речовин вірогідно знизилася на 3 тиждень досліджень (рис. 1).

Розвиток ЕЦД призвів до поступового зменшення маси щурів і через місяць маса тварин ПК була на 9 %, а під впливом "Канефрон® Н" на 7 % меншою за початкову, тоді як під впливом ГЕЛББ, як і в групі тварин НК, маса тварин дещо зросла щодо початкових даних (рис. 2).

У щурів з ЕЦД через місяць розвитку патології спостерігали вірогідне збільшення МКН на 38 %.

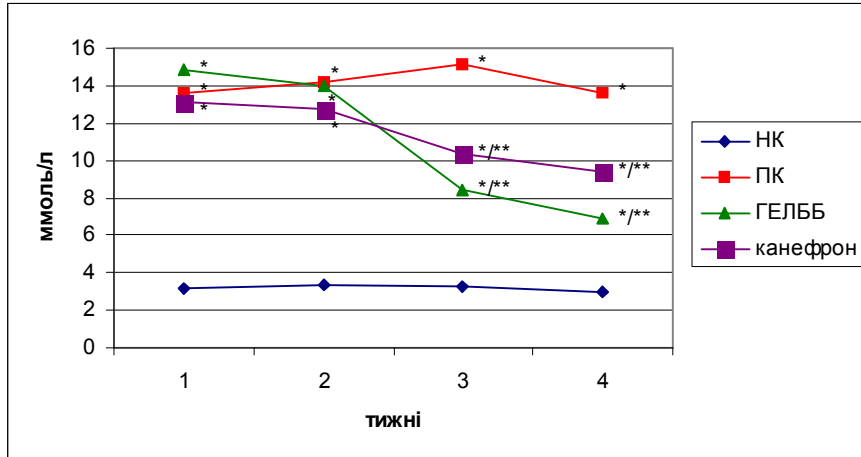


Рис. 1. Динаміка рівня цукру в крові щурів при розвитку цукрового діабету I типу, викликаного алоксаном. Примітки: * – відхилення показника вірогідне відносно показника групи НК, $p < 0,05$; ** – відхилення показника вірогідне відносно показника групи ПК, $p < 0,05$.

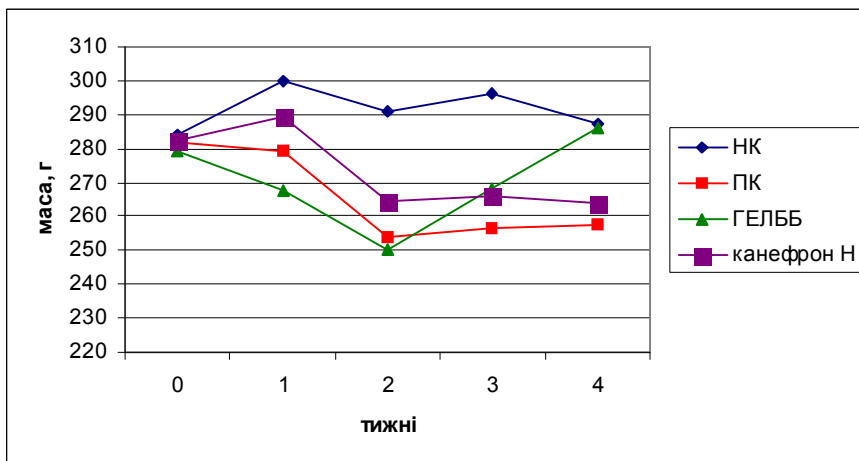


Рис. 2. Динаміка маси тіла щурів на тлі розвитку цукрового діабету I типу, викликаного алоксаном.

Під впливом ГЕЛББ у щурів також був підвищений МКН, в порівнянні з групою тварин НК на 19 %, і вірогідно зменшувався щодо групи тварин ПК на 14 %. Препарат порівняння "Канефрон® Н" не впливав позитивно на МКН, який залишився вірогідно вищим щодо групи тварин НК на 31 % (табл. 1). Як показали дослідження, при 5 % навантаженні водою вірогідних змін в кількості виділеної сечі не спостерігали, як і не було вірогідних відмінностей в ШКФ, реабсорбції води та екскреції білка, та все ж в групі тварин ПК деяке зниження ШКФ та реабсорбції води відбувалося, що супроводжувалося накопиченням в сироватці крові метаболітів.

Так, у щурів групи ПК спостерігали вірогідне підвищення концентрації в сироватці крові креатиніну на 49 %, сечовини на 61 %, іонів натрію на 10 %, що свідчить про недостатнє виведення даних речовин нирками. Густий екстракт з листя берези бородавчастої, вірогідно щодо групи тварин ПК, зменшував до норми концентрацію креатиніну і натрію в сироватці крові, вірогідно зменшував кон-

центрацію сечовини на 29 %. Препарат порівняння канефрон Н вірогідно зменшував концентрацію креатиніну в сироватці крові щурів на 24 %. Вірогідно вищою, щодо групи тварин НК, залишилася концентрація сечовини. Зменшення концентрації сечовини і натрію щодо групи тварин ПК не мало вірогідного характеру. Дані представлені в таблиці 1.

За даними оглядової мікроскопії, в групі тварин НК стан кіркової та мозкової речовин був у нормі (рис. 3).

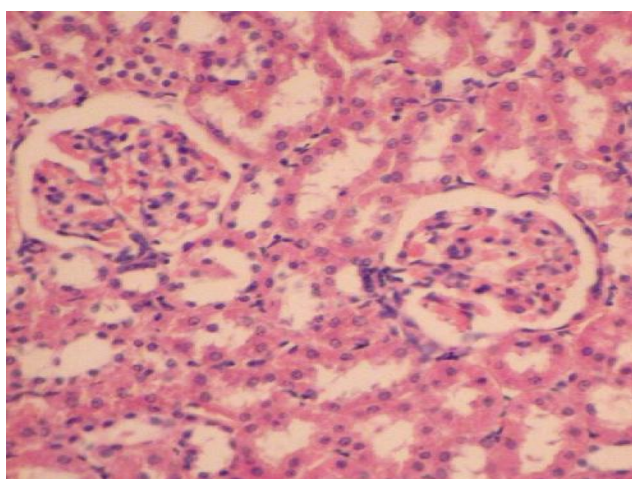
Через місяць після введення алоксану морфологічно основна частина ниркових тілець і їх судинних клубочків зберігала типову будову. Але у помітній частині судинних клубочків виявлено ознаки гіалінозу – малюнок капілярних петель не виразний, клубочки мали вигляд ущільнених або цілком зморщених округлих утворень, суцільно заповнених гомогенною вуглеводно-білковою масою (ШІК-реакція). Спостережуваний процес гломерулогіалінозу є однією з початкових послідовних стадій міжкапілярного гломерулосклерозу.

Таблиця 1. Біохімічні показники сироватки крові, масовий коефіцієнт та функціональні показники стану нирок щурів при ураженні їх на тлі цукрового діабету, викликаного алоксаном, (n=5-8)

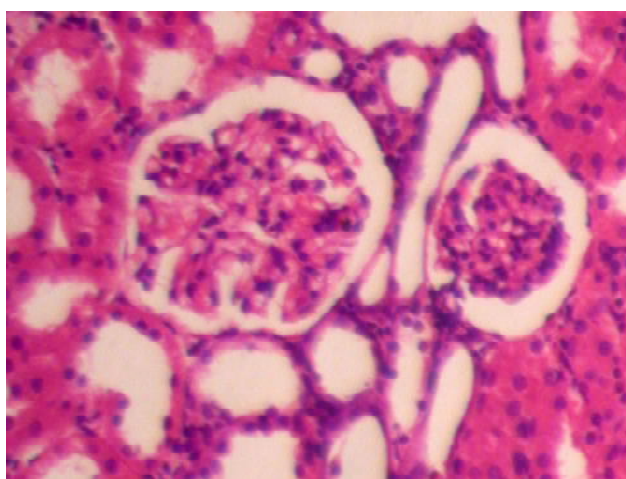
Показники	НК	ПК	ГЕЛББ, 7 мг/кг	“Канефрон® Н”, 20 мг/кг
Сироватка крові, (<i>M±m</i>)				
Креатинін, моль/л	0,065±0,003	0,097±0,005*	0,062±0,006**	0,074±0,009**
Сечовина, ммоль/л	4,54±0,28	7,33±0,74*	5,18±0,25**	5,78±0,65*
Натрій, ммоль/л	156,9±2,8	171,9±3,4*	156,6±3,8**	162,8±3,8
Калій, ммоль/л	4,61±0,13	4,35±0,10	4,08±0,21	4,29±0,14
МКН та функціональні показники нирок, <i>Me (LQ;UQ)</i>				
МКН, %	0,32 (0,30;0,35)	0,44* (0,40;0,46)	0,38*/** (0,36;0,41)	0,42* (0,38;0,46)
Діурез, мл/100 г/2 год	1,93 (1,88;2,55)	2,23 (1,55;2,90)	1,58 (1,49;2,72)	1,27 (1,01;2,89)
ШКФ, мл/100 г/хв	0,15 (0,14;0,31)	0,10 (0,08;0,17)	0,15 (0,13;0,27)	0,21 (0,15;0,27)
Реабс. води, %	93,9 (89,5;94,6)	84,6 (65,7;90,2)	92,0 (88,7;93,2)	93,2 (88,0;96,3)
Е білка, мг/2год/100г	0,037 (0,027;0,041)	0,025 (0,024;0,033)	0,033 (0,029;0,040)	0,037 (0,031;0,042)

Примітки: * – відхилення показника достовірне відносно показника групи НК, $p < 0,05$;

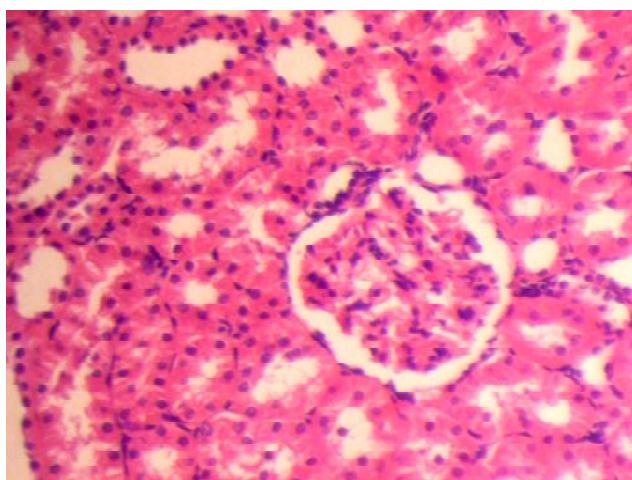
** – відхилення показника достовірне відносно показника групи ПК, $p < 0,05$.



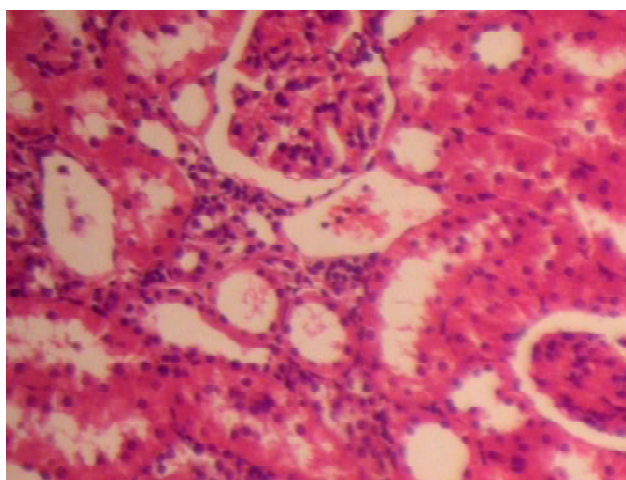
а



б



в



г

Рис. 3. Нирки щурів з алоксаниндукованим діабетом: а – нормальний стан ниркових тілець та каналців нефронів (НК); б – різний стан судинних клубочків у складі ниркових тілець (ПК); в – нормальний стан каналців та ниркового тільця (ГЕЛББ); г – різний стан ниркових тілець (Канефрон® Н). Гематоксилін-еозин. $\times 250$.

Окрім змін в клубочках, у більшості щурів знайдені варіабельні за розміром та локалізацією вогнища деструкції та дистрофії кіркових каналців, ознаки тубулогідрозу (рис. 3).

Лікування ГЕЛББ позитивно вплинуло на морфологічний стан нирок переважної більшості щурів з алоксаниндукованим діабетом. Малюнок капілярних петель у більшості випадків розбірливий, ознак гіалінозу капілярів не спостерігали. Кіркові каналці без ознак деструкції та дистрофії.

Канефрон також покращував морфологічні показники стану нирок щурів на тлі алоксанового ураження організму. В той же час, позитивна дія препарату порівняння мала більш мінливий характер, ніж у ГЕЛББ. Так, серед ниркових тілець морфологічно у достатній кількості мали місце як нормальні, так і різного ступеня гіалінізовані судинні клубочки (рис. 3).

Висновки.

1. При підшкірному введенні щурам алоксану в дозі 150 мг/кг розвивався цукровий діабет, який характеризувався вірогідним збільшенням в крові концентрації глюкози.

2. На тлі експериментального цукрового діабету у щурів спостерігали ушкодження нирок, що відображалось вірогідним збільшенням МКН, накопиченням в крові креатиніну, сечовини, натрію, що свідчить про недостатнє виведення цих речовин нирками, а також про структурне ураження ниркових тілець.

3. Лікувальне введення ГЕЛББ в дозі 7 мг/кг знижувало в кінці експерименту гіперглікемію у щурів, позитивно впливало на МКН, нормалізувало в крові рівень креатиніну, сечовини, натрію і сприяло покращенню морфологічної структури нирок.

4. "Канефрон® Н" в дозі 20 мг/кг також зменшував гіперглікемію, знижував концентрацію креатиніну крові, покращував морфологічну структуру нирок, але за активністю поступався ГЕЛББ.

Перспективи подальших досліджень.

Одержані результати свідчать про перспективність розробки лікарських форм на основі густого екстракту з листя берези бородавчастої для запобігання та лікування діабетичної нефропатії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дрель В. Р. Нефропротекторна дія виноградних вин у щурів із експериментальним цукровим діабетом / В. Р. Дрель, Н. О. Сибірна // Біологічні студії. – 2009. – Т. 3, № 3. – С. 59–68.
2. Лапач С. Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – 2001. – 320 с.
3. Штрыголь В.С. Нефропротекторные свойства диа-

камфа на модели аллоксанового сахарного диабета у мышей / В. С. Штрыголь, О. В. Товчига, С. И. Мерзликин // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2009. – Т. 4., № 2. – С. 101–104.

4. Юрьев К. Л. Канефрон Н при нефрологической патологии у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом / К. Л. Юрьев // Укр. мед. часопис. – 2008. – Т.66, №4. – С. 65–70.

EFFECT OF THICK EXTRACT OF LEAVES OF SILVER BIRCH ON THE STATE OF KIDNEYS IN RATS IN THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL DIABETES, INDUCED BY ALLOXANE

©N. S. Chorna, J. B. Laryanovska, D. M. Babenko

*National university of pharmacy,
Central scientific-research laboratory, Kharkiv*

SUMMARY. We considered the influence of thick extract of leaves of Silver birch in dose of 7 mg/kg in comparison with pills "Kanefron ® N" in dose of 20 mg/kg on the state of kidneys in the conditions of experimental diabetes induced by alloxane and developed during a month. This pathology was characterized by a significant increase of blood concentrations of glucose, creatinine, urea and sodium, increase of renal mass ratio and injury of nephrons, as was evidenced by morphological studies. The thick extract of leaves of Silver birch positively influenced on functional and morphological state of kidneys and excelled the activity of "Kanefron ® N".

KEY WORDS: thick extract of leaves of Silver birch, experimental diabetes, renal function.