

УДК 615.61-008-64+615.22-019

О. М. Горошко

Буковинський державний медичний університет

## ВПЛИВ ЛІПІНУ ЯК ОСНОВИ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ФОРМИ КВЕРЦЕТИНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ЩУРІВ ПРИ БАГАТОРАЗОВОМУ ВВЕДЕННІ

*Вважається, що перспективним напрямком підвищення вибіркової дії лікарського засобу є створення носія, який здатний утримувати лікарську (діючу) речовину в своїй структурі і цілеспрямовано доставляти до необхідного органу з подальшим її вивільненням, що знижує токсичність та захищає речовину від нейтралізуючої дії фізіологічного середовища. Увага багатьох дослідників у фармакотерапії звернута на практичне використання ліпосом, які є носіями діючих речовин. Таким препаратом є ліпосомальна форма кверцетину – ліпофлавонол, у якому ліпін є основою і носієм діючої речовини. В результаті експерименту встановлено, що ліпін як унікальна система доставки збільшує біодоступність ліпосомальної форми, а також за рахунок синергізму ефектів кверцетину та ліпосомальної форми фосфатидилхоліну зростають нефропротекторні властивості ліпофлавонолу.*

*Ключові слова:* ліпін; ліпофлавонол; функції нирок; гостра ниркова недостатність

### ВСТУП

При створенні системи доставки лікарських речовин з використанням біополімерів особливе значення приділяють сполукам наноматеріалів-носіїв. Такі сполуки за даними V. Mohanraj et al. [15] мають лише їм притаманні властивості, а саме: можливість здійснювати міжклітинний і внутрішньоклітинний транспорт препарату завдяки малим розмірам частинок та розгалуженості їх поверхні; контрольоване вивільнення субстанції з лікарських форм та цілеспрямовану дію препарату; стабільність субстанції в технологічній схемі приготування лікарської форми; доставку лікарського засобу до біомішені [3]; можливість різних способів введення. За формою, способом розміщення та вивільнення діючої речовини виділяють два види носіїв [7, 9]: наноутворення, що мають монолітні сферичні форми, які містять субстанції по всій масі наночастинки або тільки на її поверхні; наноматеріали, що мають порожнисті сферичні контейнери, наповнені рідиною з розчинними субстанціями.

Ліпосомальний препарат ліпін – це лікарський засіб природного походження, що представляє собою ліофілізований яєчний фосфатидилхолін. Окрім того, згідно з даними літератури ліпін є мембраностабілізатором, відноситься до структурних антиоксидантів, які реалізують свій ціленаправлений захисний вплив на оболонку клітин завдяки властивостям вбудовуватись у плазматичні мембрани [14].

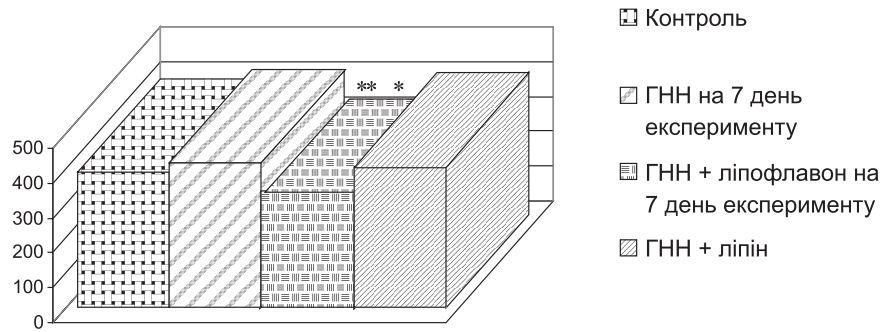
Велика увага дослідників приділяється нетоксичним поліфенольним сполукам флавоноїдам (кверцетину), біологічна активність яких *in vivo* зв'язана з їх здатністю опосередковано (через антиоксидантний ефект) модулювати цитокіновий потенціал, відновлювати остеобластогенез через активацію, незалежну від рецепторів естрогену, взаємодіяти з вільними радикалами, обривати ланцюгові вільнорадикальні реакції, інактивувати ліподіоксиди, ліпоксиди, змінювати активність різних ферментів [10, 12, 16].

Донедавна порівняно нешироке застосування препаратів кверцетину було обумовлено його низькою біодоступністю. Поєднання кверцетину з ліпосомами дало можливість посилити проникність кверцетину в тканини та розширити діапазон його застосування [2, 6].

Мета роботи полягала у з'ясуванні у порівняльному аспекті впливу ліпіну як основи ліпосомальної форми кверцетину – ліпофлавонолу на функціональний стан нирок у щурів за умов гліцеролової моделі гострої ниркової недостатності (ГНН) при тривалому використанні.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди виконувалися на 28 нелінійних білих безпородних щурах (масою 120-180 г). ГНН викликали внутрішньом'язовим введенням 50 % розчину гліцерину у дозі 8 мг/кг [13]. Ліпофлавонол (Біолік, Харків) вводили у дозі 8 мг/кг внутрішньоочеревинно впродовж 7 днів. Ліпін вводили аналогічно у дозі, рівній вмісту його у ліпофлавонолі. Для оцінки функціонального стану нирок за умов індукованого діурезу зби-



**Рис.** Швидкість клубочкової фільтрації (мкл/хв) у щурів при корекції гліцеролової ГНН досліджуваними препаратами. Статистично значущі зміни ( $p \leq 0,05$ )

\* – щодо даних контролю; \*\* – щодо даних за умов гострої ниркової недостатності.

рали сечу протягом 2 год в обмінних клітках, після чого проводили забір крові шляхом декапітації щурів на 7 день експерименту.

Функціональний стан нирок оцінювали за показниками екскреторної функції нирок (діурез, швидкість клубочкової фільтрації, концентрація креатиніну в плазмі крові та сечі, екскреція білка), іонорегулювальної функції нирок (показники ниркового транспорту натрію і калію).

Концентрацію креатиніну в сечі визначали за методом Фоліна [1], у плазмі – фотоколориметрично [11], вміст білка в сечі – за кількісним сульфосаліциловим методом [4], концентрацію натрію і калію в плазмі крові і у сечі – методом полум'яної фотомет-

рії [8]. Показники діяльності нирок розраховували за формулами Ю. В. Наточина [5].

Результати досліджень обробляли статистично за допомогою програми «Statgraphics» з використанням t-критерію Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що на даній моделі ГНН проходили глибокі зміни функціонального стану нирок. Порушення екскреторної функції нирок виявлялось у поліурії. Концентрація креатиніну в сечі була достовірно вищою за контроль. Ушкодження каналців нефрону підтверджувалось значним підвищенням концентрації білка в сечі.

Таблиця

### ВПЛИВ ЛІПОФЛАВОНУ ТА ЛІПІНУ НА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ НИРОК У ЩУРІВ ЗА УМОВ ГЛІЦЕРОЛОВОЇ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ТРИВАЛОМУ ВИКОРИСТАННІ ( $M \pm m, n=7$ )

Показник	Контроль	ГНН	ГНН + ліпофлавіон	ГНН + ліпін
Діурез, мл/2 год	3,89 ± 0,20	4,00 ± 0,19	3,15 ± 0,13 $p_2 < 0,01$	3,44 ± 0,14 $p_2 < 0,01$
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	0,56 ± 0,03	0,68 ± 0,01 $p_1 < 0,01$	0,62 ± 0,05	0,68 ± 0,01
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	49,0 ± 5,3	55,49 ± 1,12 $p_1 < 0,001$	48,20 ± 1,66 $p_2 < 0,05$	48,46 ± 3,14 $p_2 < 0,01$
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	6,77 ± 0,42	11,60 ± 0,64 $p_1 < 0,01$	6,20 ± 0,56 $p_2 < 0,01$	8,70 ± 0,29 $p_2 < 0,01$
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год	29,6 ± 1,7	46,6 ± 4,0 $p_1 < 0,01$	16,2 ± 2,1 $p_2 < 0,01$	29,9 ± 1,47 $p_2 < 0,01$
Концентрація білка в сечі, г/л × 10 <sup>-3</sup>	0,2 ± 0,03	0,29 ± 0,04 $p_1 < 0,05$	0,21 ± 0,02 $p_2 < 0,01$	0,16 ± 0,01 $p_2 < 0,01$
Екскреція білка, мг/2 год	0,05 ± 0,007	0,14 ± 0,004 $p_1 < 0,05$	0,07 ± 0,007 $p_2 < 0,01$	0,04 ± 0,005 $p_2 < 0,01$
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,34 ± 0,04	0,76 ± 0,09 $p_1 < 0,001$	0,54 ± 0, $p_2 < 0,01$	0,47 ± 0,04 $p_2 < 0,01$
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год	1,53 ± 0,23	2,27 ± 0,16 $p_1 < 0,001$	1,54 ± 0,20 $p_2 < 0,01$	1,63 ± 0,15 $p_2 < 0,01$
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/2 год	660,6 ± 41,2	583,8 ± 31,2	414,27 ± 22,0 $p_2 < 0,01$	504,3 ± 19,4
Реабсорбція іонів натрію в проксимальному відділі нефрону, ммоль/2 год	8,35 ± 1,23	6,69 ± 0,4 $p_1 < 0,001$	4,87 ± 0,5 $p_2 < 0,05$	6,68 ± 0,2

Примітки:

1)  $p_1$  – показник вірогідності різниці з даними контролю;

2)  $p_2$  – показник вірогідності різниці з даними за гострої ниркової недостатності без введення препаратів.

Так, за даними експерименту досліджувані препарати знижували діурез практично у 1,2 рази порівняно з показниками нелікованих щурів (таблиця), що свідчить про можливість препаратів повертати здатність нирок до виведення водного навантаження. У тварин з ГНН швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) збільшувалась на 7-й день у 1,02 рази, а використання ліпофлаону зменшувало даний показник у 1,23 рази порівняно з патологією (рисунок), повертаючи показник до рівня контролю. Ліпін достовірно не зменшував ШКФ.

Концентрація креатиніну в плазмі крові зменшувалась при використанні обох препаратів, а в сечі залишалась високою порівняно з контролем. Концентрація та екскреція білка зменшувалась порівняно з нелікованими тваринами при використанні ліпофлаону та ліпіну відповідно у 3,5 і 1,5 рази та 2 і 1,4 рази. При лікуванні щурів з ГНН ліпофлаоном концентрація іонів калію в сечі зменшувалась у порівнянні з нелікованими тваринами на 7 день у 1,8 рази. Екскреція цього іону аналогічно зменшувалась у 2,8 рази. При використанні ліпіну концентрація іонів калію в сечі зменшувалась порівняно з нелікованими тваринами в 1,3 рази та екскреція цього іону аналогічно зменшувалась у 1,5 рази на 7 день експерименту.

Тривале введення ліпофлаону у лікувальному режимі позитивно впливало й на іонорегулювальну функцію нирок, про що свідчить зменшення екскреції іону натрію в сечі порівняно з нелікованими тваринами у 1,5 рази та ліпіну в 1,39 рази.

При цьому ліпофлаон відновлював дистальний та проксимальний транспорт іону натрію. Дія ліпіну при цих показниках не виявлялася.

За показниками даного експерименту слід відмітити, що ліпофлаон значно краще відновлює екскреторну та іонорегулювальну функцію нирок при експериментальній ГНН порівняно з ліпіном.

Враховуючи дані експерименту, можна вважати, що ліпін як унікальна система доставки дозволяє збільшити концентрацію кверцетину (основна діюча речовина ліпофлаону) у вогнище запалення завдяки високій біодоступності ліпосомальної форми, а також за рахунок синергізму ефектів кверцетину та ліпосомальної форми фосфатидилхоліну зросли нефропротекторні властивості ліпофлаону.

#### ВИСНОВКИ

1. За експериментальної гліцеролової моделі ГНН виявляються порушення екскреторної та іонорегулювальної функції нирок.
2. Введення щурам ліпофлаону зменшує ступінь порушених функцій нирок шляхом повернення здатності нирок до виведення водного навантаження, зменшення екскреції білка, а також позитивного впливу на процеси каналцевого транспорту іонів калію і натрію.

3. Ліпін у дозі рівній його вмісту у ліпофлаоні значно менше впливає на функцію нирок при тривалому використанні за умов гліцеролової нефропатії, однак підсилює дію ліпосомальної форми кверцетину (ліпофлаону) за рахунок збільшення біодоступності субстанції, а також потенціювання дії.
4. Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні фармакологічного ефекту препаратів у залежності від лікарської форми.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Берхин Е. Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов. – Барнаул, 1972. – 199 с.
2. Жилияев С. О. Порівняльний аналіз впливу кверцетину і ліпофлаону на показники енергетичного обміну у головному мозку щурів з моделлю черепно-мозкової травми / С. О. Жилияев, С. Ю. Штриголь // Запорожский мед. журн. – 2013. – № 2 (77). – С. 21-24.
3. Ігнатенко Т. С. Показники якості життя у хворих на хронічний гломерулонефрит з супутньою ІХС / Т. С. Ігнатенко // Питання експеримент. та клін. медицини. Зб. статей. – 2012. – Т. 3, вип. 16. – С. 66-69.
4. Михеева А. И. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56 / А. И. Михеева, И. А. Богодарова // Лаб. дело. – 1969. – № 7. – С. 441-442.
5. Наточин Ю. В. Физиология почки: формулы и расчеты / Ю. В. Наточин. – Л.: Наука, 1974. – 59 с.
6. Пикалюк В. С. Ультрамикроскопическое строение печени под воздействием гипергравитации в эксперименте / В. С. Пикалюк, Э. А. Гафарова, М. А. Кривенцов // Клін. анатомія та оперативна хірургія. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 36-40.
7. Романовский Б. В. Нанокмозиты как функциональные материалы / Б. В. Романовский, Е. В. Макшина // Сорос. образ. журн. – 2004. – № 8 (2). – С. 50.
8. Рябов С. И. Функциональная нефрология / С. И. Рябов, Ю. В. Наточин. – С.Пб.: Лань, 1997. – 304 с.
9. Чекман І. С. Нанотехнології, нанофармакологія, застосування нанопрепаратів у фармакології / І. С. Чекман // Буковинський мед. вісник. – 2012. – Т. 16, № 3 (63). Ч. 2. – С. 234-235.
10. Шахмаев А. Е. Получение липосомальных форм гидрофобных антиоксидантов / А. Е. Шахмаев, Ю. М. Краснопольский // Вісник НТУ «ХПІ». – 2012. – № 66 (972). – С. 141-157.
11. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Под ред. Н. У. Тица. – М.: Лабинформ, 1997. – С. 277-278.
12. Chander V. Reversal of experimental myoglobinuric acute renal failure in rats by quercetin, a bioflavonoid / V. Chander, D. Singh, K. Chopra // Phamacologie. – 2004. – Vol. 2773, № 1. – P. 49-56.

13. Jennings R. B. Lethal myocardialis chemic injury / R. B. Jennings, K. A. Reimer // Amer. J. Pathol. – 1982. – Vol. 122. – P. 219-231.
14. Mohanraj V. Nanopatcicles / V. Mohanraj, Y. Chen // Trop. J. Pharm. Res. – 2005. – Vol. 5 (1). – P. 501.
15. Repine J. E. Oxidant stress and chronic obstructive pulmonary disease / [J. E. Repine, A. Bast, I. Lankhorst et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 156. – P. 341-357.
16. Tabak C. Chronic obstructive pulmonary disease and intake of catechins, flavonols, and flavones: the MORGEN Study / [C. Tabak, C. Iija, C.W. Arts et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164. – P. 61-64.

**УДК 615.61-008-64+615.22-019****А. М. Горошко****ВЛИЯНИЕ ЛИПИНА КАК ОСНОВЫ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ КВЕРЦЕТИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У КРЫС ПРИ МНОГОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ**

Считается, что перспективным направлением повышения избирательности действия лекарственного средства является создание носителя, который способен удерживать лекарственное вещество в своей структуре и целенаправленно доставлять к необходимому органу с последующим его высвобождением, что снижает токсичность и защищает вещество от нейтрализующего действия физиологической среды. Сейчас внимание многих исследователей в фармакотерапии обращено на практическое использование липосом, которые и являются носителями действующих веществ. Таким препаратом является липосомальная форма кверцетина – липофлавон, в котором липин является основой и носителем действующего вещества. В результате эксперимента можно сделать вывод, что липин как уникальная система доставки увеличивает биодоступность липосомальной формы, а также за счет синергизма эффектов кверцетина и липосомальной формы фосфатидилхолина улучшаются нефропротекторные свойства липофлавона.

**Ключевые слова:** липин; липофлавон; функция почек; острая почечная недостаточность

**UDC 615.61-008-64+615.22-019****О. М. Goroshko****THE INFLUENCE OF LIPIN AS A BASIS OF QUERCETIN LIPOSOMAL FORM ON KIDNEY FUNCTION IN RATS AFTER REPEATED ADMINISTRATION**

It is considered that a perspective way to increase the selectivity of drug action is to create a carrier that can keep an active ingredient in its structure and purposefully deliver it to the the required organ with the following release which reduces toxicity and protects the substance from the neutralizing action of the physiological environment. At this time, the attention of many researchers is paid to the practical use of liposomes as the carriers of active ingredients in pharmacotherapy. Among such drugs there is a liposomal form of quercetin – the drug lipoflavon in which Lipin is the base and carrier of active ingredient. Experimental data allow to assume that Lipin as an unique delivery system increases the bioavailability of liposomal form and, through synergical effects of quercetin and phosphatylcholine liposomal form, enhances the renoprotective properties of lipoflavon.

**Key words:** Lipin; Lipoflavon; renal function; acute renal failure

Адреса для листування:

58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2.

Буковинський державний медичний університет

Надійшла до редакції 22.05.2014 р.