

УДК 616.61-02:615.322:615.453.2:635.615-092.9

К. В. МОНАТКО, В. Ю. СЛЕСАРЧУК, О. А. ПОДПЛЕТНЯ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

## ВПЛИВ ЛІОФІЛЬНОГО ПОРОШКУ М'ЯКОТІ КАВУНА НА СТАН ВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ДОКСОРУБІЦИНОВІЙ НЕФРОПАТІЇ

*Визначення впливу ліофільного порошку м'якоті кавуна (ЛПК) на стан видільної функції нирок при експериментальній доксорубіциновій нефропатії (ДН) проводилось на 24 білих щурах самцях лінії Wistar масою  $188,8 \pm 4,4$  г. Дослідні тварини були розподілені на 4 групи: 1 – контрольні щури ( $n=6$ ); 2 – модельна патологія (ДН без лікування) ( $n=6$ ); 3 – ДН + лікування ЛПК у дозі 150 мг/кг ( $n=6$ ); 4 – ДН + лікування препаратом «Канефрон Н» у дозі 27 мг/кг ( $n=6$ ). На 21 добу експерименту тварин поміщали в обмінні клітки для двогодинного збору сечі. У плазмі крові та сечі визначали вміст креатиніну, сечовини, натрію, загального білка. ЛПК в дозі 150 мг/кг, як і препарат порівняння «Канефрон Н», чинить нефропротекторний ефект в умовах ДН у щурів, а саме сприяє нормалізації діурезу та ШКФ, відновленню реабсорбції натрію та води. ЛПК знижує рівень креатиніну плазми, прискорює його екскрецію, знижує втрату білка із сечею.*

*Ключові слова:* ліофільний порошок м'якоті кавуна; нирки; доксорубіцин; нефропатія

### ВСТУП

Пошук препаратів, здатних захистити організм від токсичної дії протипухлинних хімотерапевтичних препаратів, залишається актуальною та невирішеною проблемою. Доксорубіцин – антибіотик антрациклінового ряду з широким спектром протипухлинної активності. Механізм дії обумовлений здатністю взаємодіяти з ДНК та перешкоджати синтезу нуклеїнових кислот. Виявляє виражену імунодепресивну дію. Високоактивний відносно багатьох форм пухлин. Такий механізм дії доксорубіцину має значну антимітотичну активність, однак низьку селективність дії, що супроводжується вираженими побічними ефектами [7, 8]. Клінічне застосування доксорубіцину має суттєві обмеження внаслідок високої кардіо- [11, 18], гепато- і нефротоксичності [13, 15]. Найпоширеніший механізм токсичного ушкодження нирок пов'язаний з утворенням вільних радикалів кисню в результаті окисно-відновних циклічних реакцій [12, 16], що спричиняє розвиток доксорубіцинової нефропатії (ДН) з пошкодженням всіх структур ниркового фільтра і, в першу чергу, базальної мембрани [9, 14]. У складі базальної мембрани зменшується кількість макромолекул глікозаміногліканів та глікопротеїнів, особливо гепарансульфату, який є основним фактором ниркової проникності. Це призводить до виникнення протеїнурії та інших проявів сечового синдрому

[17, 19]. Тривале введення доксорубіцину може призводити до гломерулосклерозу та розвитку вираженої ниркової недостатності [5].

Таку експериментальну модель використовують для проведення фармакологічних скринінгових досліджень перспективних нефропротекторів, які не чинять швидкого впливу на функціональний стан нирок. Захистити нирки після хімотерапії можна за допомогою супровідної фітотерапії [3], яка здатна забезпечити антиоксидантну, мембранопротекторну та антиоксидантну дію. Оскільки у хімічному складі ЛПК присутні мембранопротекторні, антиоксидантні та цитопротекторні компоненти [1], доцільним було дослідити його вплив на перебіг ДН.

Мета дослідження – визначення впливу ліофільного порошку м'якоті кавуна на стан видільної функції нирок при експериментальній ДН.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Визначення впливу ЛПК на стан видільної функції нирок при експериментальній ДН проводилось на 24 білих щурах самцях лінії Wistar масою  $188,8 \pm 4,4$  г. Дослідні тварини були розподілені на 4 групи: 1 – контрольні тварини ( $n=6$ ); 2 – модельна патологія (ДН без лікування) ( $n=6$ ); 3 – ДН + лікування ЛПК у дозі 150 мг/кг ( $n=6$ ); 4 – ДН + лікування препаратом «Канефрон Н» у дозі 27 мг/кг ( $n=6$ ). Найбільш оптимальним способом відтворення даної патології є внутрішньоочеревинне введення доксорубіцину у

© Монатко К. В., Слесарчук В. Ю., Подплетня О. А., 2014

Таблиця

**РЕНАЛЬНІ ЕФЕКТИ ЛІОФІЛЬНОГО ПОРОШКУ М'ЯКОТІ КАВУНА У ЩУРІВ З ДОКСОРУБІЦИНОВОЮ НЕФРОПАТІЄЮ НА 21-ШУ ДОБУ ЕКСПЕРИМЕНТУ ЗА УМОВ ВОДНОГО НАВАНТАЖЕННЯ (M±m, n=6)**

Показники	Група			
	контроль	ДН	ДН + ЛПК, 150 мг/кг	ДН + «Канефрон Н», 27 мг/кг
Діурез, мл/100 за 2 год	1,8 ± 0,11	2,8 ± 0,08*	2,4 ± 0,05*#	2,2 ± 0,03*#
ШКФ, мл/100 за хв	0,39 ± 0,02	0,15 ± 0,0*	0,31 ± 0,02*#	0,32 ± 0,03#
Реабсорбція натрію, %	99,9 ± 0,01	85,9 ± 0,45*	94,4 ± 0,36*#	98,8 ± 0,11*#
Реабсорбція води, %	96,1 ± 0,1	84,7 ± 0,3*	93,4 ± 0,3*#	94,1 ± 0,4*#
Вміст креатиніну в плазмі, мкмоль/л	57,6 ± 0,5	107,7 ± 2,3*	91,3 ± 2,6*#	93,7 ± 3,0*#
Екскреція креатиніну, мкмоль/100 г за 2 год	2,7 ± 0,2	2,0 ± 0,1*	3,4 ± 0,2*#	3,6 ± 0,3*#
Вміст білка в сечі, мг/мл	0,27 ± 0,01	0,73 ± 0,04*	0,30 ± 0,02#	0,33 ± 0,02*#
Вміст сечовини в плазмі, ммоль/л	3,7 ± 0,1	4,6 ± 0,1*	3,6 ± 0,1#	4,0 ± 0,1#
Екскреція сечовини, ммоль/100 г за 2 год	0,1 ± 0,01	0,5 ± 0,01*	0,3 ± 0,01*#	0,2 ± 0,01*#

Примітки:

1) \* – достовірні зміни відносно контролю (p &lt; 0,05);

2) # – достовірні зміни відносно модельної патології (p &lt; 0,05).

дозі 10 мг/кг і концентрації 1 мг/мл у фізіологічному розчині [4, 9]. Досліджувані препарати вводили щоденно за годину до введення доксорубіцину. На 21 добу експерименту за годину після внутрішньошлункового введення досліджуваних препаратів щури отримували рідинне навантаження – фізіологічний розчин з розрахунку 3 мл на 100 г маси тіла. Дослідних тварин поміщали в обмінні клітки для двогодинного збору сечі [2]. Маніпуляції, що причиняли тваринам біль, проводили під тіопенталовим наркозом. У плазмі крові та сечі дослідних тварин визначали вміст креатиніну, сечовини, натрію, загального білка.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою пакету програм Statistica v.6.1 (Statsoft Inc., США) [6, 10]. Гіпотезу про нормальний закон розподілу показників перевіряли за критерієм Колмогорова-Смирнова. Основні характеристики наведені у вигляді кількості спостережень (n), середньої арифметичної величини (M), стандартної помилки середньої (m), відносних показників (абс., %), рівня статистичної значущості (p). Порівняння статистичних характеристик у різних групах проводили для середніх величин за t-критерієм Стьюдента. Зміни вважали статистично значущими при p < 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В умовах ДН на тлі водного навантаження спостерігали порушення видільної функції нирок щурів (табл.). У групі модельної патології розвивалась поліурія, достовірно збільшився діурез у порівнянні з контролем на 52,2 % (p < 0,05), розвивалась гіперазотемія, креатинін та сечовина у плазмі крові зростали на 87,0 % (p < 0,05) та 25,0 % (p < 0,05) відповідно. На 61,0 % (p < 0,05) знизилась швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), реабсорбція натрію – на 14,1 % (p < 0,05) та води – на 11,9 % (p < 0,05). Спостерігалась виражена протеїнурія, вміст білка в сечі перевищував вихідні показники на 170,0 % (p < 0,05).

ЛПК при курсовому введенні сприяв покращенню видільної функції нирок в умовах ДН. Діурез під впливом досліджуваного препарату на 13,1 % (p < 0,05) був нижчим за показники модельної патології. ЛПК сприяв відновленню ШКФ (106,7 %, p < 0,05 відносно модельної патології), реабсорбції натрію та води. ЛПК попереджував розвиток гіперазотемії, креатинін плазми крові знизився на 15,2 % (p < 0,05), рівень сечовини у плазмі крові – на 21,7 % (p < 0,05) відповідно відносно модельної патології. При введенні ЛПК екскреція креатиніну збільшувалась на 70,0 % (p < 0,05), екскреція сечовини знизилась на 40,0 % (p < 0,05) відповідно відносно модельної патології. ЛПК попереджував втрату білка із сечею.

Препарат порівняння «Канефрон Н» сприяв зниженню поліурії (діурез знижувався відносно модельної патології на 21,4 %, p < 0,05). Відновлювались ШКФ (у 2,1 рази перевищила значення модельної патології, p < 0,05), реабсорбція натрію та води. Під впливом «Канефрону Н» відмічалось зниження концентрації креатиніну у плазмі та збільшення рівня екскреції на 80,9 % (p < 0,05) відносно модельної патології. Рівень сечовини у плазмі знижувався на 13,0 % (p < 0,05), її екскреція – на 60,0 % (p < 0,05) відносно модельної патології. Вміст білка в сечі знижувався на 54,8 % (p < 0,05).

Отже, ЛПК у дозі 150 мг/кг чинить нефропротекторний ефект в умовах доксорубіцинової нефропатії у щурів, а саме сприяє нормалізації діурезу та ШКФ, відновлює реабсорбцію натрію та води. ЛПК знижує рівень креатиніну плазми, прискорює його екскрецію, знижує втрату білка із сечею. Нефропротекторна дія ЛПК за силою не поступається препарату порівняння «Канефрон Н».

### ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень стану видільної функції нирок щурів свідчать про те, що ліофіль-

ний порошок м'якоті кавуна виявляє захисну дію на нирки в умовах доксорубіцинової нефропатії. Вони можуть експериментально обґрунтувати доцільність застосування ліофільного порошку м'якоті кавуна як нефропротекторного засобу в клінічній практиці.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Антиейджинг: фітотерапія проти старіння: [монографія] / [Л. В. Соколова, О. І. Павх, О. М. Шаповал та ін.] За ред. доц. Л. В. Соколової. – Тернопіль: Крок, 2011. – 190 с.
2. Берхин Е. Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов. – Барнаул: Алтайское книжн. изд-во, 1972. – 199 с.
3. Биохимия растений: [учеб. пособие] / Под ред. Л. А. Красильниковой. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2004. – 224 с.
4. Зупанець І. А. Моделювання мембранозної нефропатії у лабораторних тварин для скринінгових досліджень лікарських препаратів мембранопротекторної дії / І. А. Зупанець, С. К. Шебеко // Клінічна фармація. – 2004. – Т. 8, № 3. – С. 36-40.
5. Пиріг Л. Лікування хворих на гломерулонефрит з анефротичним синдромом / Л. Пиріг, І. Дудар, О. Таран, Р. Валецька // Ліки України. – 2004. – № 5. – С. 18-20.
6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
7. Семиглазов В. Ф. Проблема рака молочной железы на пороге XXI века: [актовая речь]. НИИ онкол. им. проф. Н. Н. Петрова. – С.Пб., 1997. – 16 с.
8. Сыркин А. Б. Экспериментальная химиотерапия злокачественных опухолей на современном этапе / [А. Б. Сыркин, Г. К. Герасимова, Ю. А. Барышников и др.] // Вопр. онкол. – 1995. – Т. 41, № 2. – С. 41-45.
9. Штриголь С. Ю. Методы экспериментального моделирования поражения почек для фармакологических исследований: [метод. рекоменд.] / [С. Ю. Штриголь, В. М. Лісовий, І. А. Зупанець та ін.]. – К., 2009. – 47 с.
10. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – С.Пб.: ВМедА, 2002. – 266 с.
11. Arola O. J. Acute doxorubicin cardiotoxicity involves cardiomyocyte apoptosis / O. J. Arola, A. Saraste, K. Pulkki // Cancer Res. – 2000. – Vol. 60. – P. 1789-1792.
12. Davies K. J., Doroshov J. H. Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria. I. Anthracycline radical formation by NADH dehydrogenase // J. Biol. Chem. – 1986. – Vol. 261, № 7. – P. 3060-3067.
13. Dziegiel P. Role of exogenous melatonin in reducing the nephrotoxic effect of daunorubicin and doxorubicin in the rat // [P. Dziegiel, E. Suder, P. Surowiak et al.] / J. Pineal. Res. – 2002. – Vol. 33. – P. 95-100.
14. Hertzan-Levy Sh. Glomerular basement membrane anionic sites in adriamycin nephropathy: effect of saline loading and nitric oxide modulation // [Sh. Hertzan-Levy, R. Fish, E. Skutelsky et al.] / Nephron. – 2000. – Vol. 84, № 4. – P. 354-361.
15. Mazue G. Anthracyclines: a review of general and special toxicity studies // [G. Mazue, M. Iatropoulos, A. Imondi et al.] / Int. J. Oncol. – 1995. – Vol. 7. – P. 713-726.
16. Powis G. Free radical formation by antitumor quinones // Free Radic. Biol. Med. – 1989. – Vol. 6, № 1. – P. 63-101.
17. Raats I. C. J. Glomerular heparan sulfate alterations: mechanisms and relevance for proteinuria / I. C. J. Raats, J. Van Den Born, J. H. M. Berden // Kidney Int. – 2000. – Vol. 57. – P. 385-400.
18. Singal P. K., Deally C. M. R., Weinberg L. E. Subcellular effects of adriamycin in the heart: a concise review // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1987. – Vol. 19. – P. 817-828.
19. Xiaozhong L. Adriamycin increases podocyte permeability: evidence and molecular mechanism / L. Xiaozhong, Y. Haitao, Z. Xueguang // Chin. Med. J. – 2003. – Vol. 116, № 12. – P. 1831-1835.

**УДК 616.61-02:615.322:615.453.2:635.615-092.9****Е. В. Монатко, В. Ю. Слесарчук, Е. А. Подплетня****ВЛИЯНИЕ ЛИОФИЛЬНОГО ПОРОШКА МЯКОТИ АРБУЗА НА СОСТОЯНИЕ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДОКСОРУБИЦИНОВОЙ НЕФРОПАТИИ**

Определение влияния лиофильного порошка мякоти арбуза (ЛПК) на состояние выделительной функции почек при экспериментальной доксорубициновой нефропатии (ДН) проводилось на 24 белых крысах самцах линии Wistar массой  $188,8 \pm 4,4$  г. Животные были разделены на 4 группы: 1 – контрольные крысы (n=6); 2 – модельная патология (ДН без лечения) (n=6); 3 – ДН + лечение ЛПК в дозе 150 мг/кг (n=6); 4 – ДН + лечение препаратом «Канефрон Н» в дозе 27 мг/кг (n=6). На 21 сутки эксперимента животных помещали в обменные клетки для двухчасового сбора мочи. В плазме крови и моче определяли содержание креатинина, мочевины, натрия, общего белка. В условиях ДН на фоне водной нагрузки наблюдали нарушение выделительной функции почек крыс. ЛПК в дозе 150 мг/кг, как и препарат сравнения «Канефрон Н», оказывает нефропротекторный эффект в условиях ДН у крыс, а именно способствует нормализации диуреза и СКФ, восстановлению реабсорбции натрия и воды. ЛПК снижает уровень креатинина плазмы, ускоряет его выведение, снижает потерю белка с мочой.

**Ключевые слова:** лиофильный порошок мякоти арбуза; почки; доксорубицин; нефропатия

**UDC 616.61-02:615.322:615.453.2:635.615-092.9****Е. V. Monatko, V. Yu. Slesarchuk, E. A. Podpletia****THE EFFECT OF WATERMELON PULP LYOPHILIZED POWDER ON THE EXCRETORY RENAL FUNCTION IN RATS WITH EXPERIMENTAL DOXORUBICIN-INDUCED NEPHROPATHY**

The influence of watermelon pulp lyophilized powder (WLP) on the status of excretory renal function in experimental doxorubicin-induced nephropathy (DN) was studied on 24 male Wistar albino rats (body weight  $188.8 \pm 4.4$  g). The experimental animals were divided into 4 groups as follows: 1 – control rats (n = 6); 2 –untreated DN group; 3 – DN + WLP at a dose of 150 mg/kg (n = 6); 4 – DN + “Canephron H” at a dose of 27 mg/kg (n = 6). On day 21 of the experiment the animals were placed in metabolic cages for two-hour urine collection. Creatinine, urea, sodium, total protein levels were determined in blood plasma and urine. WLP as well as reference drug “Canephron H” exerts nephroprotective effect under the conditions of DN in rats, namely promotes normalization of diuresis and glomerular filtration rate, restores sodium and water reabsorption. WLP decreases content of creatinine in blood plasma, accelerates its excretion, reduces protein loss in urine.

**Key words:** watermelon pulp lyophilized powder; kidney; doxorubicin-induced nephropathy

Адреса для листування:  
49044, м. Дніпропетровськ, вул. Дзержинського, 9.  
E-mail: s.monatko@gmail.com.  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ  
України»

Надійшла до редакції 02.06.2014 р.