

ИЗУЧЕНИЕ НЕФРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИЗ КОРНЕЙ ШЛЕМНИКА БАЙКАЛЬСКОГО (*SCUTELLARIA BAICALENSIS GEORGI*) И ЕГО КОМПЛЕКСА ВКЛЮЧЕНИЯ С 2-ГИДРОКСИПРОПИЛ- β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ХЛОРИДОМ РТУТИ (II)

Е. Г. Доркина, А. А. Потапова, Е. О. Сергеева, Л. А. Саджая, Л. И. Щербакова

Пятигорский медико-фармацевтический институт

Сухой экстракт шлемника байкальского в дозе 300 мг/кг и его комплекс включения с 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином в дозе 15 мг/кг при токсическом поражении почек хлоридом ртути (II) у крыс обладают равнозначным и более выраженным нефропротекторным действием, чем препарат сравнения «Урокам».

Ключевые слова: шлемник байкальский, сухой экстракт, комплекс включения с 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином, сулемовый нефроз, нефропротекторное действие.

STUDY OF NEPHROPROTECTIVE ACTION OF DRY EXTRACT FROM ROOTS OF *SCUTELLARIA BAICALENSIS* AND ITS COMPLEX OF INCLUSION WITH 2-HYDROXYPROPYL- β -CYCLODEXTRIN UPON MERCURY (II) CHLORIDE INTOXICATION

E. G. Dorkina, A. A. Potapova, E. O. Sergeeva, L. A. Sadzhaya, L. I. Scherbakova

The dry extract from *Scutellaria baicalensis* at a dose of 300 mg/kg body weight and its complex of inclusion with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin at a dose of 15 mg/kg weight have an equivalent and more marked nephroprotective action compared with the standard medicine «Uroкам» in toxic damage of kidney by mercury (II) chloride in rats.

Key words: *Scutellaria baicalensis*, dry extract, inclusion complex with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin, mercury (II) chloride intoxication, nephroprotection.

Одним из наиболее часто встречающихся заболеваний почек является токсическая нефропатия в результате отравления промышленными и бытовыми ядами. Более 20 % от общего числа больных с патологией почек составляют пациенты с почечной недостаточностью токсической этиологии. В различных отраслях промышленности и сельском хозяйстве широко используется ртуть. Основным депо для ртути являются почки. В экспериментальной медицине «сулемовая почка» рассматривается как классический вариант нефроза. Проникновению в клетку ионов ртути предшествует повреждение клеточной мембраны в результате взаимодействия с сульфгидрильными группами белков, что сопровождается нарушением ее структуры [1]. Проникнув внутрь клетки, ртуть накапливается в ядре, митохондриях, цитоплазме, митохондриях, выключая из биохимических процессов реакции с сульфгидрильными, карбоксильными и аминогруппами. Нарушаются белковый, нуклеиновый, энергетический обмен веществ, стабильность тканевых липопротеидных комплексов [6].

Несмотря на имеющийся арсенал препаратов, поиск новых эффективных лекарственных средств для коррекции ренальной патологии является актуальной задачей

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение нефропротекторного действия при интоксикации хлоридом ртути (II) сухого экстракта (СЭ) из шлемника байкальского (ШБ), содержащего 95 %

флавоноидов байкалина, и водорастворимого комплекса включения СЭ с 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином (2-ГП- β -ЦД), что предполагает увеличение биодоступности байкалина.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на 33 крысах-самках линии Wistar с массой 220—240 г. Поражение почек воспроизводили путем однократного внутрибрюшинного введения раствора ртути двуххлористой в дозе 2 мг/кг. Животные опытных групп за 1 ч до инъекции сулемы, а затем 1 раз в день в течение 5 суток получали СЭ ШБ перорально в эффективной дозе 300 мг/кг, комплекс включения с 2-ГП- β -ЦД — внутрибрюшинно в дозе 15 мг/кг [2], препарат сравнения «Урокам» — перорально в дозе 1,25 мл/кг. Группа крыс патологического контроля получала воду в эквивалентном количестве по той же схеме. Забой животных проводили путем декапитации на 6-е сутки после введения сулемы. Одновременно проводили забой интактной группы крыс. Исследование функционального состояния почек проводили путем определения диуреза с 2,5%-й водной нагрузкой за 2 ч, содержания креатинина и мочевины в моче и сыворотке крови — унифицированным методом с помощью наборов реактивов «Ольвекс диагностикум», скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — по клиренсу эндогенного креатинина [4]. Кроме того, рассчитывали весовой индекс почек, а для оценки интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) в го-

могенатах почек спектрофотометрически определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК) [3], а также интенсивность Fe^{2+} -аскорбат индуцированного ПОЛ в постъядерной фракции почек по накоплению малонового диальдегида (МДА) [5].

Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с вычислением среднего значения M и стандартной ошибки среднего значения m с использованием параметрического t -критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из данных табл. 1, однократное введение раствора хлорида ртути (II) вызывает токсическое поражение почек с развитием выраженного азотемического синдрома и нарушением экскреторной функции почек. Так, у животных контрольной группы по сравнению с интактными крысами резко возрастала концентрация креатинина на 62 % в сыворотке крови и снижалась на 63 % в моче. При этом содержание мочевины в контроле также достоверно увеличилось в сыворотке на 291 % и снизилось в моче на 34 %.

Введение крысам СЭ ШБ и его комплекса включения на фоне почечной недостаточности оказало выраженное гипоазотемическое действие, эффективность которого превышала таковую препарата сравнения «Урокам» (табл. 1).

При лечебном применении СЭ ШБ содержание креатинина и мочевины в сыворотке крови и в моче крыс полностью нормализовалось, достоверно не отличаясь от соответствующих значений у интактных животных.

Введение комплекса включения с 2-ГП-β-ЦД также способствовало восстановлению указанных показателей до уровня нормы, за исключением содержания мочевины в сыворотке крови, которое снизилось на 67 % по отношению к контролю ($p < 0,05$), но было достоверно выше, чем в норме на 29 %. При введении же «Урокама» содержание креатинина и мочевины в моче достоверно не отличалось от уровня патологического контроля, оставаясь ниже нормы на 53 % ($p < 0,05$) и на 25 % ($p < 0,05$) соответственно.

Из данных табл. 1 также видно, что при поражении почек сулемой резко снижалась СКФ, которая является важнейшим показателем экстреторной функции почек. У крыс контрольной группы СКФ была ниже, чем у интактных крыс на 89 % ($p < 0,05$). Применение СЭ ШБ и его комплекса включения в значительной степени повышало этот показатель на 575 % и 635 % соответственно по отношению к контролю ($p < 0,01$). У крыс, получавших комплекс включения СЭ ШБ с 2-ГП-β-ЦД, СКФ достоверно не отличалась от уровня нормы. В то же время, у животных, получавших «Урокам», СКФ была достоверно ниже, чем у интактной группы, на 68 %, хотя увеличилась по сравнению с контролем на 184 % ($p < 0,01$).

Было также установлено (табл. 2), что интоксикация животных сулемой сопровождалась угнетением диуреза и увеличением весового индекса почек, свидетельствующими о снижении водовыделительной функции почек и формировании острой воспалительной реакции. У животных контрольной группы объем выделяемой мочи достоверно уменьшался на 54 % по сравнению с интактной группой. У крыс, получавших СЭ ШБ и его комплекс включения, диурез восстанавли-

Таблица 1

Влияние СЭ ШБ и его комплекса включения на показатели функционального состояния почек при сулемовом нефрозе

Показатели	Экспериментальные группы				
	Интактные, $n = 5$	Контроль (сулема), $n = 5$	Опыт 1 (СЭШБ, 300мг/кг + сулема), $n = 7$	Опыт 2 (СЭШБ+ 2-ГП-β-ЦД, 15мг /кг + сулема), $n = 7$	Опыт 3 (Урокам, 1,25мл/кг + сулема), $n = 6$
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	95,7 ± 2,1	155,2 ± 15,7*	97,7 ± 5,6*	89,5 ± 4,4*	93,2 ± 4,7*
Креатинин мочи, мкмоль/л	2433,0 ± 213,5	911,0 ± 98,8*	1930,0 ± 190,8*	1978,0 ± 169,3*	1145,0 ± 117,7* ^{Δ#}
Мочевина сыворотки крови, ммоль/л	6,62 ± 0,38	25,90 ± 2,45*	7,98 ± 0,50*	8,55 ± 0,72*	11,70 ± 1,31* ^Δ
Мочевина мочи, ммоль/л	97,1 ± 5,0	64,4 ± 3,2*	105,4 ± 8,2*	95,9 ± 9,1*	72,9 ± 7,7* ^Δ
СКФ, мкл/ 100г/ мин	45,10 ± 3,11	5,10 ± 0,86*	34,4 ± 3,1*	37,50 ± 4,14*	14,50 ± 1,82* ^{Δ#}

Примечание. Различия достоверны ($p < 0,05$).

*В сравнении с интактными животными; *в сравнении с контролем; ^Δв сравнении с опытом 1; [#]в сравнении с опытом 2.

Влияние СЭ ШБ и его комплекса включения с 2-ГП-β-ЦД на диурез и весовой индекс почек на фоне сулемового нефроза

Показатели	Экспериментальные группы				
	интактные, n = 5	контроль (сулема), n = 5	опыт 1 (СЭШБ, 300 мг/кг+ сулема), n = 7	опыт 2 (СЭШБ+ 2-ГП-β-ЦД, 15 мг /кг + сулема), n = 7	опыт 3 (урокам, 1,25 мл/кг+ сулема), n = 6
Объем мочи мл /100г /2ч	2,180 ± 0,159	1,0000 ± 0,0949*	2,090 ± 0,109*	2,010 ± 0,111*	1,640 ± 0,136* ^{Δ#}
Весовой индекс (левая почка)	0,3050 ± 0,0209	0,4530 ± 0,0253*	0,3560 ± 0,0152*	0,3430 ± 0,0366*	0,3570 ± 0,0302*
Весовой индекс (правая почка)	0,3100 ± 0,0181	0,4090 ± 0,0211*	0,3140 ± 0,0117*	0,3290 ± 0,0162*	0,3370 ± 0,0234*

Примечание. Различия достоверны (p < 0,05).

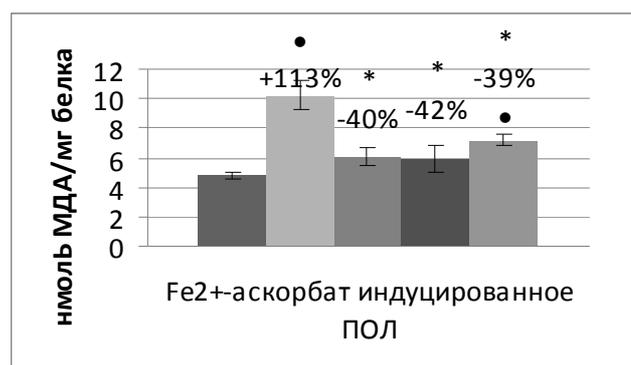
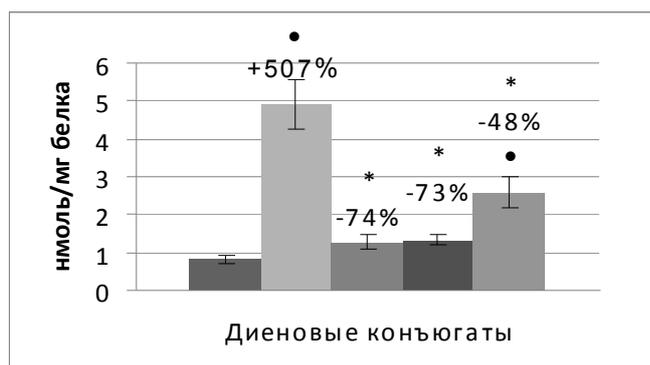
*В сравнении с интактными животными; *в сравнении с контролем; ^Δв сравнении с опытом 1; [#]в сравнении с опытом 2.

ливался до значений интактных животных. При введении препарата сравнения «Урокама» объем мочи хотя и увеличивался по сравнению с контролем, но оставался достоверно более низким, чем у интактных крыс на 25 %. Весовой индекс обеих почек у животных всех трех опытных групп снижался до уровня нормы (достоверные отличия по сравнению с интактной группой отсутствовали).

Одновременно с нарушением морфофункциональных показателей почек при интоксикации хлоридом ртути (II) у крыс патологического контроля наблюдалось увеличение содержания в почках первичных продуктов ПОЛ (ДК) в 6 раз и повышалась интенсивность Fe²⁺-аскорбат индуцированного ПОЛ

в постъядерной фракции почек в 2,1 раза по сравнению с соответствующими значениями у интактных животных (рис.). При введении СЭ ШБ и комплекса включения с 2-ГП-β-ЦД отмечалась нормализация исследованных показателей: снижение содержания ДК и скорость образования МДА по сравнению с контрольной группой крыс замедлялась на 74 % и 40 % под влиянием СЭ ШБ и на 73 % и 42 % — под влиянием комплекса СЭ с 2-ГП-β-ЦД, то есть практически в равной степени.

Введение же «Урокама» уменьшало эти показатели в меньшей мере: содержание ДК — на 48 %, накопление МДА — на 39 %, причем они были достоверно выше нормы на 217 % и 40 % соответственно.



■ Интактные
■ СЭ ШБ + сулема
■ Урокама+сулема

■ Сулема
■ СЭ ШБ + 2-ГП-β-ЦД + сулема

а

б

Различия достоверны (p < 0,05):

*в сравнении с интактными животными; *в сравнении с контролем.

Рис. Влияние СЭ и его комплекса включения на содержание диеновых конъюгатов (а) и интенсивность Fe²⁺-аскорбат индуцированного ПОЛ (б) при сулемовом нефрозе

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Введение лабораторным животным хлорида ртути (II) вызывает развитие острой почечной недостаточности, сопровождающейся азотемией, олигоурией, снижением диуреза и скорости клубочковой фильтрации, увеличением весового индекса почек, с одновременной активацией ПОЛ в почках.

2. СЭ ШБ в дозе 300 мг/кг и СЭ с 2-ГП-β-ЦД в дозе 15 мг/кг при лечебном применении проявляют более выраженное, чем у препарата сравнения «Урокам» нефрозащитное действие при острой сулемовой почечной недостаточности у крыс.

3. При введении «Урокама» на фоне сулемого нефроза СКФ, диурез, показатели ПОЛ восстанавливаются в значительно меньшей степени по сравнению с СЭ ШБ при внутрибрюшинном и пероральном введении.

4. Применение СЭ ШБ в виде комплекса с 2-ГП-β-ЦД позволяет значительно уменьшить дозу (с 300 до 15 мг/кг), не снижая при этом эффективности действия.

5. Полученные результаты свидетельствуют о перспективе создания различных форм лекарственных препаратов из шлемника байкальского, обладающих нефропротекторным действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов, Г. П., Оганезова Л. Г., Соколова А. В. // Клиническая нефрология. — 2011. — № 6 — С. 16—20.
2. Изучение гепато- и нефропротекторного действия сухого экстракта из шлемника байкальского и его комплекса включения с 2-гидроксипропил-β-циклодекстрином / Е. Г. Доркина, А. А. Потапова, Л. И. Щербакова и др. // Теоретические и практические аспекты современной медицины: мат. Междунар. заочн. науч.-практ. конф. — Новосибирск, 2013. — С.77—89
3. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. — Минск: Беларусь, 2000. — Т. 2. — 463 с.
4. Кучук Э. Н., Висмонт Ф. И. Патологическая физиология почек. — Минск, 2011. — 41с.
5. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Д. Современные методы в биохимии. — М., 1977. — С. 66—68.
6. Necib Y., Bahi A., Zerizer S. // Journal of Stress Physiology & Biochemistry. — 2013. — Vol. 9 (2). — P. 159—172.

Контактная информация

Доркина Елена Григорьевна — д. б. н., доцент, заведующая кафедрой биохимии и микробиологии, ПМФИ — филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ МЗ РФ, e-mail: elenadorkina@yandex.ru

УДК 616.248-053.2-08

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

В. А. Горбунов, О. В. Магницкая, Ю. В. Пономарева, И. Н. Шишиморов

*Волгоградский государственный университет,
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии*

Стартовая терапия флутиказона пропионатом (100 мкг/сут) у детей до 5 лет с неконтролируемой астмой обладает экономическими преимуществами в достижении контроля над астмой и меньшей стоимостью 1 бессимптомного дня по сравнению с терапией монтелукастом (4 мг/сут).

Ключевые слова: дети раннего возраста, флутиказона пропионат, монтелукаст, фармакоэкономические исследования, анализ «затраты/эффективность».

PHARMACOECONOMIC JUSTIFICATION FOR THE CHOICE OF INITIAL THERAPY OF UNCONTROLLED BRONCHIAL ASTHMA IN YOUNG CHILDREN

V. A. Gorbunov, O. V. Magnitskaya, Ju. V. Ponomareva, I. N. Shishimorov

Initial therapy with fluticasone propionate (100 mg/day) in children under 5 with uncontrolled bronchial asthma has economic advantages in achieving asthma control and a lower cost of 1 asymptomatic day if compared with montelukast therapy (4 mg/day).

Key words: pre-school children, fluticasone propionate, montelukast, pharmacoeconomic studies, cost-effectiveness analysis.

В современном обществе бронхиальная астма относится к числу наиболее распространенных хронических заболеваний у детей и трудоспособных взрослых, в мире около 250 миллионов человек страдают этим недугом [1]. Широкое распространение, необходимость продолжительного лечения, значительные финансовые поте-

ри и затраты для государства и пациента определяют значимость рациональной терапии бронхиальной астмы не только с медицинской, но экономической точки зрения [2]. В РФ финансовые затраты по астме составляют более 100 тыс. рублей на одного больного в год. По совокупности прямых и непрямых затрат это заболевание относится к