

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.149.77>**ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ КАРВЕДИЛОЛА ПРИ ГЛИЦЕРИНИНДУЦИРОВАННОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КРЫС В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Научная статья

Вечканова Н.А.¹, Ляпина С.А.², Абанова Е.В.^{3,*}, Беспалова А.М.⁴, Еналиева Л.Р.⁵, Большакова А.В.⁶, Кириллова А.В.⁷, Хрипченко М.В.⁸, Вильдеманова К.А.⁹, Рябов М.Ф.¹⁰, Белоклоков В.О.¹¹^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11} Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Саранск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (abanovaev[at]mail.ru)

Аннотация

Проблема рабдомиолиза актуальна и сегодня. В данном исследовании мы изучили влияние карведилола при глицерининдуцированной острой почечной недостаточности у крыс в эксперименте. Введение глицерина значимо увеличило уровень креатинина и азота мочевины, так, в группе 2, уровень креатинина составил $331,43 \pm 7,8$ мкмоль/л, $p < 0,05$. У животных в группе №1 (контроль) морфологические изменения отсутствовали. У животных в группе 2 отмечены выраженные гистологические изменения в корковом веществе и мозговом веществе. Полученные данные говорят о том, что повреждение почек, вызванное введением глицерина, связано с его способностью опосредовано продуцировать свободные радикалы, а протективная способность карведилола, вероятно, обусловлена его хелатирующей функцией.

Ключевые слова: карведилол, острая почечная недостаточность, глицерин.**EVALUATION OF CARVEDILOL ADMINISTRATION IN GLYCEROLINDUCED ACUTE RENAL FAILURE IN RATS IN AN EXPERIMENT**

Research article

Vechkanova N.A.¹, Lyapina S.A.², Abanova Y.V.^{3,*}, Bepalova A.M.⁴, Yenalieva L.R.⁵, Bolshakova A.V.⁶, Kirillova A.V.⁷, Khripchenko M.V.⁸, Vildemanova K.A.⁹, Ryabov M.F.¹⁰, Beloklokov V.O.¹¹^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11} National Research Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

* Corresponding author (abanovaev[at]mail.ru)

Abstract

The problem of rhabdomyolysis is still relevant today. In this research, we studied the effect of carvedilol in glycerol-induced acute renal failure in rats in an experiment. Glycerin administration significantly increased creatinine and urea nitrogen levels, thus, in group 2, creatinine level was 331.43 ± 7.8 $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.05$. In animals in group 1 (control) morphological changes were absent. Animals in group 2 showed significant histological changes in cortical and brain matter. The obtained data suggest that the renal damage caused by intravenous administration of glycerol is associated with its ability to indirectly produce free radicals, and the protective ability of carvedilol is probably due to its chelating function.

Keywords: carvedilol, acute renal failure, glycerin.**Введение**

Проблема рабдомиолиза актуальна и сегодня. При данном клиническом синдроме повреждается целостность сарколеммы скелетных мышц, что сопровождается высвобождением компонентов клеток в кровотоки [1], и может привести к потенциально опасным для жизни осложнениям, включая острую почечную недостаточность и остановку сердца. Наиболее широко используемая модель острой почечной недостаточности основана на внутримышечной инъекции раствора глицерина, на фоне введения глицерина возникает некроз мышечных клеток, миоглобинурия, развивается острая почечная недостаточность, что инициирует образование свободных радикалов, а также перекисное окисление липидов (ПОЛ). В литературе есть упоминание о том, что карведилол действует как антиоксидант и способен ингибировать процессы ПОЛ, тем самым предотвращая истощение эндогенных антиоксидантов [2], [3]. В данном исследовании мы изучили влияние карведилола при глицерининдуцированной острой почечной недостаточности у крыс в эксперименте.

Методы и принципы исследования

Все манипуляции с животными проводились в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных [4]. Эксперимент проводился на 24 животных (нелинейные белые крысы обоего пола массой 270-325 г.). Животным был предоставлен свободный доступ к лабораторному корму и воде, за 24 часа до эксперимента был ограничен доступ к воде. Животных разделили на три группы, $n=8$ в каждой. Группа 1 (контроль), получила эквивалентный объем раствора NaCl вместо глицерина. Группы 2, внутримышечно (в\м) получила 8 мл\кг раствора глицерина в задние конечности. Группа 3, в\м раствор глицерина 8 мл\кг+ карведилол 2 мг\кг внутрибрюшинно (в\б) (за 30 мин до и через 12 ч после инъекции глицерина). Предварительно таблетки карведилола 25 мг измельчались до порошка, и к необходимому объему из расчета 2 мг\кг карведилола, происходило добавление раствора NaCl 0,9%-3мл. Вывод животных из эксперимента проводился путем эвтаназии через 24 часа от начала эксперимента. Выполнялась срединная лапаротомия [5], обе почки были выделены; левая почка была заморожена для приготовления гомогенатов,

в то время как правую почку фиксировали в 10% формальдегиде, обезживали в спиртовой серии, обрабатывали толуолом, готовили парафиновые срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике, делали микрофотографии, отцифровывали их и оценивали изменения; забор крови происходил из брюшной аорты в пробирки. В образцах крови были определены азот мочевины и креатинин с использованием стандартных диагностических наборов (анализатор BS-240). Оценка перекисного окисления липидов: были определены титры – малонового диальдегида (МДА), по методике, описанной Седых А.В. (2022) [6]; уровень глутатиона в гомогенатах почек по методике, описанной С. И. Глушковым (2018) [7], активность глутатионредуктазы (ГТР) определена по методике, описанной П. В. Борискиным (2019) [8], активность каталазы и супероксиддесмутазы (СОД) по методике, описанной А. В. Макеевой (2010) [9]. Для статистической обработки был применен t-критерия Стьюдента и критерий Манна-Уитни. Результаты представлены следующим образом, $M \pm m$ (M – среднее, m – ошибка среднего). Данные принимались за статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Введение глицерина значимо увеличило уровень креатинина и азота мочевины, так в группе 2, уровень креатинина составил $331,43 \pm 7,8$ мкмоль/л, что статистически значимо выше в 2,87 раза в сравнении с группой контроля, $p < 0,05$. Титры азота мочевины в группе 2 были статистически значимо выше в сравнении с группой 1 в 2,4 раза и составили $540,9 \pm 23,26$ ммоль/л, $p < 0,05$. В группе 3, введение раствора карведилола в б 2 мг\кг, способствовало снижению как креатинина, так и азота мочевины: уровень креатинина был статистически значимо ниже в 2,95 раза в сравнении с группой №2, и составил $113,4 \pm 9,4$ мкмоль/л, $p < 0,05$; титры азота мочевины были статистически ниже в сравнении с группой №2 в 2,01 раза, и составили $268,21 \pm 13,54$ ммоль/л, $p < 0,05$. Уровень МДА в группе №2 был статистически значимо выше на 94,3% в сравнении с группой контроля и составил $117,9 \pm 10,4$ нмоль/мл, $p < 0,05$. На фоне применения карведилола уровень МДА у животных в группе 3 снизился статистически значимо на 34,6% и составил $71,1 \pm 4,17$ нмоль/мл, $p < 0,05$. Титры глутатиона в группе №3 были статистически значимо выше в сравнении с группой №2 на 39,6%, и составили $6,31 \pm 0,14$ мкмоль/л, $p < 0,05$. Уровень ГТР в группе №3 был статистически значимо выше в сравнении с группой №2 на 63,5%, и составил $1100,9 \pm 31,8$ Ед/л, $p < 0,05$. Титры каталазы в группе №3 были статистически значимо выше в сравнении с группой №2 на 45,7%, и составили $1,27 \pm 0,16$ нмоль/л, $p < 0,05$. Титры СОД в группе №3 были статистически значимо выше в сравнении с группой №2 на 39,1%, и составили $2,58 \pm 0,41$ Ед/г, $p < 0,05$. У животных в группе №1 (контроль) морфологические изменения отсутствовали. У животных в группе 2 отмечены выраженные гистологические изменения в корковом веществе и мозговом веществе. В почечных срезах преобладал эпикальный фиброз, гиалиновые цилиндры, и канальцевый некроз. У животных в группе 3 выраженные морфологические изменения отсутствовали. Инъекция раствора глицерина является наиболее широко используемой моделью для экспериментальной острой почечной недостаточности. Механизмы в этой модели включают взаимодействия между ишемическим повреждением, канальцевой нефротоксичностью, вызванной миоглобином, и почечным действием цитокинов, высвобождаемых после рабдомиолиза. Гемоглобин и миоглобин могут потенцировать образование гидроксильных радикалов и ПОЛ *in vitro*. В настоящем исследовании все животные были подвергнуты дегидратации в течение 24 часов. Они потеряли в среднем 5-8% своего веса тела в период обезживания, в течение которого их потребление пищи снизилось на 1/3, чем в недегидратированном состоянии. Вм введение глицерина увеличивало уровень продуктов обмена ПОЛ, а титры антиоксидантных ферментов были заметно снижены, о чем свидетельствуют уменьшение титров глутатиона, каталазы, глутатионредуктазы и СОД. Глицерининдуцированный оксидативный стресс был связан с нарушением функции почек, что привело к статистически значимому повышению креатинина и азота мочевины. Более того, в почках крыс, которым вводили глицерин, сформировались характерные морфологические изменения, такие как гиалиновые цилиндры, некроз канальцев и апикальный фиброз. Введение карведилола вызывало снижение активности ПОЛ (что было очевидно из уровней МДА) и оказывало протективный эффект от истощения пула антиоксидантных ферментов (о чем свидетельствуют уровни глутатиона, глутатионредуктазы, каталазы и СОД) у крыс, которым вводился глицерин. Более того, функциональные и морфологические изменения почек были достоверно менее выраженные у крыс в группе №3 в сравнении с группой №2. Предположим, что протективный эффект карведилола может быть обусловлен следующим: он способен образовывать комплексы с ионами Fe^{2+} в соотношении 1:1; карведилол оказывает заметное ингибирующее действие на ПОЛ, вызванное Fe^{2+} ; также, вероятно, что карведилол может взаимодействовать с мембранными липидами и прерывать цепные реакции образования свободных радикалов; карведилол ингибирует супероксидный анион и гидроксильные группы.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, в данной модели острой почечной недостаточности, вызванной глицерином, железо является иницирующим агентом, который приводит к образованию свободных радикалов. Полученные данные говорят о том, что повреждение почек, вызванное вм введением глицерина, связано с его способностью опосредовано продуцировать свободные радикалы, а протективная способность карведилола, вероятно, обусловлена его хелатирующей функцией и способностью ингибировать атомарные формы кислорода. Учитывая фактическое отсутствие острой или хронической токсичности карведилола, его клиническое применение при рабдомиолизе в определенных клинических ситуациях может быть весьма целесообразным, но требуется дальнейшее проведение исследований в данной области.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Baeza-Trinidad R. Rhabdomyolysis: A syndrome to be considered / R. Baeza-Trinidad / *Med Clin (Barc)*. — 2022. — 158(6). — P. 277–283.
2. Uwai Y. Effect of renal ischemia on urinary excretion of lithium in rats / Y.Uwai, T.Suzuki, R. Kondo [et al.] // *Biopharm Drug Dispos.* — 2018. — 39(9). — P. 448–451.
3. Quadri S. Prorenin receptor mediates inflammation in renal ischemia / S.Quadri, S.Culver, H.M. Siragy // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* — 2018. — 45(2). — P. 133–139.
4. Appendix A to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS No. 123): Guidelines for accommodation and care of animals (Article 5 of the Convention) // Council of Europe. — 2006. — URL: <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list?module=treaty-detail&treaty-num=123>. (accessed: 27.08.24)
5. Kajbafzadeh A.M. Establishment of colonic dialysis model in uremic rats by right nephrectomy and left partial nephrectomy / A.M. Kajbafzadeh, N. Sabetkish, S.Sabetkish // *J Pediatr Urol.* — 2018. — 14(2). — P. 159.
6. Sedykh A. V. The content of malondialdehyde in the plasma and erythrocyte mass of rats under conditions of pesticide intoxication and correction with vitamin E and milk thistle / A. V. Sedykh, E. V. Korolev // *Youth Innovation Bulletin.* — 2022. — 11(1). — P. 38–39.
7. Глушков С. И. Изменения показателей обмена глутатиона в ткани почек при введении рентгеноконтрастных препаратов / С. И. Глушков, С. Н. Жерегеля, А. И. Карпищенко [и др.] // *Вестник экстренной медицины.* — 2018. — №3. — С. 55–59
8. Boriskin P. V. Correlation of the distribution of glutathione reductase activity in the blood serum and tissues of white outbred rats / P. V. Boriskin, O. N. Gulenko, A. A. Devyatkin [et al.] // *Bulletin of the Medical Institute «REAVIZ»: rehabilitation, medicine and health.* — 2019. — 1 (37). — P. 207–210.
9. Макеева А. В. Влияние гуанидиновых производных на активность супероксиддисмутазы и каталазы при постишемической реперфузии головного мозга у крыс / А. В. Макеева, Т. Н. Попова, О. В. Суховеева [и др.] // *Нейрохимия.* — 2010. — Т. 27, № 3. — С. 245–250.
10. Alfke K. Renal ischemia / K. Alfke, O. Jansen // *Radiologe.* — 2014. — 18. — P. 100–121.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Baeza-Trinidad R. Rhabdomyolysis: A syndrome to be considered / R. Baeza-Trinidad / *Med Clin (Barc)*. — 2022. — 158(6). — P. 277–283.
2. Uwai Y. Effect of renal ischemia on urinary excretion of lithium in rats / Y.Uwai, T.Suzuki, R. Kondo [et al.] // *Biopharm Drug Dispos.* — 2018. — 39(9). — P. 448–451.
3. Quadri S. Prorenin receptor mediates inflammation in renal ischemia / S.Quadri, S.Culver, H.M. Siragy // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* — 2018. — 45(2). — P. 133–139.
4. Appendix A to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS No. 123): Guidelines for accommodation and care of animals (Article 5 of the Convention) // Council of Europe. — 2006. — URL: <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list?module=treaty-detail&treaty-num=123>. (accessed: 27.08.24)
5. Kajbafzadeh A.M. Establishment of colonic dialysis model in uremic rats by right nephrectomy and left partial nephrectomy / A.M. Kajbafzadeh, N. Sabetkish, S.Sabetkish // *J Pediatr Urol.* — 2018. — 14(2). — P. 159.
6. Sedykh A. V. The content of malondialdehyde in the plasma and erythrocyte mass of rats under conditions of pesticide intoxication and correction with vitamin E and milk thistle / A. V. Sedykh, E. V. Korolev // *Youth Innovation Bulletin.* — 2022. — 11(1). — P. 38–39.
7. Glushkov S. I. Izmneniya pokazatelej obmena glutationa v tkani pochek pri vvedenii rentgenokonstrastnyh preparatov [Changes in glutathione metabolism indicators in kidney tissues with the introduction of radiocontrast agents] / S. I. Glushkov, S. N. Zheregelya, A. I. Karpishchenko [et al.] // *Vestnik jekstrennoj mediciny [Bulletin of Emergency Medicine]*. — 2018. — 11(3). — P. 55–59. [in Russian]
8. Boriskin P. V. Correlation of the distribution of glutathione reductase activity in the blood serum and tissues of white outbred rats / P. V. Boriskin, O. N. Gulenko, A. A. Devyatkin [et al.] // *Bulletin of the Medical Institute «REAVIZ»: rehabilitation, medicine and health.* — 2019. — 1 (37). — P. 207–210.
9. Makeeva A. V. Effects of guanidine derivatives on the activities of superoxide dismutase and catalase during postischemic reperfusion in the rat brain / A. V. Makeeva, T. N. Popova, O. V. Sukhoveeva [et al.] // *Neurochemical Journal.* — 2010. — Vol. 27, № 3. — P. 245–250. [in Russian]
10. Alfke K. Renal ischemia / K. Alfke, O. Jansen // *Radiologe.* — 2014. — 18. — P. 100–121.