

- №100(3). -P.983–1017. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00023.2019>.
36. Takanashi S., Kaneko Y., Takeuchi T. Characteristics of patients with difficult-to-treat rheumatoid arthritis in clinical practice. // *Rheumatology* Vol. 60. Issue 11. -P. 5247–5256. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab209>.
37. Van der Goes M.C. Low dosed prednisolone in older patients with rheumatoid arthritis. // *Ned Tijdschr Geneesk.* 2022 Nov 30;166:D7091.
38. Wangberg H., Woessner K. Choice of biologics in asthma endotypes. // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology.* -2021. -№21(1). -P.79–85. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000708>.
39. Zhang J.F., Zeng L.J., Wang Y.L., Pan J.W. et al. Gene mutations related to glucocorticoid resistance in pediatric acute lymphoblastic leukemia. // *Front Pediatr* 2022 Jun 6;10:831229. doi: 10.3389/fped.2022.831229. eCollection 2022.
40. Zheng F., Zhong B., Chen L., Jiang M., Guo X. et al. A single-center, cross-sectional study of children with steroid-resistant nephrotic syndrome in Southern China. // *Iran J. Kidney Dis.* -2021. -№1(2). -P.101-108.

## ПАТОГЕНЕЗ

УДК.615.322: 616.61-002

### **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕФРОЦИЗИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Сыров В.Н., Юсупова С.М., Эгамова Ф.Р.  
Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз

#### ХУЛОСА

**Кирриш.** Нефроцизин - Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси Ўсимлик моддалари кимёси институтида ишлаб чиқилган гипоазотемик таъсирга эга препарат. Препаратнинг фаол моддаси *Ferula varia* дан ажратилган флавоноид, цинарозиддир.

**Тадқиқот мақсади.** Ўткир буйрак етишмовчилиги бўлган тажрибавий ҳайвонларда нефроцизинни буйракларнинг функционал ҳолатига таъсирини ўрганиш.

**Материаллар ва усуллар.** Оғирлиги 190-200 г бўлган эркак каламушлар қўлланилди. Уларда ўткир буйрак етишмовчилиги 50% сувли глицерол эритмасини 10 мг/кг дозада мушак остига юбориш орқали чақирилди. Нефроцизин 50 мг/кг дозада оғиз орқали юборилди. 1, 3 ва 5-кунларда ҳайвонлардан кунлик сийдик йиғилди. Каламушлар енгил эфирли беҳушлик остида декапитация қилинди. Мочевина ва креатининнинг қондаги миқдори аниқланди. Сийдикда креатинин ва оқсил миқдори ҳам аниқланди. Гломеруляр филтрация тезлиги ва сувнинг реабсорбцияси ҳисоблаб чиқилди. Буйрак тўқималарида диен конъюгатлари, малондальдегид, каталаза фаоллиги, супероксиддисмутаза ва камайган глутатионнинг таркиби аниқланди.

**Натижалар.** Нефроцизин ўткир буйрак етишмовчилиги шароитида аниқ гипоазотемик таъсир

#### SUMMARY

**Introduction.** Nephrocysin is a drug of hypo-azotemic action, developed at the Institute of the Chemistry of Plant Substances of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan. The active substance of the drug is a flavonoid, cinaroside, isolated from *Ferula varia*.

**The aim of the study.** To study the effect of nephrocysin on the functional state of the kidneys in experimental animals with acute renal failure.

**Materials and methods.** Male rats weighing 190-200 g were used. Acute renal failure in them was caused by intramuscular administration of 50% aqueous glycerol solution at a dose of 10 mg/kg. Nephrocysin was injected orally at a dose of 50 mg/kg. At the end of the first day, then on the 3rd and 5th days, daily urine was collected from the animals. The slaughter of rats was made by decapitation under light ether anesthesia. The serum levels of urea and creatinine were determined. Creatinine and protein levels were also determined in urine. Glomerular filtration rate and water reabsorption were calculated. The content of diene conjugates, malondialdehyde, catalase activity, superoxide dismutase and reduced glutathione were determined in kidney tissue.

**Results.** It has been shown that nephrocysin exhibits a pronounced hypoazotemic effect in conditions of acute renal failure, reduces the degree of impaired excretory function of the kidneys, and a decrease in poly-

кўрсатиши, буйрақларнинг экскретор функциясининг бузилиши даражасини пасайтириши ва полиурия ва протеинуриянинг пасайиши қайд этилганлиги кўрсатилди. Гломеруляр филтрация ва сувнинг реабсорбцияси нормаллашди. Нефроцизинни буйрақларнинг бузилишиган функционал ҳолатини тикловчи таъсири кузатувнинг биринчи кунда намоён бўлган, бу айниқса кузатувнинг учинчи кунда яққол намоён бўлди. 5-кун барча кўриб чиқилган кўрсаткичлар интакт ҳайвонлардан фарқ қилмади. Назоратда ўзгаришларнинг салбий характерига эга бўлган барча ўрганилаётган кўрсаткичлар интакт ҳайвонлар билан солиштирилганда сезиларли даражада ажралиб турди. Глицерол билан чақирилган ўткир буйрақ етишмовчилигининг ривожланиши буйрақлардаги липид пероксидланиши жараёнларининг кучайиши билан бирга кечади. Нефроцизин бу жараёнларни ингибирлайди, зарарланган оранда антиоксидант тизимни фаолаштирди. Бу маълум даражада ушбу турдаги патология шароитида унинг нефропротектив таъсирининг намоён бўлишига ёрдам берди.

**Хулоса.** Нефроцизин ўткир буйрақ етишмовчилиги шароитида буйрақларнинг функционал ҳолатини нормаллаштирувчи восита сифатида катта қизиқиши уйғотди.

**Калит сўзлар:** Нефроцизин, ўткир буйрақ етишмовчилиги, нефропротектив таъсир.

Нефроцизин – лекарственный препарат гипоазотемического действия, разработан в ИХРВ АН РУз. Действующей субстанцией препарата является флавоноид пинарозид, выделенный из *Ferula varia* (Батиров Э.Х. и др., 1979). Предприятие-производитель лекарственной формы (таблетки по 50 мг.) ООО «НИКА PHARM» (номер регистрации DV/M02475/03/19). К настоящему времени наиболее полно лечебное действие нефроцизина изучено у больных с хроническими заболеваниями почек. Показано, что препарат в этом случае не только понижает уровень мочевины и креатинина в крови больных, но и оказывает оптимизирующее действие на резко нарушенное функциональное состояние почек в целом [6]. Вместе с тем вопрос о возможности и целесообразности его использования у пациентов при развитии острой почечной недостаточности, являющейся одним из наиболее опасных состояний, встречающихся в нефрологической практике [3,4,10,11], остаётся открытым. Исследования в этом плане позволили бы более чётко определить показания к назначению нефроцизина больным с почечной патологией.

#### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние нефроцизина на функциональное состояние почек у экспериментальных животных при острой почечной недостаточности.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В опытах использовали беспородных белых крыс-самцов массой 190-210г. Содержание животных и все манипуляции с ними проводили в соответствии

с международными правилами (Директива 2010/63/ЕУ Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях). Для воспроизведения острой почечной недостаточности (ОПН) животным внутримышечно вводили 50% водный раствор глицерола в дозе 10мг/кг [7,8]. Нефроцизин вводили перорально в дозе 50мг/кг сразу после инъекции глицерола и далее на протяжении всего опыта (5 суток). Контрольные животные получали эквивалентное количество воды. Суточную мочу собирали в обменных клетках, забор крови производили декапитацией крыс под лёгким эфирным наркозом в первый раз по истечению суток, а затем на 3-и и 5-ые сутки развития ОПН. Содержание мочевины в сыворотке крови определяли по С.Г. Гасанову (1961). Содержание креатинина в сыворотке крови и моче определяли по цветной реакции Яффе (метод Поппера) (Popper H. et al., 1937), содержание белка в моче по О. Lowry et al., 1951. Парциальные функции почек рассчитывали по описанию О. Шюк (1975). С целью выявления некоторых сторон механизма действия нефроцизина проводили определение интенсивности протекания в поражённом органе процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Для этого анализировали содержание в гомогенате почек диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) (Стальная И.Д., 1977; Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977). Определяли также активность каталазы по описанию Е.Е. Дубининой и др. (1983); супероксиддисмутазы

**Conclusion.** Nephrocysin is of considerable interest as a means of normalizing the functional state of the kidneys in conditions of acute renal failure.

**Keywords:** nephrocysin, acute renal failure, nephroprotective effect.

с международными правилами (Директива 2010/63/ЕУ Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях). Для воспроизведения острой почечной недостаточности (ОПН) животным внутримышечно вводили 50% водный раствор глицерола в дозе 10мг/кг [7,8]. Нефроцизин вводили перорально в дозе 50мг/кг сразу после инъекции глицерола и далее на протяжении всего опыта (5 суток). Контрольные животные получали эквивалентное количество воды. Суточную мочу собирали в обменных клетках, забор крови производили декапитацией крыс под лёгким эфирным наркозом в первый раз по истечению суток, а затем на 3-и и 5-ые сутки развития ОПН. Содержание мочевины в сыворотке крови определяли по С.Г. Гасанову (1961). Содержание креатинина в сыворотке крови и моче определяли по цветной реакции Яффе (метод Поппера) (Popper H. et al., 1937), содержание белка в моче по О. Lowry et al., 1951. Парциальные функции почек рассчитывали по описанию О. Шюк (1975). С целью выявления некоторых сторон механизма действия нефроцизина проводили определение интенсивности протекания в поражённом органе процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Для этого анализировали содержание в гомогенате почек диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) (Стальная И.Д., 1977; Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г., 1977). Определяли также активность каталазы по описанию Е.Е. Дубининой и др. (1983); супероксиддисмутазы

(СОД) по описанию М.А. Королук и др. (1988); восстановленного глютатиона (Путилина Ф.Е., 1982). Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как было установлено в ходе проведённых экспериментов в сыворотке крови крыс контрольной группы уже через сутки после воспроизведения ОПН содержание мочевины и креатинина по отношению к интактным животным повышалось на 21.6 и 34.6%. На 3-и сутки это повышение составляло 73.2 и 98.3%. Содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови на 5-ые сутки было выше, чем у интактных животных на 43.9 и 71.6% (табл. 1).

О нарушении нормальной функции почек при

моделируемой патологии также убедительно свидетельствовала развивающаяся полиурия и повышенная суточная экскреция белка (рис.). Заметно нарушалась экскреция креатинина. Скорость клубочковой фильтрации у контрольных животных через сутки, на 3-и и 5-ые сутки была ниже, чем у интактных крыс на 30.5, 40.4 и 27.2, реабсорбция воды в эти сроки была ниже на 42.4, 46.2 и 30.0% (рис.) Из представленных данных видно, что наиболее выраженные негативные изменения всех рассматриваемых показателей в условиях нашего эксперимента наблюдаются на 3-и сутки, а к 5-ым суткам выявляется определённая тенденция к их нормализации, однако до уровня интактных крыс они не доходят и продолжают достоверно с ними различаться ( $p < 0.05$ ).

Таблица 1

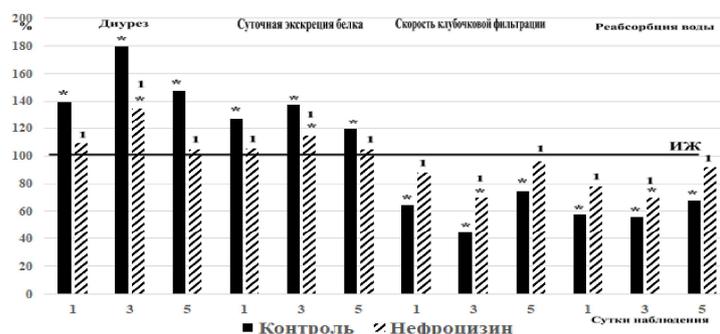
**Влияние нефроцизина на содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови крыс при острой почечной недостаточности ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )**

Условия эксперимента	Сутки наблюдения	Интактные животные	Контроль (ОПН)	ОПН+нефроцизин
Мочевина, ммоль/л	1	4,26±0,12	5,18±0,24*	4,42±0,161
	3	3,95±0,10	6,84±0,36*	4,62±0,341
	5	4,10±0,14	5,90±0,18*	4,12±0,101
Креатинин, ммоль/л	1	0,130±0,002	0,175±0,006*	0,136±0,0061
	3	0,124±0,002	0,246±0,009*	0,143±0,0091
	5	0,134±0,003	0,230±0,007*	0,130±0,0051

Примечание. Здесь, в таблице 2 и на рисунке \* - достоверно по отношению к интактным животным, 1 - по отношению к контролю ( $p < 0,05$ ).

При введении животным на фоне развивающейся ОПН нефроцизина тестируемые показатели, характеризующие поражение почек, изменялись менее значительно. Столь выраженных нарушений, как в контроле не выявлялось ни по истечению первых суток, ни на 3-и сутки. Через 5 суток все они практически не отличались от соответствующих значений интактных животных. Это особенно относится к показателям содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови (табл.1). Также достоверно нефроцизин корригировал нарушение выделительной функции почек при

ОПН. Значительно снижалась полиурия и протеинурия, возрастала скорость клубочковой фильтрации и реабсорбция воды (рис.). Экскреция креатинина была на уровне соответствующего интактного контроля. В принципе, наблюдалась полная аналогия с ранее полученными данными, касающимися изучения гипозотемического действия самой субстанции нефроцизина – флавоноида цинарозида на различных экспериментальных моделях, приводящих к нарушениям функции почек [9].



Влияние нефроцизина на выделительную функцию почек крыс при острой почечной недостаточности, на 1-ые, 3-и и 5-ые сутки наблюдения (в % к показателям интактных животных (ИЖ), принятых за 100%).

Одним из факторов, играющих важную роль в развитии патологических процессов в различных органах и тканях, является усиление в них процессов ПОЛ. Описаны соответствующие изменения и при

развитии экспериментальной острой почечной патологии, вызванной глицеролом [7,8]. Поэтому в настоящей работе было обращено внимание на возможную взаимосвязь нефропротекторного действия

нефроцизина и наличием у него антиоксидантных свойств. Проведение соответствующих экспериментов показало, что в почечной ткани животных кон-

трольной группы процесс ПОЛ был резко активизирован (табл. 2).

Таблица 2

**Влияние нефроцизина на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантный статус почек крыс при острой почечной недостаточности на 3-и сутки эксперимента (M±m, n=6)**

Условия эксперимента	Интактные животные	Контроль (ОПН)	ОПН+нефроцизин
ДК, мкМ/г	32,7±2,2	56,4±3,2*	40,2±2,4*,1
МДА, нМ/г	7,2±0,16	13,2±1,6*	9,0±0,18*,1
Каталаза, мМ/мин/г белка	11,4±1,6	6,8±0,42*	10,6±1,21
СОД, УЕ/мин/мг белка	3,2±0,14	1,8±0,08*	2,8±0,181
Восстановленный глутатион, мкМ/г белка	58,4±4,2	31,2±2,2*	44,6±2,8*,1

Увеличение содержания ДК и МДА составляло 72.5 и 83.3% (приведены результаты исследования, полученные, на 3-и сутки эксперимента). Активность ферментов антиоксидантной защиты организма: каталазы и СОД уменьшалось на 40.4 и 43.3%. Резко сниженным оказалось и содержание в почках восстановленного глутатиона (на 46.6%), играющего значительную роль в защите клеточных систем от разрушающего действия продуктов липопероксидации. В группе крыс, получавших на фоне развития ОПН препарат нефроцизин на 3-и сутки наблюдения процессы ПОЛ были значительно ослаблены. Содержание начальных и конечных продуктов перекисного окисления липидов – ДК и МДА в почках было на 28.7 и 31.8% ниже, чем в контроле. Активность каталазы и СОД, а также содержание восстановленного глутатиона в почках было выше, чем у контрольных крыс на 55.9, 55.5 и 42.9% (табл.2). Полученные данные свидетельствуют о том, что нефроцизин способен оказывать выраженное ингибирующее влияние на ПОЛ биологических мембран в почках при развитии в них патологического процесса. Благодаря этому нефроцизин может, в частности, предохранять от повреждения связанные с мембранами транспортные системы проксимальных канальцев нефрона, ответственных за процессы канальцевой реабсорбции. В результате возрастает реабсорбция воды и происходит уменьшение полиурии т.е. устраняется один из симптомов ОПН. Роль активации антиоксидантной системы в почках при введении нефроцизина в устранении других негативных симптомов, характеризующих ОПН, в настоящее время однозначно интерпретировать трудно. Однако тот факт, что препараты, содержащие флавоноиды, обладающие, как правило, антиоксидантной активностью (индивидуальные – флавоноиды, суммарные экстрактивные препараты: леспефрил, леспефлан и др.), оказывают благоприятное влияние на нарушенные функции почек неоднократно подтверждался в различных исследованиях и отражён в справочной литературе [1,2,5].

**ВЫВОДЫ**

1. Нефроцизин в условиях токсической острой почечной недостаточности у крыс достовер-

но уменьшает нарушения функционального состояния почек. Наряду с гипозотемическим эффектом препарат снижает полиурию и протеинурию, оказывает позитивное влияние на скорость клубочковой фильтрации и реабсорбцию воды.

2. Нефроцизин ингибирует процессы перекисного окисления липидов в почках при развитии глицероловой модели острой почечной недостаточности, активизирует антиоксидантную систему. Это в определённой степени способствует проявлению его нефропротекторного действия в условиях данного вида патологии.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Богатырёва З.Н. Перспективы использования травы астрагала серпоплодного в медицине// *Фундаментальные исследования*. – 2014. – №12 (часть 10). – С. 2154-2156.
2. Вичканова С.А., Колхир В.К., Сокольская Т.А., Воскобойникова И.В., Быков В.А. Лекарственные средства из растений. – М.: АДРИС, 2009. – С. 179-190.
3. Думанский Ю.В., Кабанова Н.В., Верхулецкий И.Е., Синепупов Н.А., Осипов А.Г., Синепупов Д.Н. Острая почечная недостаточность// *Медицина неотложных состояний*. – 2012. – №7-8. – С. 174-183.
4. Ливанов Г.А., Михальчук М.А., Калмансон М.Л. Острая почечная недостаточность при критических состояниях. – СПб, 2005. – С. 320.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: РИА “Новая волна”. – 2008. – С. 512-514.
6. Мунавваров Б.А. Оптимизация терапии больных хронической болезнью почек с применением гипозотемических препаратов. - Автореф. дис. ... докт. философии (PhD) по мед. наукам. – Ташкент, 2020 – С.46.
7. Назаренко М.Е. Эффективность стандартизованного экстракта *Ginkgo biloba* (билобила) при острой почечной недостаточности в эксперименте. – Автореф. ... канд. мед. наук. – Курск. – 2004. – С.20.

8. Назаренко М.Е., Штрыголь С.Ю., Слободин В.Б. Непропротекторный эффект билобила при экспериментальной острой почечной недостаточности//Эксперим. и клин. фармакол. – 2003. – Т.66, №6. – С. 29-31.
9. Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Батиров Э.Х., Маматханов А.У., Грунина И.И. Влияние цинарозида на азотистый обмен и функциональное состояние почек при их экспериментальном поражении в опытах на лабораторных животных// Хим.-фарм. журн. – 1993. – №7. – С. 60-64.
10. Mercado M.G., Smith D.K., Guard E.L. Acute kidney injury: Diagnosis and Management//American Family Physician. – 2019. - 100 (11). – P.687-694.
11. Ronco C., Bellomo R., Kellum J.A. Acute Kidney injury//The Lancet. – 2019. – 394 (10212). – P. – 1949-1964. Doi: 10. 1016 / S0140 – 6736 (19) 32563-2.

UDC: 616.36-002:615.322

## EFFECT OF THE BIOLOGICALLY ACTIVE SUPPLEMENT (M-1) ON A MODEL OF MICE WITH TOXIC HEPATITIS

Fayzullaeva N.Ya.<sup>1</sup>; Kayumov A.A.<sup>1</sup>, Raufov A.A.<sup>1</sup>, Baratov K.R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of immunology and human genomics,

<sup>2</sup>Institute of Bioorganic Chemistry at the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan

### XULOSA

*Jigar kasalliklari, ayniqsa toksik gepatit, yuqori tarqalishi va samarali davolash usullarining cheklanganligi sababli dolzarb sog'liqni saqlash muammosi bo'lib qolmoqda. Ushbu tadqiqotda M-1 biofaol qo'shimchasining CCl4 yordamida chaqirilgan o'tkir toksik gepatit modelida gepatoprotektiv ta'siri o'rganildi. Turli dozalarda M-1 qo'llangandan so'ng sichqonlarning yashovchanlik darajasi, jigar og'irligi koeffitsienti va umumiy fiziologik ko'rsatkichlari baholandi. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, 10 ml/kg doza eng yuqori gepatoprotektiv faollikka ega bo'lib, hayotiylikni oshirish va jigar shikastlanishini kamaytirishda samaradorligini namoyon etdi. Ushbu natijalar M-1 preparatini jigar himoyasi uchun istiqbolli vosita sifatida ko'rsatmoqda, ammo uning molekulyar mexanizmlarini va klinik qo'llanilish imkoniyatlarini chuqurroq o'rganish zarur.*

**Kalit so'zlar:** gepatoproteksiya, biofaol qo'shimcha, toksik gepatit, jigar shikastlanishi, tetraklorometan, eksperimental model.

Liver diseases, particularly toxic hepatitis, represent a significant global health burden, with rising incidences attributed to environmental toxins, pharmaceuticals, and lifestyle factors [2,6,9]. Carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>) is widely used as an experimental hepatotoxin to study mechanisms of liver damage and hepatoprotective agents [4,8,11]. Despite advances in pharmacotherapy, there remains a critical need for safe and effective hepatoprotective agents derived from natural or bioactive compounds [5,10,13]. Various studies have demonstrated the hepato-

### РЕЗЮМЕ

*Заболевания печени, в частности токсический гепатит, представляют серьезную проблему для здравоохранения из-за высокой распространенности и ограниченных методов лечения. В данном исследовании изучена гепатопротекторная активность биологически активной добавки M-1 на модели острого токсического гепатита, вызванного введением тетрахлорметана (CCl<sub>4</sub>) у лабораторных мышей. Оценивались показатели выживаемости, коэффициент массы печени и общее физиологическое состояние животных после введения различных доз M-1. Результаты показали, что доза 10 мл/кг обладает наибольшей гепатопротекторной активностью, способствуя улучшению выживаемости и снижению повреждений печени. Эти данные свидетельствуют о перспективности M-1 как потенциального средства для защиты печени, однако необходимы дальнейшие исследования его молекулярных механизмов и клинической эффективности.*

**Ключевые слова:** гепатопротекция, биологически активная добавка, токсический гепатит, поражение печени, тетрахлорметан, экспериментальная модель.

protective potential of bioactive supplements; however, their mechanisms and efficacy require further validation [3,7,13,15]. The M-1 bioactive supplement has shown promise in mitigating hepatic injury, yet its precise effects and optimal dosing have not been fully elucidated [4,7,14]. Animal models are essential for assessing the efficacy of hepatoprotective agents, particularly in the context of acute toxic hepatitis. Research indicates that bioactive compounds can enhance hepatocyte regeneration and modulate inflammatory responses in toxin-induced