

РЕНОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ФІТОПРЕПАРАТІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ

В.Т. Степан

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Ключові слова:
нирки, метаболічний синдром, фітопрепарати, запалення, дисбіоз.

Клінічна та експериментальна патологія 2020. Т.19, №2(72). С.46-53.

DOI:10.24061/1727-4338. XIX.2.72.2020.7

E-mail:
swt-chern@ukr.net

Мета роботи – дослідити лікувально-профілактичну дію на нирки щурів з експериментальним метаболічним синдромом двох рослинних екстрактів: з виноградної вижимки та з деревини дуба.

Матеріали та методи. Використовували екстракт «Виноградний» (водно-спиртова витяжка з виноградної вижимки) і екстракт «Дубовий», що містить фенольні речовини з дуба. Досліди проведені на щурах, у яких відтворювали метаболічний синдром (МС) шляхом утримання щурів на високожировому раціоні, при відтворенні кишкового дисбактеріозу та імунodefіциту (за рахунок введення цитостатика). Екстракт «Виноградний» вводили з кормом, а екстракт «Дубовий» – із питною водою, обидва в дозі 50 мг сухих речовин на кг живої маси. Фітопрепарати вводили щодня протягом 40 днів.

У сироватці крові визначали активність еластази, уреазы, лізоциму та аланінамінотрансферази (АЛТ). У гомогенаті нирок визначали активність еластази, уреазы, лізоциму, каталази і вміст малонового діальдегіду (МДА). За співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ), а за співвідношенням відносних активностей уреазы і лізоциму – ступінь дисбіозу.

Результати. Показано, що у щурів із МС у нирках збільшується активність еластази, уреазы, вміст МДА і ступінь дисбіозу при зниженні активності лізоциму, каталази й індексу АПІ. У сироватці крові щурів із МС збільшується активність еластази, уреазы, АЛТ і знижується активність лізоциму. Фітопрепарати знижували активність еластази, уреазы, вміст МДА і ступінь дисбіозу, проте збільшували активність лізоциму, каталази й індекс АПІ; більш суттєвий ефект виявлено в екстракта «Дубовий».

Висновки. При МС у нирках розвивається запально-дистрофічний процес, обумовлений системним запаленням і бактеріємією. Фітопрепарати, особливо «Дубовий», здійснюють ренопротекторний ефект.

Ключевые слова:
почки, метаболіческий синдром, фітопрепарати, воспаление, дисбиоз.

Клиническая и экспериментальная патология Т.19, №2 (72). С.46-53.

РЕНОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ ФИТОПРЕПАРАТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

В.Т. Степан

Цель работы – исследовать лечебно-профилактическое действие на почки крыс с экспериментальным метаболіческим синдромом двух растительных экстрактов: из виноградної вижимки и из древесины дуба.

Материалы и методы. Использовали экстракт «Виноградный» (водно-спиртовая вытяжка из виноградної вижимки) и экстракт «Дубовый», содержащий фенольные вещества из дуба. Опыты проведены на крысах, у которых воспроизводили метаболіческий синдром (МС) путем содержания крыс на высокожировом рационе, при воспроизведении кишечного дисбактериоза и иммунодефицита (за счет введения цитостатика). Экстракт «Виноградный» вводили с кормом, а экстракт «Дубовый» – с питьевой водой, оба в дозе 50 мг сухих веществ на кг живой массы. Фітопрепараты вводили ежедневно в течение 40 дней.

В сыворотке крови определяли активность эластазы, уреазы, лизоцима и аланінамінотрансферазы (АЛТ). В гомогенате почек определяли активность эластазы, уреазы, лизоцима, каталазы и содержание малонового диальдегида (МДА). По соотношению активности каталазы и содержания МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантний индекс (АПІ), а по соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима – степень дисбиоза.

Результаты. Показано, что у крыс с МС в почках увеличивается активность эластазы, уреазы, содержание МДА и степень дисбиоза при снижении активности лизоцима, каталазы и индекса АПІ. В сыворотке крови крыс с МС увеличивается активность эластазы, уреазы, АЛТ и снижается активность лизоцима. Фітопрепараты снижали активность эластазы, уреазы, содержание МДА и

степень дисбиоза, однако увеличивали активность лизоцима, каталазы и индекса АПИ; эти эффекты более выражены у экстракта «Дубовый».

Выводы. При МС в почках развивается воспалительно-дистрофический процесс, обусловленный системным воспалением и бактериемией. Фитопрепараты, особенно «Дубовый», оказывают ренопротекторный эффект.

RENOPROTECTIVE ACTION OF PHYTOTHERAPY IN EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME

V.T. Stepan

Purpose. To determine the efficacy of the therapeutic and prophylactic effect of two phytopreparations on the kidneys of rats with the metabolic syndrome.

Material and methods. We used the "Grape" extract (water-alcohol extract from the grape squeeze) and the extract "Oak" containing phenolic substances from oak. The experiments were performed on rats that reproduced metabolic syndrome (MS) by keeping rats on a high-fat diet, while reproducing intestinal dysbiosis and immunodeficiency (due to the introduction of cytostatics). The "Grape" extract was administered with food, and the "Oak" extract with drinking water, both at a dose of 50 mg of dry matter per kg of live weight. Herbal preparations were administered daily for 40 days.

The activity of elastase, urease, lysozyme and ALT was determined in the blood serum. In the homogenate of the kidneys, the activity of elastase, urease, lysozyme, catalase and the content of MDA were determined. The antioxidant-prooxidant API index was calculated by the ratio of catalase activity and MDA content, and the degree of dysbiosis was calculated by the ratio of the relative activities of urease and lysozyme.

Results. It has been shown that in rats with MS in the kidneys, the activity of elastase, urease, the content of MDA and the degree of dysbiosis increase with a decrease in the activity of lysozyme, catalase and the API index. In the blood serum of rats with MS, the activity of elastase, urease, ALT increases and the activity of lysozyme decreases. Phytopreparations decreased elastase, urease activity, MDA content and the degree of dysbiosis, but increased lysozyme activity, catalase and the API index; these effects were more pronounced in the Oak extract.

Conclusions. In kidney under MS, an inflammatory-dystrophic process develops due to systemic inflammation and bacteremia. Phytopreparations, especially Oak, have a renoprotective effect.

Key words:

kidney, metabolic syndrome, herbal remedies, inflammation, dysbiosis.

Clinical and experimental pathology. Vol.19, №2 (72). P.46-53.

Вступ

Останнім часом значно поширилось число хворих на метаболічний синдром, який складається з метаболічних порушень ліпідного і вуглеводного обміну, інсулінорезистентності та розвитку гіпертензії [1-4]. Також є дані про певну роль у розвитку метаболічного синдрому ендогенної мікробіоти, яка обумовлює системне запалення, бактеріємію, поліорганну недостатність [5-7].

Встановлено розвиток нефропатії за різних форм метаболічного синдрому за рахунок ліпотоксичності, гіперглікемії, ендотоксинемії [8-11].

Для профілактики нефротичних ускладнень у хворих на метаболічний синдром запропоновано ряд лікарських засобів: гепатопротектори [12, 13], біофлавоноїд кверцетин [14-19], препарат соєвих ізофлавонів «ЕКСО» [20], есенціальні поліненасичені жирні кислоти [21-23].

Серед усіх ренопротекторних засобів найбільш широко використовуються рослинні екстракти, які містять комплекс біологічно активних речовин (вітаміни, мікроелементи, адаптогени, багато інших сполук), сукупна дія яких може суттєво перевищити лікувально-профілактичну дію окремо взятих речовин [24, 25]. Екстракт «Дубовий» містить ряд фенольних сполук дуба, які з давніх пір використовуються як стабілізатори вина і коньяків.

Виноградні вижимки містять значну кількість поліфенольних сполук, зокрема фізіологічно активних біофлавоноїдів (вітамін Р) [26]. Вищезазначене вказує на потенційні можливості застосування вказаних субстанцій із лікувальною метою при різних патологічних процесах.

Мета роботи

Дослідити лікувально-профілактичну дію на нирки щурів з експериментальним метаболічним синдромом двох рослинних екстрактів: з виноградної вижимки та з деревини дуба.

Матеріали і методи дослідження

Екстракт «Виноградний» отримували із вижимки винограду сорту «Одеський чорний» шляхом настоювання вижимки з 60% розчином ізопропанолу протягом 5 днів із періодичним перемішуванням. Після фільтрації екстракт випарювали на 2/3, при цьому випаровувався практично весь ізопропанол. Залишок доводили до 10% концентрації сухих речовин і використовували його для годівлі тварин. Екстракт «Дубовий» (вміст сухих речовин 9,3%) отримували від фірми «Серсіаль». Екстракт «Дубовий» має дозвіл на застосування в харчовій промисловості для введення до складу алкогольних напоїв.

Дослідження проведено в умовах експерименту з повним дотриманням діючих міжнародних та вітчизняних вимог біоетики. Метаболічний синдром (МС) відтворювали у білих щурів лінії Вістар (самиці, 11 місяців, масою тіла 258-279 г). Для цього їх переводили на високожировий раціон (20 % пальмової олії), викликали кишковий дисбактеріоз шляхом введення з питною водою антибіотика лінкоміцин у дозі 60 мг/кг протягом перших п'яти днів, а також відтворювали імунодефіцит за допомогою цитостатика циклофосфану в дозі 21 мг/кг в/черевно в 1-й, 7-й, 14-й і 21-й дні досліду.

Усіх щурів було розподілено на 4 групи по 8 тварин: 1-ша – контроль, отримували стандартний раціон віварію, 2-га, 3-тя і 4-та групи отримували високожировий раціон для відтворення МС. Щури 3-ої групи отримували з кормом екстракт «Виноградний» у дозі 50 мг/кг маси тіла, а щури 4-ї групи отримували з питною водою екстракт «Дубовий» у дозі 50 мг сухого екстракту на 1 кг маси.

Евтаназію тварин здійснювали на 41-й день досліду під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотальної кровотечі із серця. Отримували сироватку крові, виділяли нирки. У сироватці крові

визначали активність еластази (маркер запалення) [27], уреазу (показник бактеріального обсіменіння) [28], лізоцима (індикатор неспецифічного імунітету) [29] та активність аланінамінотрансферази (АЛТ) [29].

У гомогенатах нирок визначали рівень біохімічних маркерів запалення: активність еластази і вміст малонового діальдегіду (МДА), який, окрім того, ще є й показником перекисного окислення ліпідів [27]. У гомогенатах визначали активність антиоксидантного ферменту каталази і за співвідношенням активності каталази і вмісту МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ) [27]. Для визначення ступеня дисбіозу в нирках спочатку визначали активність уреазу і лізоциму, а потім розраховували ступінь дисбіозу за А. П. Левицьким [28].

Результати дослідів піддавали стандартній статистичній обробці методами варіаційної статистики відповідно до рекомендацій літературних джерел [30].

Результати та їх обговорення

У таблиці 1 представлено результати визначення в сироватці крові біохімічних маркерів запалення

Таблиця 1

Біохімічні показники сироватки крові щурів з експериментальним метаболічним синдромом (n=8 в усіх групах)

№	Групи	Еластаза, мк-кат/л	Уреаза, мк-кат/л	Лізоцим, од/л	АЛТ, мк-кат/л
1	Контроль	138±12	0,3±0,2	131±8	0,47±0,03
2	Метаболічний синдром (МС)	182±11 p<0,05	0,8±0,2 p<0,05	73±10 p<0,01	0,64±0,06 p<0,01
3	МС + екстракт «Виноградний»	155±10 p>0,2 p ₁ >0,05	0,7±0,4 p>0,3 p ₁ >0,5	100±6 p<0,05 p ₁ <0,05	0,55±0,02 p<0,05 p ₁ >0,05
4	МС + екстракт «Дубовий»	142±12 p>0,5 p ₁ <0,05	0,4±0,2 p>0,3 p ₁ >0,3	104±11 p<0,05 p ₁ >0,05	0,52±0,04 p>0,3 p ₁ >0,05

Примітки: достовірність змін порівняно: p – з групою 1; p₁ – з групою 2

(еластази), мікробного обсіменіння (уреазу), неспецифічного імунітету (лізоцима) і гепатиту (АЛТ). З цих даних видно, що у щурів із метаболічним синдромом достовірно зростає активність еластази (на 32%), а при дії фітопрепаратів вона знижується: після екстракту «Виноградний» на 15% (p<0,05), після екстракту «Дубовий» – на 22% (p<0,05).

Активність уреазу у щурів із МС збільшується більш, ніж у 2 рази, а після застосування фітопрепаратів знижується на 12,5 % (екстракт «Виноградний») і на 50% (екстракт «Дубовий»).

Активність лізоциму у щурів із МС знижується на 44%, а після застосування фітопрепаратів вона збільшується на 37% («Виноградний») і на 42% («Дубовий»).

Активність АЛТ у щурів з МС збільшується

на 36% (p<0,01), а після застосування екстрактів «Виноградний» і «Дубовий» вона знижується на 14% і на 19% відповідно.

Отримані нами дані засвідчують, що у щурів із МС розвивається системне запалення, на що вказує суттєве підвищення активності еластази, бактеріємія (підвищення активності уреазу), зниження рівня неспецифічного імунітету (значне зниження активності лізоцима) і розвиток гепатиту, про що засвідчує достовірне підвищення активності печінкового маркера АЛТ. Обидва фітопрепарати здійснюють позитивну дію на біохімічні показники, причому більш ефективним виявився екстракт «Дубовий».

У таблиці 2 представлено результати визначення в нирках щурів рівня маркерів запалення, а саме:

Таблиця 2

Лікувально-профілактична дія фітопрепаратів на рівень біохімічних маркерів запалення в нирках щурів з експериментальним метаболічним синдромом (n=8 в усіх групах)

№	Групи	Еластаза, мк-кат/кг	МДА, ммоль/кг
1	Контроль	440±32	24,8±1,5
2	Метаболічний синдром (МС)	559±14 p<0,05	45,1±1,7 p<0,01
3	МС + екстракт «Виноградний»	458±14 p>0,3; p ₁ <0,05	35,3±2,4 p<0,05; p ₁ <0,05
4	МС + екстракт «Дубовий»	471±16 p>0,3; p ₁ <0,05	25,8±1,2 p>0,3; p ₁ <0,01

Примітки: достовірність змін порівняно: p – з групою 1; p₁ – з групою 2

активність еластази та вміст МДА. Видно, що у щурів із МС достовірно підвищується рівень обох маркерів: еластази на 27% і МДА на 82%. У щурів, які отримували фітопрепарати, достовірно знизилась показники обох маркерів запалення: після

екстракту «Виноградний» активність еластази на 8% і вміст МДА на 22%, а після екстракту «Дубовий» – активність еластази на 16 % і вміст МДА на 43%.

У таблиці 3 представлено результати визначення в нирках активності каталази та індексу АПІ. У

Таблиця 3

Активність каталази та антиоксидантно-прооксидантний індекс у нирках щурів з експериментальним метаболічним синдромом (n=8 в усіх групах)

№	Групи	Каталаза, мкат/кг	АПІ, од.
1	Контроль	6,42±0,02	2,59±0,14
2	Метаболічний синдром (МС)	6,18±0,08 p<0,05	1,37±0,12 p<0,01
3	МС + екстракт «Виноградний»	6,40±0,06 p>0,3; p ₁ >0,05	1,81±0,10 p<0,05; p ₁ <0,05
4	МС + екстракт «Дубовий»	6,40±0,05 p>0,3; p ₁ >0,05	2,48±0,13 p>0,3; p ₁ <0,05

Примітки: достовірність змін порівняно: p – з групою 1; p₁ – з групою 2

щурів із МС активність каталази знижується на 3,7% і фітопрепарати її повертають до норми, однак в усіх випадках p>0,05.

Більш показовим виявився індекс АПІ, який у

щурів із МС знизився на 47%, після застосування екстракту «Виноградний» збільшився на 32%, а після екстракту «Дубовий» – на 82%.

У таблиці 4 представлено результати визначення

Таблиця 4

Активність уреаз, лізоцима і ступінь дисбіозу в нирках щурів з експериментальним метаболічним синдромом (n=8 в усіх групах)

№	Групи	Уреаза, мк-кат/кг	Лізоцим, од/кг	Ступінь дисбіозу, од.
1	Контроль	0,25±0,02	6395±386	1,00±0,16
2	Метаболічний синдром (МС)	0,33±0,02 p<0,05	3774±414 p<0,05	2,24±0,29 p<0,05
3	МС + екстракт «Виноградний»	0,27±0,01 p>0,3; p ₁ <0,05	4681±531 p<0,05; p ₁ >0,05	1,48±0,19 p>0,05; p ₁ <0,05
4	МС + екстракт «Дубовий»	0,27±0,02 p>0,3; p ₁ >0,05	5258±437 p>0,05; p ₁ <0,05	1,32±0,20 p>0,05; p ₁ <0,05

Примітки: достовірність змін порівняно: p – з групою 1; p₁ – з групою 2

в нирках активності уреазі, лізоциму і ступеня дисбіозу. Видно, що у щурів із МС активність уреазі зростає на 32% ($p < 0,05$), однак після фітопрепаратів вона достовірно знижується майже до рівня контролю. Активність лізоциму, навпаки, у щурів із МС значно знижується (на 41%), у щурів, які отримували екстракт «Виноградний», вона підвищилась на 24%, а у щурів, які отримували екстракт «Дубовий», на 39%. Розрахована за показниками активності уреазі і лізоциму ступінь дисбіозу становила у щурів із МС 2,23, тоді як у щурів із МС, які отримували екстракт «Виноградний», – 1,48, а які отримували екстракт «Дубовий» – 1,32.

Отже, проведене нами дослідження показало, що в умовах метаболічного синдрому розвивається системне запалення, бактеріємія та поліорганна недостатність. Зокрема, за нашими даними, розвивається гепатит і нефропатія з проявами запально-дистрофічного процесу.

Однією з причин патологічних проявів МС може бути недостатність захисних систем організму (імунної і антиоксидантної) і головне – розвиток дисбіотичного синдрому [31].

Застосування фітопрепаратів, які мають антидисбіотичні властивості, здійснює лікувально-профілактичні, в тому числі і ренопротекторні ефекти за умов метаболічного синдрому. У наших дослідженнях більш ефективним виявився екстракт «Дубовий».

Висновки

1. За умов метаболічного синдрому спостерігається нефропатія, яка проявляється розвитком запалення, дисбіозу, зниженням рівня неспецифічного імунітету і антиоксидантного захисту.

2. Можливим причинним фактором розвитку нефропатії може бути дисбіотичний синдром.

3. Антидисбіотичні фітопрепарати здійснюють ренопротекторну функцію, про що засвідчують результати використання екстрактів із винограду і деревини дуба, причому останній виявився значно активнішим.

Перспективи подальших досліджень

Здійснити комплексне оцінювання впливу чинників дисбіозу на стан про- та антиоксидантної систем за умов метаболічного синдрому.

Список літератури

- Sokolenko A, Sydoruk L, Sydoruk A, Ursuliak J, Sydoruk R. Association of dismetabolic disorders in hypertension with polymorphism of PPAR-gamma2 (Pro12Ala) and ACE (I/D) genes. *J Hypertension* [Internet]. 2011[cited 2020 May 29];29(Suppl A):e476. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/Citation/2011/06001/ASSOCIATION_OF_DISMETABOLIC_DISORDERS_IN.1437.aspx
- Ржешевский АВ. Смертельная «триада»: липотоксичность, оксидативный стресс. *Биохимия*. 2013;78(9):1265-77.
- Sydorchuk A, Boychuk T, Sydoruk L, Sydoruk R, Sydoruk I. Immune and metabolic disorders in obese patients with hepatic steatosis and hypertension associate with PPAR-gamma2 Pro12Ala and ACE I/D genes' polymorphisms. *UEGJ*. 2015;3(Suppl 1):A59.
- Лабезник ЛБ, Конев ЮВ. Микробиота толстой кишки и составляющие метаболического синдрома. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;105(5):33-9.
- Cani P.D, Biliboni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57(6):1470-81. doi: 10.2337/db07-1403
- Кайдашев ИП. NF-kB-сигнализация как основа развития системного воспаления, инсулинорезистентности, липотоксичности, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2011;3:35-45.
- Титов ВН. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез метаболических пандемий. Сахарный диабет: монография. Москва: ИНФРА-М; 2015. 223 с.
- Maleki A, Montazeri M, Rashidi N, Montazeri M, Yousefi-Abdolmaleki E. Metabolic syndrome and its components associated with chronic kidney disease. *J Res Med Sci*. 2015;20(5):465-9. doi: 10.4103/1735-1995.163969
- Bavbek N, Isik B, Kargili A, Uz E, Uz B, Kanbay M, et al. Association of obesity with inflammation in occult chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2008;21(5):761-7.
- Кравчун НО, Дорош ОГ, Романова ІП, Чернявська ІВ, Полозова ЛГ, Дунаєва ІП, та ін. Діагностика діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу в поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки (огляд літератури та власні дані). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2015;5(69):156-66.
- Zhang K, Li Q, Chen Yi, Wang N, Lu Y. Visceral adiposity and renal function: an observational study from SPECT-China. *Lipids Health Dis* [Internet]. 2017[cited 2020 May 29];16(1):205. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5658976/pdf/12944_2017_Article_597.pdf doi: 10.1186/s12944-017-0597-0
- Заморський ІІ, Драчук ВМ, Горошко ОМ. Вплив адеметіоніну на стан прооксидантно-антиоксидантного балансу в щурів при гліцероловій гострій нирковій недостатності. *Медицина та клінічна хімія*. 2015;17(3):34-7.
- Kvasnytska OB. Opportunities for medical correction of free radical processes in patients with chronic hepatitis and renal dysfunction. В: Гоженко АІ, редактор. *Бюлетень матеріалів наукової конференції XVIII читання ім. ВВ Підвисоцького*; 2019 Тра 21-22; Одеса. Одеса; 2019, с. 7-8.
- Gomes IBS, Porto ML, Santos MC, Campagnaro BP, Pereira TMC, Meyrelles SS, et al. Renoprotective, anti-oxidative and anti-apoptotic effects of oral low-dose quercetin in the CS7BL/GJ model of diabetic nephropathy. *Lipids in Health and Disease* [Internet]. 2014[cited 2020 May 29];13:184. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4271322/pdf/12944_2014_Article_1172.pdf doi: 10.1186/1476-511X-13-184
- Горошко ОМ, Заморський ІІ, Геруш ОВ, Геруш ІВ, Сахацька ІМ. Зміни протеолітичної активності плазми крові, сечі та тканини нирок щурів при експериментальній нирковій недостатності та її корекція корвітином. *Медицина хімія*. 2010;12(4):22-5.
- Горошко ОМ, Заморський ІІ. Лікувальна ефективність одноразового введення ліпосомального препарату

- кверцетин «Ліпофлавоон» при експериментальній гострій нирковій недостатності. Вісник фармації. 2008;1:67-71.
17. Левицкий АП, Пустовойт ИП, Макаренко ОА, Хромагина ЛН. Ренопротекторное действие квертулина при экспериментальном иммунодефиците у крыс. Актуальные проблемы транспортной медицины: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. 2013;4:129-32.
 18. Зупанець ІА, Шебеко СК, Харченко ДС. Експериментальне вивчення фармакологічних властивостей парентеральної форми кверцетину в умовах розвитку хронічної ниркової недостатності. Вісник фармації. 2009;2:75-8.
 19. Харченко ДС, Зупанець ІА, Шебеко СК, Отришко ІА. Вплив кверцетину при парентеральному введенні на функціональні показники нирок шурів з нирковою недостатністю на тлі хронічного гломерулонефриту. Клінічна фармація. 2009;13(2):50-3.
 20. Волошук НІ. Порівняльна оцінка нефротоксичної дії диклофенаку натрію, німесуліді та цефексиду у самців та самок шурів та нефропротективна дія препаратів флавоноїдів та ізофлавоноїдів. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2008;5-6:68-73.
 21. Lenin M, Latha LM, Nagaraj M, Varalakshmi P. Mitigation of free radical toxicity in hyperoxaluric condition by a novel derivative eicosapentaenoate-lipoate. Hum and Exp Toxicol. 2002;21(3):153-8. doi: <https://doi.org/10.1191/0960327102ht2310a>
 22. Banach M, Aronow WS, Serban MC, Rysz J, Voroneanu L, Covic A. Lipids, blood pressure and kidney update 2015. Lipids Health Dis [Internet]. 2015[cited 2020 May 29];14:167. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4696333/pdf/12944_2015_Article_169.pdf doi: 10.1186/s12944-015-0169-0
 23. Sampaio LS, da Silva PA, Ribeiro VS, Castro-Chaves C, Lara LS, Vieyra A, et al. Bioactive lipids are altered in the kidney of chronic and non-nephrotic rats: is there any correlation with the progression of prevalent nephropathies? Lipids Health Dis [Internet]. 2017[cited 2020 May 29];16:245. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5732436/pdf/12944_2017_Article_634.pdf doi: 10.1186/s12944-017-0634-z
 24. Wardle EN. Antioxidants in the prevention of renal disease. Renal Failure. 1999;21(6):581-91. doi: 10.3109/08860229909094152
 25. Попков ВА, Фетисова АН, Нестерова ОВ, Самылина ИА. Опыт использования фитопрепаратов на основе пищевого растительного сырья для профилактики и коррекции воспалительных патологий мочеполовой системы. Вестник Российской академии медицинских наук. 2001;2:11-3.
 26. Левицкий АП, редактор. Лечебно-профилактические зубные эликсиры: учеб. пособ. Одесса; 2010. 246 с.
 27. Левицкий АП, Макаренко ОА, Демьяненко СА. Методы экспериментальной стоматологии: учеб.-метод. пособ. Симферополь: Тарпан; 2018. 78 с.
 28. Левицкий АП, Макаренко ОА, Селиванская ИА. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: метод. реком. Киев; 2007. 22 с.
 29. Горячковский АМ. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. 3-е изд., испр. и допол. Одесса: Экология; 2005. 616 с.
 30. Трухачева НВ. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 379 с.
 31. Левицкий АП. Дисбиотический синдром: этиология, патогенез, клиника, профилактика и лечение. Вісник стоматології. 2019;(Спецвип):14-20.

References

1. Sokolenko A, Sydorчук L, Sydorчук A, Ursuliak J, Sydorчук R. Association of dimetabolic disorders in hypertension with polymorphism of PPAR-gamma2 (Pro12Ala) and ACE (I/D) genes. J Hypertension [Internet]. 2011[cited 2020 May 29];29(Suppl A):e476. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/Citation/2011/06001/ASSOCIATION_OF_DISMETABOLIC_DISORDERS_IN.1437.aspx
2. Rzheshesky AV. Smertel'naya «triada»: lipotoksichnost', oksidativnyy stress [Fatal "triad": Lipotoxicity, oxidative stress, and phenoptosis]. Biochemistry (Moscow). 2013;78(9):1265-77. (in Russian)
3. Sydorчук A, Boychuk T, Sydorчук L, Sydorчук R, Sydorчук I. Immune and metabolic disorders in obese patients with hepatic steatosis and hypertension associate with PPAR-gamma2 Pro12Ala and ACE I/D genes' polymorphisms. UEGJ. 2015;3(Suppl 1):A59.
4. Lazebnik LB, Konev YuV. Mikrobiota tolstoy kishki i sostavlyayushchie metabolicheskogo sindroma [Colon microbiota and constituents of metabolic syndrome]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2014;105(5):33-9. (in Russian)
5. Cani P.D, Biliboni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. Diabetes. 2008;57(6):1470-81. doi: 10.2337/db07-1403
6. Kaidashev IP. NF-κB-signalizatsiya kak osnova razvitiya sistemnogo vospaleniya, insulinorezistentnosti, lipotoksichnosti, sakharnogo diabeta 2-go tipa i ateroskleroza [NF-κB-signaling as a basis for systemic inflammation, insulinorezistentnost, lipotoxicity, diabetes mellitus type 2 and atherosclerosis]. International journal of endocrinology. 2011;3:35-45. (in Russian)
7. Titov VN. Filogeneticheskaya teoriya obshchey patologii. Patogenez metabolicheskikh pandemiy. Sakharnyy diabet [Phylogenetic theory of general pathology. Pathogenesis of metabolic pandemics. Diabetes]: monografiya. Moscow: INFRA-M; 2015. 223 p. (in Russian)
8. Maleki A, Montazeri M, Rashidi N, Montazeri M, Yousefi-Abdolmaleki E. Metabolic syndrome and its components associated with chronic kidney disease. J Res Med Sci. 2015;20(5):465-9. doi: 10.4103/1735-1995.163969
9. Bavbek N, Isik B, Kargili A, Uz E, Uz B, Kanbay M, et al. Association of obesity with inflammation in occult chronic kidney disease. J Nephrol. 2008;21(5):761-7.
10. Kravchun NO, Dorosh OH, Romanova IP, Cherniavska IV, Polozova LH, Dunaieva IP, ta in. Diagnostyka diabetichnoi nefropatii u khvorykh na tsukrovoyi diabet 2-ho typu v poiednanni z nealkohol'noiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky (ohliad literatury ta vlasni dani) [Diagnostics of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with nonalcoholic fatty liver disease (literature review and own data)]. International journal of endocrinology. 2015;5(69):156-66. (in Ukrainian)
11. Zhang K, Li Q, Chen Yi, Wang N, Lu Y. Visceral adiposity and renal function: an observational study from SPECT-China. Lipids Health Dis [Internet]. 2017[cited 2020 May 29];16(1):205. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5658976/pdf/12944_2017_Article_597.pdf

doi: 10.1186/s12944-017-0597-0

12. Zamorskyi II, Drachuk VM, Horoshko OM. Vplyv ademetoninu na stan prooksydantno-antyoksydantnoho balansu v schuriv pry hlitserologii hostrii nyrkovii nedostatnosti [The influence of ademetonine on the state of prooxidantantioxidant balance in rats with glycerol-induced acute kidney failure]. *Medical and clinical chemistry*. 2015;17(3):34-7. (in Ukrainian)
13. Kvasnytska OB. Opportunities for medical correction of free radical processes in patients with chronic hepatitis and renal dysfunction. V: Hozhenko AI, redaktor. *Biuletyn' materialiv naukovoї konferentsii XVIII chytannia im. VV Pidvysots'koho*; 2019 Tra 21-22; Odesa. Odesa; 2019, p. 7-8.
14. Gomes IBS, Porto ML, Santos MC, Campagnaro BP, Pereira TMC, Meyrelles SS, et al. Renoprotective, anti-oxidative and anti-apoptotic effects of oral low-dose quercetin in the CS7BL/GJ model of diabetic nephropathy. *Lipids in Health and Disease* [Internet]. 2014[cited 2020 May 29];13:184. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4271322/pdf/12944_2014_Article_1172.pdf doi: 10.1186/1476-511X-13-184
15. Horoshko OM, Zamors'kyi II, Herush OV, Herush IV, Sakhats'ka IM. Zminy proteolitychnoi aktyvnosti plazmy krovi, sechi ta tkanyny nyrok schuriv pry eksperymental'nii nyrkovii nedostatnosti ta yii korektsiia korvitynom [Changes in proteolytic activity of blood plasma, urine and kidney tissue of rats in experimental renal failure and its correction by corvitin]. *Medical Chemistry*. 2010;12(4):22-5. (in Ukrainian)
16. Horoshko OM, Zamors'kyi II. Likuval'na efektyvnist' odnorazovoho vvedennia liposomal'noho preparatu kvartetyn «Lipoflavon» pry eksperymental'nii hostrii nyrkovii nedostatnosti [Therapeutic efficacy of a single injection of liposomal drug quercetin "Lipoflavone" in experimental acute renal failure]. *News of Pharmacy*. 2008;1:67-71. (in Ukrainian)
17. Levitsky AP, Pustovoyt IP, Makarenko OA, Khromagina LN. Renoprotekturnoe deystvie kvertulina pri eksperimental'nom immunodefitsite u krys [The rhoeniprotective effect of quertulin at the experimental immunodeficiency in rats]. *Actual problems of transport medicine*. 2013;4:129-32. (in Russian)
18. Zupanets' IA, Shebeka SK, Kharchenko DS. Eksperymental'ne vyvchennia farmakolohichnykh vlastyvostei parenteral'noi formy kvartetyn v umovakh rozvytku khronichnoi nyrkovoi nedostatnosti [Experimental study of the pharmacological properties of the parenteral form of quercetin in the development of chronic renal failure]. *News of Pharmacy*. 2009;2:75-8. (in Ukrainian)
19. Kharchenko DS, Zupanets IA, Shebeka SK, Otrishko IA. Vplyv kvartetynu pry parenteral'nomu vvedenni na funktsional'ni pokaznyky nyrok schuriv z nyrkovoiu nedostatnistiu na tli khronichnoho hlomerulonefritu [The influence of quercetin in parenteral administration on the functional renal indexes in rats with renal insufficiency on the background of chronic glomerulonephritis]. *Clinical pharmacy*. 2009;13(2):50-3. (in Ukrainian)
20. Voloshchuk NI. Porivnial'na otsinka nefrotoksychnoi dii dyklofenaku natriiu, nimesulidu ta tselekoksybu u samtsiv ta samyts' schuriv ta nefroprotektivna diia preparativ flavonoidiv ta izoflavonoidiv [Comparative evaluation of nephrotoxic effects of diclofenac sodium, nimesulide and celecoxib in male and female rats and nephroprotective effect of flavonoids and isoflavonoids]. *Pharmacology and Drug Toxicology*. 2008;5-6:68-73. (in Ukrainian)
21. Lenin M, Latha LM, Nagaraj M, Varalakshmi P. Mitigation of free radical toxicity in hyperoxaluric condition by a novel derivative eicosapentaenoate-lipoate. *Hum and Exp Toxicol*. 2002;21(3):153-8. doi: <https://doi.org/10.1191/0960327102ht231oa>
22. Banach M, Aronow WS, Serban MC, Rysz J, Voroneanu L, Covic A. Lipids, blood pressure and kidney update 2015. *Lipids Health. Dis* [Internet]. 2015[cited 2020 May 29];14:167. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4696333/pdf/12944_2015_Article_169.pdf doi: 10.1186/s12944-015-0169-0
23. Sampaio LS, da Silva PA, Ribeiro VS, Castro-Chaves C, Lara LS, Vieyra A, et al. Bioactive lipids are altered in the kidney of chronic andernonriched rats: is there any correlation with the progression of prevalent nephropathies? *Lipids Health. Dis* [Internet]. 2017[cited 2020 May 29];16:245. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5732436/pdf/12944_2017_Article_634.pdf doi: 10.1186/s12944-017-0634-z
24. Wardle EN. Antioxidants in the prevention of renal disease. *Renal Failure*. 1999;21(6):581-91. doi: 10.3109/08860229909094152
25. Popkov VA, Fetisova AN, Nesterova OV, Samylina IA. Opyt ispol'zovaniya fitopreparatov na osnove pishchevogo rastitel'nogo syr'ya dlya profilaktiki i korektsii vospalitel'nykh patologiy mocheopolovoy sistemy [The experience of using herbal preparations based on edible plant material for the prevention and correction of inflammatory pathologies of the genitourinary system]. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2001;2:11-3. (in Russian)
26. Levitskiy AP, redaktor. *Lechebno-profilakticheskie zubnye eliksiry* [Treatment and prophylactic dental elixirs]: ucheb. posob. Odessa; 2010. 246 p. (in Russian)
27. Levitskiy AP, Makarenko OA, Dem'yanenko SA. *Metody eksperimental'noy stomatologii* [Experimental Dentistry Methods]: ucheb.-metod. posob. Simferopol': Tarpan; 2018. 78 p. (in Russian)
28. Levitskiy AP, Makarenko OA, Selivanskaya IA. *Fermentativnyy metod opredeleniya disbioza polosti rta dlya skringa pro- i prebiotikov* [Enzymatic method for determining oral dysbiosis for screening pro- and prebiotics]: metod. rekom. Kiev; 2007. 22 p. (in Russian)
29. Goryachkovskiy AM. *Klinicheskaya biokhimiya v laboratornoy diagnostike* [Clinical biochemistry in laboratory diagnostics]. 3-e izd., ispr. i dopol. Odessa: Ekologiya; 2005. 616 p. (in Russian)
30. Trukhacheva NV. *Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica* [Mathematical statistics in biomedical research using the Statistica package]. Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 379 p. (in Russian)
31. Levitskiy AP. *Disbioticheskiy sindrom: etiologiya, patogenez, klinika, profilaktika i lechenie* [Dysbiotic syndrome: etiology, pathogenesis, clinical features, prevention and treatment]. *Visnyk stomatologii*. 2019;(Spetsvyp):14-20. (in Russian)

Відомості про автора:

Степан В.Т. – к.мед.н., доцент кафедри урології та нейрохірургії, Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці.

Сведения об авторе:

Степан В.Т. – к.мед.н., доцент кафедры урологии и нейрохирургии, Высшее государственное учебное заведение Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы.

Information about author:

Stepan V.T. – associated professor, Department of Urology and Neurosurgery, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 2.04.2020

Рецензент – проф. Ткачук С. С.

© В.Т. Степан, 2020

