

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АЛТАРЕВА АНАСТАСИЯ ИГОРЕВНА

**ВЛИЯНИЕ КВЕРЦЕТИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ НА
ЭКСКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК В НОРМЕ И ПРИ
МОДЕЛИРОВАНИИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Научный руководитель:
Зайцева Елена Николаевна,
доктор медицинских наук,
доцент

Самара – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КВЕРЦЕТИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1. Биодоступность и метаболизм кверцетина и его производных	17
1.2. Применение кверцетина и его производных в медицине	27
1.3. Влияние кверцетина и его производных на функции почек	31
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	38
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
3.1. Влияние кверцетина и его производных на выделительную функцию почек при физиологических условиях.....	47
3.2. Механизм действия кверцетина и его производных на клубочковую фильтрацию и канальцевый транспорт натрия.....	57
3.3. Эффективность фармакотерапии кверцетином и его производными при экспериментальной ишемической острой почечной недостаточности....	64
3.3.1. Влияние кверцетина и его производных на тяжесть экспериментальной ишемической острой почечной недостаточности.....	65
3.3.2. Влияние кверцетина и его производных на УЗИ/УЗДГ параметры почек и сосудов почек крыс с ишемической острой почечной недостаточностью.....	74
3.3.3. Влияние кверцетина и его производных на морфологические параметры почек крыс с ишемической острой почечной недостаточностью.....	78

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	86
Глава 5. ВЫВОДЫ.....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	99
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Патенты на изобретения РФ.....	124
ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Акты о внедрении результатов диссертационного исследования	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Почка – многофункциональный жизненно важный парный орган, участвующий в поддержании водного и энергетического баланса, в синтезе некоторых веществ, а также в удалении продуктов азотистого обмена и многих чужеродных веществ [22, 24]. Сложность и опасность хронической болезни почек (ХБП) заключается в том, что клинические признаки заболевания появляются при поражении 65-80% почечной ткани, кроме того, комплексно поражаются другие органы и ткани [50]. Соответственно, ранняя диагностика и адекватное лечение почечной недостаточности может продлить жизнь и улучшить ее качество [9, 80, 107]. Стремительный рост числа пациентов с нарушениями функций жизненно важных клиренсовых органов (почек и печени) – общемедицинская междисциплинарная проблема, имеющая весомые социально-экономические последствия, такие как: резкое снижение качества жизни, высокая смертность пациентов, назначение дорогостоящего лечения, а в случае декомпенсации – гемодиализ и трансплантация органа [3, 10, 12, 47, 70, 92].

Частота встречаемости ХБП и острого повреждения почек (ОПП) варьирует в разных регионах и обусловлена целым рядом причин: генетическими различиями, особенностями питания, образом жизни, экономическим уровнем развития страны [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, заболевания почек находятся на 12 месте, как причина стойкой утраты трудоспособности [28, 49]. Научные исследования последних лет сообщают о 500 новых случаях ОПП на 1 млн. населения в год, тогда как летальность от данного заболевания составляет 26-50% [1]. ХБП обнаруживается среди 600 млн. людей в мире и 14 млн. в РФ, что составляет в

среднем не менее 10% в популяции [13, 26, 96]. Приведенные данные свидетельствуют о постоянном росте заболевших, предполагается, что к 2040 г. заболевания почек займут 5 место среди причин «потерянных лет потенциальной жизни» (индекс, оценивающий уровень смертности и рассчитываемый путем умножения абсолютного числа умерших от определенного заболевания на недожитые годы) [3, 113].

В настоящее время в практической медицине применяется множество медикаментозных схем для лечения ОПП и ХБП [20, 25, 81, 144]. Однако лекарственные средства, применяемые для лечения почечной патологии, часто обладают низкой эффективностью и могут вызывать побочные эффекты, которые усугубляют тяжесть поражения органа [27, 49]. В связи с этим проблема фармакотерапии ОПП и предотвращения его перехода в ХБП остается актуальной [9, 10, 20, 21, 112]. Это подтверждает ряд научных исследований, целью которых является поиск новых лекарственных средств, обладающих нефропротекторной активностью [20, 25, 45, 54, 100]. Правильно подобранная фармакотерапия, обладающая высокой эффективностью, низкой токсичностью и минимальным количеством побочных эффектов, может помочь решить данную проблему [27, 105]. Одним из перспективных источников лекарственных средств является лекарственное растительное сырье, содержащее флавоноиды [57].

Флавоноиды – крупнейший класс органических полифенольных соединений, известных как растительные пигменты. Сегодня они привлекают внимание ученых в качестве биологически активных соединений (БАС), прежде всего, способных нейтрализовать свободные радикалы и оказывать антиоксидантное действие [55, 56]. Кверцетин и его производные, а именно дигидрокверцетин, рутин и гиперозид, являются представителями класса флавоноидов, характеризующихся многообразием структур, широким спектром биологической активности и низкой токсичностью [57]. Разнообразие фармакологической активности флавоноидов опосредовано их химическим многообразием и обилием физико-химических свойств [5,

58]. Флавоноиды применяются как антиоксидатные средства и мощные сосудистые протекторы [39]. Неслучайно произошло возрастание интереса к применению данных препаратов в период пандемии для комплексной терапии лечения COVID-19. Это связано со способностью флавоноидов подавлять оксидативный стресс и предотвращать цитокиновый шторм, укрепляя стенки кровеносных сосудов и капилляров, препятствуя образованию тромбов [8, 148].

Отдельные флавоноиды обладают нейротропными, диуретическими, гепатопротекторными, желчегонными, противоопухолевыми, иммуномодулирующими и другими фармакологическими свойствами. Указанные фармакологические эффекты флавоноидов наиболее часто привлекают ученых в области создания новых лекарственных препаратов растительного происхождения [55, 57]. Учитывая стремительный рост заболеваемости органов мочевыделительной системы, в частности ОПП и ХБП, исследование влияния флавоноидов на выделительную функцию почек представляется актуальным. В связи с этим предстоит изучить влияние кверцетина и его производных на экскрецию воды, ионов и креатинина почками с мочой, как в норме, так и при экспериментальной патологии.

Цель исследования

Анализ влияния кверцетина и его производных на экскреторную функцию почек в норме и при острой почечной недостаточности.

Задачи исследования

Для достижения поставленной цели решали следующие задачи:

1. Исследовать влияние кверцетина и его производных на почечную экскрецию воды, электролитов, креатинина.
2. Изучить механизм действия кверцетина и его производных на экскреторную функцию почек, клубочковую фильтрацию, канальцевый транспорт воды, натрия и креатинина.

3. Изучить возможность использования диуретического, салуретического и креатининуретического эффектов кверцетина и его производных для лечения острой почечной недостаточности, восстановления экскреторной функции почек и метаболизма нефронов на модели экспериментальной ишемической острой почечной недостаточности.

4. Провести сравнительный анализ эффективности кверцетина и его производных при фармакотерапии экспериментальной острой почечной недостаточности по функциональным показателям работы клубочково-канальцевого аппарата почек.

5. Исследовать влияние кверцетина и его производных на сосудистые микроциркуляторные сдвиги и морфологические параметры почечных структур на модели экспериментальной острой почечной недостаточности.

Научная новизна

Впервые проведен сравнительный анализ влияния кверцетина и его производных на почечную экскрецию воды, натрия, калия, креатинина при физиологических условиях.

Впервые предпринята попытка определения локализации механизма диуретического действия кверцетина и его производных (клубочки, канальцы).

Впервые обосновано применение кверцетина и его производных для купирования постишемической острой почечной недостаточности, нормализации выделительной функции почек, метаболизма нефронов, функциональных показателей работы клубочково-канальцевого аппарата почек, стабилизации сосудистых микроциркуляторных сдвигов и морфологических параметров почечных структур на модели экспериментальной острой почечной недостаточности.

Теоретическая и практическая значимость работы

Настоящее исследование носит фундаментальный характер и

направлено на поиск лекарственных средств для фармакотерапии острой почечной недостаточности среди биологически активных соединений растительного происхождения. Теоретические достижения, изложенные в разделе «научная новизна», определяют практическую значимость диссертационной работы. Результаты проведенных экспериментальных исследований обосновывают применение кверцетина и его производных дигидрокверцетина, рутина и гиперозида при острой почечной недостаточности ишемического генеза.

Полученные в ходе выполнения работы результаты являются перспективными для внесения в регистрационное досье для получения разрешения на клинические исследования эффективности применения кверцетина, дигидрокверцетина, рутина и гиперозида при почечной недостаточности ишемического генеза, а также применяются при проведении практических и лекционных занятий на кафедрах Института фармации Самарского государственного медицинского университета.

Методология и методы исследования

Настоящее исследование выполнено на мелких лабораторных грызунах. Диссертация включает эксперименты на интактных крысах и на животных с экспериментальной постишемической острой почечной недостаточностью. В опытах на интактных крысах изучено влияние БАС растительного происхождения, кверцетина и его производных (дигидрокверцетина, рутина и гиперозида) на выделительную функцию почек. Диуретические дозы БАС подбирали экспериментальным путем, опираясь на данные литературы.

Ишемическую модель острой почечной недостаточности создавали путем односторонней нефрэктомии (для избежания возможности контралатеральному органу изменить тяжесть нефропатии) и наложения сосудистого зажима на почечную ножку (артерия, вены и мочеточник) единственной почки на 1,5 ч [173]. Диуретическое, салуретическое,

креатининуретическое и нефропротекторное действие кверцетина и его производных было изучено в период с 1 по 7 сутки после операции.

В данной работе были применены следующие методы исследования: фармакологические, биохимические, ультразвуковые, гистологические и статистические. Выполненные в рамках исследования опыты были рассмотрены и одобрены Комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете (протокол №222 от 07 апреля 2021 г.).

Связь задач исследования с основным планом научно-исследовательских работ университета

Диссертационное исследование выполнено в строгом соответствии с планом научно-исследовательских работ Самарского государственного медицинского университета по теме «Химико-фармацевтические, биотехнологические, фармакологические и организационно-экономические исследования по разработке, анализу и применению фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов» (№ Государственной регистрации АААА-А19-119051490148-7, с 14.05.2019 г.).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Все изученные соединения флавоноидной природы (кверцетин, дигидрокверцетин, рутин и гиперозид) оказывают дозозависимое стимулирующее влияние на экскреторную функцию почек.

2. Кверцетин и рутин в дозе 5 мг/кг умеренно стимулируют диурез исключительно за счет снижения канальцевой реабсорбции натрия. Дигидрокверцетин и гиперозид в дозе 1 мг/кг значительно стимулируют диурез как за счет увеличения клубочковой фильтрации, так и за счет снижения канальцевой реабсорбции натрия.

3. Кверцетин, дигидрокверцетин, рутин и гиперозид реализуют нефропротекторный эффект за счет ускоренного восстановления

эксcretорной функции почек и метаболизма нефронов на модели ишемической острой почечной недостаточности.

4. Ежедневное введение кверцетина, дигидрокверцетина, рутина и гиперозида в первые 7 дней постишемического периода восстанавливает функциональные параметры клубочково-канальцевого аппарата, нормализует микроциркуляцию и почечный кровоток на модели экспериментальной ишемической острой почечной недостаточности.

Степень достоверности

Достоверность результатов, полученных в ходе настоящего исследования, обусловлена достаточным объемом опытов, выполненных при помощи современных инструментальных и лабораторных методик, последующей систематизации, а также комплексной статистической обработки полученных данных в соответствии с общими рекомендациями по доклиническому изучению лекарственных средств (использованием современных методов статистической обработки, достаточного объема статистических выборок, наличие препаратов сравнения) [51].

Апробация результатов

Результаты настоящего исследования были доложены на Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Аспирантские чтения – 2022: Молодые ученые – медицине. Технологическое предпринимательство как будущее медицины. SIMS – 2022: Samara International Medical Science» (Самара, 2022), Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы химической безопасности в сфере фармацевтической и медицинской науки и практики» (Пермь, 2022), III Научно-практической онлайн-конференции с международным участием «Современные проблемы фармации» (Самара, 2022), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения – 2023: Молодые ученые – медицине.

Приоритетные направления науки в достижении технологического суверенитета. SIMS – 2023: Samara International Medical Science» (Самара, 2023), I Международной конференции «Интеграционные связи фармацевтической экологии в современных реалиях – 2023» (Москва, 2023), VI Съезде фармакологов России (Москва, 2023).

Апробация работы состоялась 20 июня 2024 года на заседании Научной проблемной комиссии по химико-фармацевтическим наукам с участием сотрудников кафедр Института фармации Самарского государственного медицинского университета.

Сведения о публикациях по теме диссертации

По теме настоящего исследования опубликовано 14 научных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и индексируемых в международных базах данных «Scopus» и «Web of Science»; получено 4 патента Российской Федерации на изобретения.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования используются в научных исследованиях и учебном процессе на кафедрах: фармакологии имени з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева и фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии Института фармации Самарского государственного медицинского университета.

Личный вклад автора

Результаты диссертационного исследования были получены лично автором. Автор принимал участие в постановке всех серий скрининговых, острых и модельных опытов. Совместно с научным руководителем, доктором медицинских наук, доцентом Е.Н. Зайцевой автор проанализировал и обобщил полученные результаты, подготовил публикации и патенты.

Кверцетин и его производные получены на кафедре фармакогнозии с курсом ботаники и основами фитотерапии СамГМУ под руководством заведующего кафедрой профессора В.А. Куркина. Биохимический раздел исследования проведен при технической помощи заведующей Клинико-диагностической лабораторией Клиник СамГМУ О.А. Гусяковой. Раздел ультразвуковых исследований – при технической поддержке врача функциональной и ультразвуковой диагностики Отделения функциональной диагностики Самарской областной клинической больницы имени В.Д. Середавина Н.В. Черновой. Морфологический раздел исследования – при технической помощи директора ООО «АРТБИО» Ю.В. Пономаревой. В перечисленных разделах диссертационного исследования технические исполнители не знали о распределении материала по опытным группам, не участвовали в статистической обработке и интерпретации полученных результатов. Сбор, статистическая обработка, интерпретация и анализ полученных результатов, оформление рукописи диссертации, формулировка научных положений, выводов и практических рекомендаций проведены лично автором.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные положения настоящего диссертационного исследования соответствуют пункту 5 «Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток» и пункту 6 «Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека» паспорта научной специальности 3.3.6 - Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах компьютерного текста. В состав работы входят: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, перечень сокращений, список литературы, включающий 178 источников (114 – русскоязычных и 64 – иностранных). Диссертация содержит 11 рисунков и 22 таблицы.

Глава 1. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ КВЕРЦЕТИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Мир растений – это природный кладезь множества соединений различных классов. В наши дни накоплены и систематизированы данные о биологической активности порядка 12000 различных химических соединений растительного происхождения, для которых структура частично или полностью установлена. Имеются разные классы органических соединений, которые определяют терапевтическую ценность лекарственных растений и называются биологически активными соединениями (БАС). Они содержатся в различных частях растений и опосредуют фармакологическое действие [55, 56]. Известно, что применение БАС растительного происхождения в медицине имеет ряд преимуществ по сравнению с синтетическими лекарственными препаратами [84]:

- легко включаются в метаболизм, так как близки по структуре для организма человека;
- оказываемый эффект развивается постепенно и сохраняется длительное время;
- имеют широкий спектр лечебного и профилактического действия (обладают сразу несколькими фармакологическими эффектами);
- обладают, как правило, слабо выраженным фармакологическим действием и, как следствие, слабо выраженными побочными и токсическими эффектами;
- как правило, не вызывают привыкания и аллергии;
- способствуют устранению симптомов обострения, предупреждению рецидивов, восстановлению нарушенных функций систем органов;
- имеют сравнительно более низкую стоимость, чем синтетические препараты;

- могут входить в состав продуктов функционального питания [27, 52], биологически активных добавок к пище, лекарственных препаратов [55, 84].

Комплексное использование соединений растительного происхождения, входящих в состав лекарственных препаратов, может иметь ряд преимуществ в сравнении с монотерапией данными соединениями посредством ряда механизмов:

1) Каждое отдельно взятое соединение комбинированного лекарственного препарата имеет индивидуальную мишень, которая отличается от мишеней других соединений;

2) Соединения растительного происхождения могут активно взаимодействовать между собой и повышать биодоступность друг друга;

3) Биологическая активность веществ может возрастать посредством реализации вспомогательных механизмов по преодолению резистентности.

В связи с этим поиск новых источников лекарственных препаратов среди БАС растительного происхождения является актуальным для фармакологии, медицины и фармации [83].

Существуют химическая, фармакологическая, ботаническая и морфологическая классификации БАС. В основе фармакологической классификации лежит терапевтический эффект, оказываемый БАС, входящими в состав фитопрепаратов, на определенную систему органов [52, 55, 57]. По группам БАС, которые содержатся в лекарственных растениях и лекарственном растительном сырье, соединения подразделяются на содержащие: витамины, полисахариды, жирные масла или медицинские жиры, эфирные масла и горечи, сердечные гликозиды, сапонины, алкалоиды, флавоноиды, дубильные вещества, антраценпроизводные, кумарины, фенолы, фенолокислоты, фенилпропаноиды [71]. Растительные БАС по происхождению делят на вещества первичного (витамины, ферменты, аминокислоты) и вторичного синтеза (органические кислоты, фенольные соединения, терпеноиды) [74]. По химической классификации фенольные соединения – это самый многочисленный класс БАС, содержащих

ароматические кольца с гидроксильными группами и подразделяющийся на три подгруппы: с одним, двумя и множеством ароматических колец. Флавоноиды являются представителями второй группы фенольных соединений и привлекают внимание ученых как БАС с разнообразной химической структурой, различными физико-химическими свойствами и, как следствие, многообразными фармакологическими эффектами, что подчеркивает актуальность изучения фармакологической активности данного класса БАС [57, 132].

Широкий спектр фармакологической активности флавоноидов обусловлен: наличием в их структуре активных гидроксильных и карбонильных группировок [8]; способностью связывать ионы металлов с переменной валентностью и образовывать стабильные хелатные комплексы [16]; наличием множества потенциальных мишеней в организме [75, 79, 114]. Так, например, кверцетин ингибирует апоптотические и хемокинные гены (кодирующие факторы хемотаксиса), малоновый альдегид, глутатионпероксидазу, глутатионредуктазу, каталазу, супероксиддисмутазу и другие [156, 171].

Флавоноиды лекарственных растений обладают множеством самых разнообразных биологических эффектов: ангиопротекторным действием [2, 8, 160], антидепрессантным действием (гиперозид) [59, 61, 62], антигистаминным действием [79], антимикробным действием (кверцетин и апигенин) [6, 88], антиоксидантным действием [37, 39], биостимулирующим действием (рутин) [57], венотонизирующим действием [17, 58], гепатопротекторным действием (силибин) [15], гипогликемическим действием (цинарозид и рутин) [93, 110, 173], гиполипидемическим действием (кемпферол, витексин) [88, 110], гипотензивным действием [79], диуретическим действием (астрагалин, рутин) [61, 119], желчегонным действием (рутин, гиперозид) [57, 71], иммуностимулирующим действием (кверцетин) [42, 102, 103], кардиопротекторным действием (гиперозид) [62, 173], ноотропным действием [57], противовирусным действием (кверцетин)

[86, 121], противовоспалительным действием (нарциссин) [5, 37, 40, 152], противоопухолевым действием [4, 36, 40, 173], противоязвенным действием [97], седативным действием (рутин) [57], спазмолитическим действием (кверцетин) [71, 79] и др.

В ходе анализа литературных данных мы пришли к заключению, что наибольший интерес в настоящее время медицинское и фармацевтическое сообщество проявляет в отношении флавоноида кверцетина и его производных. Для кверцетина установлен противовирусный, антимикробный, иммуностимулирующий, антиоксидантный и другие фармакологические эффекты. Представляется актуальным исследование диуретической и нефропротекторной активности кверцетина и его производных.

1.1. Биодоступность и метаболизм кверцетина и его производных

Флавоноиды – это полифенольные соединения, состоящие из пятнадцати углеродных атомов, образующих два ароматических кольца (А и В), которые с помощью трехуглеродного мостика соединены между собой (рисунок 1) [29, 39, 57].

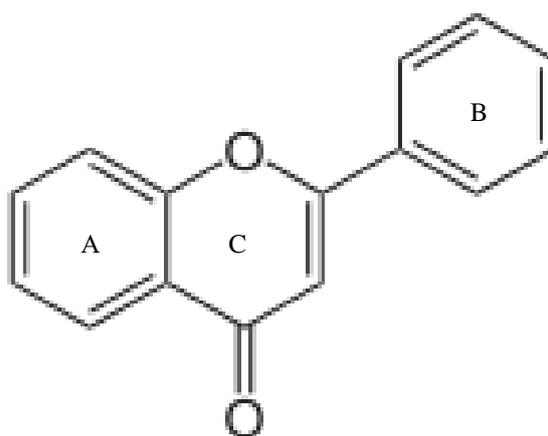


Рисунок 1. Химическая структура флавоноидов

Флавоноиды, являясь вторичными метаболитами, содержатся обычно в форме гликозидов в различных органах растений и выполняют множество

важнейших функций [36, 38, 39, 161]. С давних времён лекарственные растения, содержащие флавоноиды, используются в традиционной медицине различных стран, а также применяется в современной фармации для создания лекарственных препаратов. В сравнении с другими группами вторичных метаболитов, флавоноиды - часто присутствуют в достаточно больших количествах. Интерес к флавоноидам обусловлен постоянно обновляемыми данными об их биологической активности, а также широким распространением в растительном мире [57, 79]. В настоящее время определена структура порядка 10000 флавоноидов, подразделяющихся на шесть подклассов [38, 40, 48]: флавонолы, флавоны, флаван-3-олы, антоцианидины, флаваноны, изофлавоны [88, 141, 178].

Флавоноиды привлекают внимание ученых исследователей своим многообразием фармакологических свойств. Однако, согласно литературным данным, большинство биологических свойств данных соединений подтверждены преимущественно *in vitro* (в различных биологических средах, на отдельных клетках и в модельных системах). Следует также отметить, что в подавляющем большинстве опытов *in vitro* применяли агликоны флавоноидов, которые не имели возможности вступать в контакт напрямую с органами-мишенями, а реагировали с метаболитами органов-мишеней или конъюгированными формами. Также важно, что изученные в опытах *in vitro* концентрации биофлавоноидов в форме агликонов в подавляющем большинстве случаев не достигаются *in vivo*. Следовательно, прямой корреляции между результатами опытов *in vitro* и *in vivo* нет, значит, интерпретировать полученные *in vitro* данные нужно крайне осторожно, нельзя прямо проецировать их на человека [38, 40, 167].

Основной проблемой, нивелирующей фармакотерапевтическую ценность соединений флавоноидной природы, является их невысокая биодоступность [38, 40, 152]. Данный параметр обусловлен множеством физико-химических и фармакокинетических факторов (вариабельностью химического строения, полярностью, молекулярной массой, растительным

матриксом, устойчивостью к рН и пищеварительным ферментам, степенью абсорбции в тонком и толстом кишечнике). В связи с этим биодоступность флавоноидов в значительной степени варьирует, для большинства флавоноидов – является низкой [38, 67, 69]. Высокая биодоступность свойственна изофлавонам. Биодоступность возрастает в ряду: мономерные катехины – флаваноны – флавонолы. Низкая биодоступность присуща проантоцианидинам и антоцианинам [38, 153].

Кверцетин является флавонолом, представляет один из шести классов флавоноидов. Кверцетин – это твердое кристаллическое вещество, окрашенное в желтый цвет, горьковатого вкуса, без запаха. Оно оптически активно, способно флуоресцировать в ультрафиолетовом (УФ) свете. Гликозилированные формы кверцетина хорошо растворяются в воде, в органических растворителях (хлороформ, эфир и др.) – нерастворимы или малорастворимы [140]. Растворимость в воде <0,1 г / 100 мл при 21°C. Кверцетин по своей природе является слабой многоосновной кислотой с константой диссоциации ($pK_{a1}(K_b) = 7.28$ и $K_{a1}(P_T) = 7.210$) при $pH < 5$, данный флавоноид находится в молекулярной форме, а при $pH > 5$ – в виде смеси двух форм, молекулярной и депротонированной.

По номенклатуре Международного союза теоретической и прикладной химии (ИЮПАК), формула кверцетина выглядит следующим образом: 3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавоон (гидроксильные радикалы находятся в позициях 3,5,7,3',4') (рисунок 2). Брутто формула: $C_{15}H_{10}O_7$, Молярная масса 302,236 г/моль. Температура плавления 310-313 °C [41, 48, 67, 68].

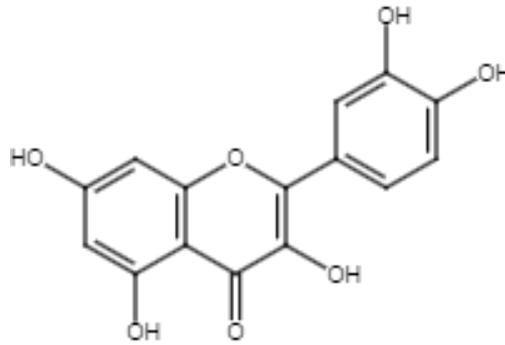


Рисунок 2. Молекулярная формула кверцетина

Из формулы видно, что кверцетин является агликоном, лишенным углеводной группы, этим обусловлено большинство его химических и фармакологических свойств. Образование гликозида кверцетина происходит за счет присоединения глюкозы, рутинозы или рамнозы, замещающих одну из гидроксильных групп (чаще в позиции 3) и образующих гликозидную связь. Данная связь напрямую влияет *in vivo* на такие параметры кверцетина, как растворимость, абсорбция и ряд других. Таким образом, наблюдается закономерность, наличие углеводной молекулы в составе гликозида кверцетина способствует значительно лучшей растворимости в воде по отношению к агликону кверцетина [111, 140].

Невысокая растворимость кверцетина в воде создает определенные трудности при разработке новых высокоэффективных лекарственных препаратов в связи с тем, что является ведущей биофармацевтической характеристикой [98, 167]. Одним из путей повышения биодоступности флавоноида, а также получения на его основе новых лекарственных средств является совместная механообработка с другими веществами, позволяющая синтезировать супрамолекулярные комплексы с улучшенными или новыми фармакологическими свойствами [90, 108, 167]. В настоящее время для повышения растворимости кверцетина применяют моно- и полисахариды (препараты «Гранулы кверцетина» и «Квертин»), поливинилпирролидон

(«Корвитин») и фосфолипидные липосомы («Липофлавон») [11, 65, 98].

Если говорить о метаболизме данного флавоноида, то кверцетин попадает в ЖКТ в виде крупных гликозидных гидрофильных молекул в комплексе с сахаром, данные молекулы не могут проникать через мембраны энтероцитов путем пассивной диффузии. Метаболизм кверцетина протекает в две фазы. В первую фазу метаболизма происходит отщепление гликона (дегликозилирование) и высвобождение агликона. Агликон легко проникает через апикальную мембрану эпителиоцитов тонкой кишки [93, 174]. Ферменты β -глюкозидазы обеспечивают реализацию данных процессов:

- лактаза-флоризин-гидролаза щеточной каемки эпителиоцитов тонкой кишки проявляет субстратную специфичность относительно гликозидов флавоноидов, способствует их гидролизу и абсорбции. В ходе реакции высвобождается гидрофобный агликон, который проникает в энтероциты пассивно [38, 40].

- цитозольная β -глюкозидаза действует внутриклеточно, поэтому требуется доставка гликозида флавоноида в клетку. Доставка осуществляется натрий-зависимым глюкозным транспортером SGLT1 путем активного транспорта через апикальную мембрану энтероцита [133, 129, 154].

Во вторую фазу метаболизма происходит конъюгация агликона кверцетина с глюкуроновой кислотой с участием ферментов уридин-5'-дифосфата глюкуронозил-трансферазы, сульфотрансферазы и катехолометилтрансферазы. Чаще образуются метилированные и неметилированные глюкурониды агликона кверцетина, реже – сульфаты [38, 40, 166]. Примерно через 30 мин конъюгаты можно обнаружить в системном кровотоке и серозном слое тонкой кишки. За счет высокой скорости процесса конъюгации создается высокий градиент, за счет которого агликон кверцетина пассивно проникает из просвета кишки в стенку [124, 133].

Анионы глюкуронидов и сульфатов агликона кверцетина через базолатеральную мембрану энтероцитов проникают в портальный кровоток, где в первые три часа после введения достигается первый максимум

конъюгированного флавоноида до захвата клетками печени [129, 168]. Однако, за счет энтерального рециклинга небольшая часть конъюгированного агликона кверцетина с участием АТФ-связывающих кассетных транспортеров BCRP и MRF-2 через апикальную мембрану возвращается в просвет прямой, а затем толстой кишки [126].

Глюкурониды, достигшие печени, деглюкуронируются β -глюкуронидазой и сульфатируются сульфотрансферазой. Интактные глюкурониды подвергаются метилированию [129]. Образованные конъюгаты преимущественно попадают в большой круг кровообращения, доставляются с кровью до клеток-мишеней различных систем органов и экскретируются с мочой. Небольшая часть конъюгатов секретируется гепатоцитами в просвет тонкой кишки [159].

Конъюгаты агликона кверцетина гидрофильны, кроме сульфатированных конъюгатов, и с трудом проникают в клетку. Процесс проникновения облегчают β -глюкуронидаза и сульфатаза, расположенные на наружной поверхности клеточной мембраны и осуществляющие деконъюгацию [40, 124].

В случае комплекса с рамнозой и рутинозой соединение не подвергается абсорбции в тонком кишечнике, избегая метаболизма первого прохода в связи с тем, что в эпителиальных клетках тонкой кишки отсутствуют ферменты, гидролизующие данные сахара. Кверцетин и конъюгаты кверцетина, подвергшиеся энтерогепатическому рециклингу и экскреции с желчью, попадают в толстую кишку. Здесь к ним присоединяется часть конъюгированных агликонов кверцетина, вернувшаяся в просвет толстой кишки после абсорбции в тонкой кишке. В толстой кишке конъюгаты подвергаются воздействию кишечной микрофлоры [123, 135, 154, 158]. Бактерии катализируют дегликозилирование, деглюкуронизацию, десульфатирование, деметилирование, дегидроксилирование, расщепление эфирных и углерод-углеродных двойных связей, изомеризацию, разделение фенольных колец, укорочение алифатической углеродной цепи и

декарбоксилирование конъюгатов. Достижные толстой кишки конъюгаты дегликозилируются или деконъюгируются до агликонов, которые либо абсорбируются в системный кровоток, обеспечивая так называемый метаболизм второго прохода, либо подвергаются спонтанному разрыву гетероциклического С-кольца с дальнейшей деградацией А- и В- колец [133, 139]. В итоге фенольные продукты, образовавшиеся из кольца А, обычно деградируют до короткоцепочечных жирных кислот, а кольцо В трансформируется в фенолокислоты. Эти соединения легко абсорбируются из толстой кишки и резорбируются в кровоток [38, 145].

При анализе литературы по биодоступности, способах ее улучшения и метаболизме кверцетина, было выявлено, что кверцетин имеет умеренную растворимость в водных средах и биодоступность в форме гликона, хорошо проникает в клетки организма в форме агликона.

Помимо кверцетина к подклассу флавонолов относятся и его производные, полученные путем восстановления (дигидрокверцетин) и присоединением гликозидного остатка (рутин за счет присоединения рамнозы и гиперозид за счет галактозы). Все производные кверцетина также обладают широким спектром физико-химических свойств и, исходя из этого, разнообразной биологической активностью, что также привлекает ученых в плане разработки новых растительных лекарственных препаратов на их основе [57].

Дигидрокверцетин – это аналог кверцетина, гидрированный в положениях 2 и 3, эталонный продукт, обладает самой высокой антиоксидантной активностью, то есть самым высоким показателем, отражающим способность инактивировать свободные радикалы кислорода, среди изученных биофлавоноидов и других групп веществ [76].

Дигидрокверцетин также обладает Р-витаминной активностью и целым рядом других важных фармакологических эффектов, отсутствующих у большинства биофлавоноидов: дезинтоксикационным, антидиабетическим, гипополипидемическим, противоопухолевым, антимуtagenным,

противорадиационным, иммуномодулирующим (противоаллергическим) и противовоспалительным действием, нормализующим ферментативные системы клетки, обезболивающим, противовирусным [36, 37, 79].

Химическое название дигидрокверцетина: 3,5,7,3',4'-пентагидроксифлаванон (рисунок 3). Номенклатурное название по ИЮПАК - (2R,3R)-2-(3,4-дигидроксифенил)-3,5,7-тригидрокси-2,3-дигидрохромен-4-он.

Брутто формула $C_{15}H_{12}O_7$. Молекулярная масса: 304,25, температура плавления 222-224 °С.

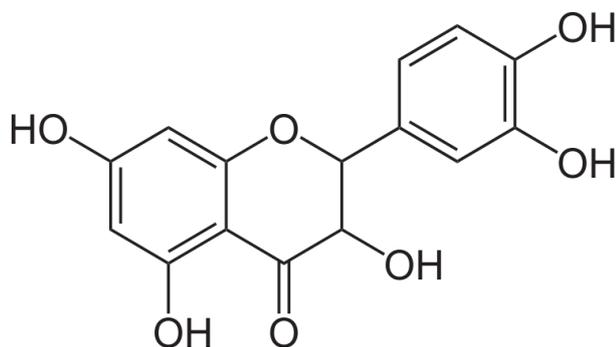


Рисунок 3. Молекулярная формула дигидрокверцетина

Дигидрокверцетин является светло-желтым порошком горьковатого вкуса, без запаха. Имеет хорошую растворимость в полярных растворителях и в водно-спиртовых растворах (особенно при нагревании), а также в ацетоне, метиловом и этиловом спиртах, пропиленгликоле-1,2, этилацетате. Нерастворим в хлороформе, диэтиловом эфире, углеводородах. Растворимость дигидрокверцетина в воде в зависимости от температуры изменяется следующим образом: при 20 °С – 0,1 масс %, при 90 °С – 5,2 масс %, при кипении – растворяется до 20 г в 100 мл. В растворах может присутствовать в транс- и цисформах. Причем трансформа флаванона более химически активна. Оптически активен, флуоресцирует в УФ-свете, имеет характерный УФ-спектр с $\lambda_{\text{max}}=289\pm 2\text{нм}$ и ИК-спектры. Продуктом окисления дигидрокверцетина является кверцетин [66, 82, 90].

Рутин – это гликозид кверцетина, сочетающий флавонол кверцетина и

дисахарид рутинозу: номенклатурное название по ИЮПАК - α -L-рамнопиранозил-(1 \rightarrow 6)- β -D-глюкопираноза [73, 89]. Рутин обладает антиоксидантным, обезболивающим, противовоспалительным, капилляроукрепляющим, венотонизирующим, желчегонным, диуретическим, гипогликемическим и нейротропным действием. Рутин имеет химическое название: 3-рутинозид-5,7,3',4'-тетрагидроксифлавоон (рисунок 4) [90, 101, 127].

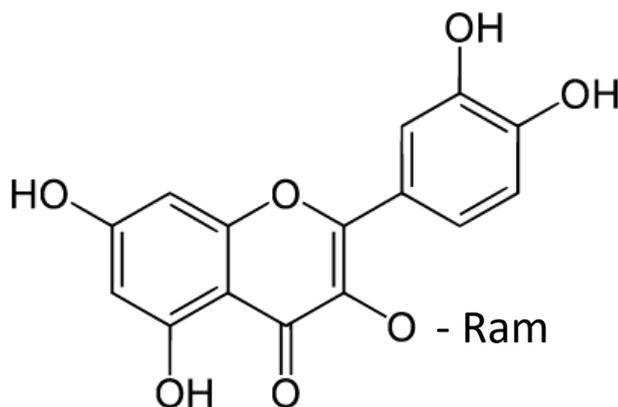


Рисунок 4. Молекулярная формула рутина

Рутин представляет собой порошок от желтого до зеленого цвета, горьковатого вкуса, без запаха. Светочувствительный и гигроскопичный. Температура плавления 195 °С. Растворимость рутина в воде составляет 12,5 г / 100 мл. Растворим в дисульфиде и бензоле [94].

Умеренная растворимость рутина в водных средах и жидкостях организма также создает определенные трудности при создании новых лекарственных средств [98]. Одним из путей повышения биодоступности флавоноида, а также получения на его основе новых лекарственных препаратов является совместная механообработка с другими веществами, позволяющая синтезировать супрамолекулярные комплексы с улучшенными или новыми фармакологическими активностями, например, с этонием [91, 108]. Согласно литературным данным, растворимость, кислотно-основные, адсорбционные и спектральные свойства рутина напрямую зависят от

концентрации катионного димерного поверхностно активного вещества (ПАВ) этония в водных растворах. Супрамолекулярные взаимодействия рутина и этония способствуют батохромному сдвигу полос поглощения в электронных спектрах рутина, усилению его кислотных свойств и повышению растворимости. Адсорбция рутина из раствора с этонием значительно выше и определяется концентрацией этония, значением рН раствора и величиной кажущейся константы диссоциации флавоноида, связанного в супрамолекулярный комплекс. Также известно, что растворимость увеличивается в водном растворе β -циклодекстрина, который является оптически активным, способен флуоресцировать в УФ-свете, имеет характерные УФ-спектры, характеризующиеся наличием двух максимумов поглощения и ИК-спектры [48, 64, 65].

Гиперозид – это гликозид кверцетина, обладает антидепрессантным и седативным действием.

Химическое название гиперозида: 2-(3,4-дигидроксифенил)-5,7-дигидрокси-4-оксо-4Н-хромон-3-ил β -D-галактопиранозид (риснок 5). Брутто-формула гиперозида: $C_{21}H_{20}O_{12}$, Молярная масса: 464,38 г/моль, температура плавления 225°C.

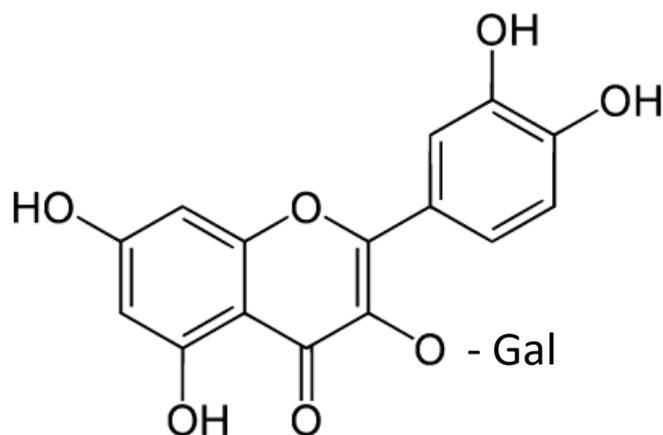


Рисунок 5. Молекулярная формула гиперозида

Гиперозид – это кристаллический порошок светло-желтого цвета, горьковатого вкуса, без запаха. Имеет хорошую растворимость в полярных растворителях и в водно-спиртовых растворах (особенно при нагревании), а

также в ацетоне, метиловом и этиловом спиртах, пропиленгликоле-1,2, этилацетате. Нерастворим: в хлороформе, диэтиловом эфире, углеводородах [56, 148]. Гиперозид обладает кардиопротективным, антиоксидантным, противовоспалительным, нейропротективным действием и используется для лечения различных заболеваний [169, 177].

В данном разделе мы проанализировали данные о биодоступности и метаболизме известных флавоноидов лекарственных растений. Выявили большой интерес ученых к таким флавоноидам, как кверцетин и его производные, что обусловлено множеством разнообразных фармакологических эффектов данных соединений, имеющих хорошую растворимость и биодоступность в форме гликонов и хорошую проникаемость в клетки организма в форме агликонов.

1.2. Применение кверцетина и его производных в медицине

Флавоноиды широко применяются в медицине, что обусловлено большим количеством фармакологических эффектов, которыми они обладают.

Согласно литературным данным, кверцетин используется в комбинированной фармакотерапии острой сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома и острого инфаркта миокарда, так как способен оказывать антигипоксическое, положительное инотропное и антиаритмическое действие [14]. Флавоноид способствует улучшению микроциркуляции и рассасыванию микротромбов за счет снижения агрегации тромбоцитов и укрепления стенок кровеносных сосудов [53, 77]. Применяется при венозной недостаточности, так как обладает капилляроукрепляющими свойствами [160]. Также кверцетин используется у пациентов с гипертонией 1 типа, снижает систолическое, диастолическое, среднее артериальное давление за счет спазмолитического действия, развивающегося посредством высвобождения монооксида азота (эндотелиального вазодилатирующего фактора) [8].

Кверцетин применяется как антиоксидантное средство, связывая ионы металлов с образованием стабильных хелатных комплексов, что приводит к ингибированию свободнорадикальных процессов [37, 39]. Флавоноид оказывает выраженное действие на тиреоидный статус за счет блокирования синтеза малонового альдегида и свободнорадикального окисления, применяется при гипотиреозе, способствует восстановлению функции щитовидной железы [97]. Кверцетин устраняет осложнения сахарного диабета, вызванные оксидативным стрессом, в частности нефропатию и когнитивные нарушения, способствуя нейрозащите центральных нейронов [122, 128, 147], применяется при эмоциональном возбуждении и тревожных состояниях [104]. Используется при поражениях печени, как гепатопротекторное средство с антиоксидантной активностью [15, 97], а также при ожирении [110, 163].

Кверцетин применяется в качестве противоопухолевого средства [4], активирует апоптоз дефектных клеток организма [36], нивелирует нежелательные (побочные) эффекты цисплатина [156].

Кроме того, кверцетин используется как противоаллергическое средство, способствуя стабилизации мембран тучных клеток и снижению выработки гистамина, также применяется как иммуномодулятор [106]. Биофлавоноид способствует противовоспалительному действию за счет снижения выработки противовоспалительных цитокинов и лейкотриенов [157].

Кверцетин применяется для лечения вирусных заболеваний, блокирует митохондриальный аппарат и вирусную ДНК на стадии репликации [86]; используется при бактериальных инфекциях, ингибирует β -лактамазы, выделяемые бактериями, и специфические ферменты их метаболизма [88].

Кверцетин применяется при некрозе почек как органопротектор, блокирующий перекисное окисление липидов, а также ослабляющий экспрессию апоптических и хемокинных генов (кодирующих факторы хемотаксиса) [148, 171]. Используется для лечения болезни Альцгеймера в

качестве ингибитора ацетилхолинэстеразы [95, 122, 126]; применяется для купирования боли [147].

В свою очередь, дигидрокверцетин, по данным литературных источников, применяется в качестве ангиопротектора при лечении сердечно-сосудистой недостаточности (в том числе венозной недостаточности), атеросклероза, а также для профилактики инсультов и инфарктов [29, 160]. Дигидрокверцетин используется в комплексной фармакотерапии ревматизма, септического эндокардита, вегетососудистой дистонии, как средство, стимулирующее коронарное кровообращение, улучшающее сократимость миокарда, обладающее антимикробным действием [82].

При длительном применении дигидрокверцетин продлевает ремиссию хронических бронхолегочных заболеваний, предупреждает возникновение острых респираторных вирусных инфекций [82, 155], обладает дезинтоксикационным действием, способствует поддержанию функции иммунной системы [76]. Дигидрокверцетин активизирует регенераторные процессы слизистой оболочки желудка, профилактирует образование и способствует заживлению язв желудка и двенадцатиперстной кишки, является гастропротектором [63, 71].

Используется как самое активное антиоксидантное средство из производных кверцетина, блокирует активные формы кислорода и перекисное окисление липидов [37, 39]. Применяется при поражениях печени, как гепатопротекторное средство с антиоксидантной активностью [15, 97] и как нефропротекторное средство при патологии почек [134, 172].

Дигидрокверцетин, наряду с кверцетином, применяется в качестве противовоспалительного средства, блокирует синтез медиаторов воспаления [5]. Способствует восстановлению щитовидной железы, оказывая выраженное действие на тиреоидный статус путем блокирования малонового альдегида и свободнорадикального окисления, применяется при гипотериозе [97]. Способствует устранению когнитивных нарушений при болезни Паркинсона, оказывая нейропротекторное действие [116, 117].

В тоже время, рутин, по данным литературы, используется в комбинированном лечении хронической венозной недостаточности, глаукомы, сенной лихорадки, геморроя, варикозного расширения вен, нарушения кровообращения, так как флавоноид укрепляет стенки кровеносных сосудов, включая капилляры глаз, модулирует их проницаемость, оказывает ангиопротекторное действие [78, 101].

Рутин применяется как антиоксидантное средство, блокирует активные формы кислорода [37, 39, 137]. Используется при поражениях печени, как гепатопротекторное средство с антиоксидантной активностью [15, 125]. Может входить в комплексную терапию различных нефропатий [59]. Применяется как желчегонное средство, а также в комбинированной терапии ряда заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как дискинезии желчевыводящих путей, холециститы, холангиты [71], предупреждает развитие панкреатита, а также сопутствующих негативных сдвигов в полостном и мембранном гидролизе и метаболизме углеводов [63].

Флавоноид используется как спазмолитическое средство миотропного типа действия [43]. Оказывает противовоспалительное действие, блокируя медиаторы воспаления. Способен устранять когнитивные нарушения, может применяться при болезни Альцгеймера [127, 162].

Как свидетельствуют литературные источники, гиперозид может использоваться для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, служит растительным препаратом для восстановления сердечной деятельности [2, 62]. Снижает артериальное давление, снимает неприятные ощущения в груди, улучшает кровообращение за счет ангиопротекторного действия [160]. Способствует улучшению микроциркуляции, рассасыванию микротромбов при образовании инфильтрата вокруг раковых клеток на ранней стадии образования опухоли [53]. Используется в качестве противоопухолевого средства, блокирует процесс апоптоза и активные формы кислорода [143, 177].

Флавоноид применяется как органопротективное средство, за счет своих противовоспалительных и антиоксидантных свойств [131]. Используется как

гепатопротекторное средство при лечении заболеваний печени [138, 170, 176].

Гиперозид применяется для лечения бессонницы, общей тревожности и повышенной возбудимости, воздействует на центральную нервную систему, обладает седативным эффектом [60, 61, 62]. Оказывает противовоспалительное действие, и используется как анальгезирующее средство [37].

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о широком применении кверцетина и его производных в медицине в комплексной терапии самых разнообразных заболеваний. Нужно отметить, что имеющиеся данные разрозненны и противоречивы. Исходя из этого, возникает необходимость проведения детального анализа влияния кверцетина и его производных на функционирование мочевыделительной системы.

1.3. Влияние кверцетина и его производных на функции почек

В отечественной литературе крайне мало данных о влиянии кверцетина и его производных на почки и водно-солевой обмен. В зарубежной литературе авторы ряда стран активно обсуждают антиоксидатную и противовоспалительную активность кверцетина, как основу нефропротективного действия флавоноида. Данные о влиянии производных кверцетина (дигидрокверцетина, рутина и гиперозида) на экскреторную функцию почек практически отсутствуют, как в отечественной, так и в зарубежной литературе.

Так, бразильские ученые у пациентов с ковидной инфекцией выявили осложнения со стороны системы мочевыделения по типу ОПП, сопровождающиеся нарушением водно-солевого обмена и изменением кислото-щелочного равновесия, что приводило к ухудшению самочувствия пациентов и увеличивало процент летальных случаев [148]. В качестве фармакотерапевтического средства был избран кверцетин, способный блокировать синтез медиаторов воспаления и вазоактивных агентов, которые

действовали на почки и другие системы органов, вызывая предрасположенность к развитию сахарного диабета, артериальной гипертензии и сепсиса. Благодаря наличию противовирусного действия, кверцетин блокировал ферменты, отвечающие за репликацию коронавируса. В исследовании использовали два пути введения кверцетина: пероральный и парентеральный с дозировками от 8 до 2000 мг/м². В связи с невысокой биодоступностью, абсорбцией и быстрым выведением (клиренс 0,23-0,84 л/мин/м²), пероральное введение не использовали как эталонное, но гликозидные формы кверцетина показали хорошую биодоступность. Была установлена токсическая доза кверцетина (1000 мг/м²), побочные эффекты проявлялись в виде рвоты, гипертонии и гипокалиемии. Исследования проводили как на животных, так и на людях. Было доказано, что кверцетин в дозе 1-100 мг/кг обладает нефропротективным действием, о чем свидетельствует снижение или ослабление роста классических маркеров ОПП токсического, тромботического и воспалительного генеза. Однако индивидуальные особенности пациента, путь введения препарата, его биодоступность представляют ряд трудностей в использовании кверцетина в качестве препарата выбора для лечения ОПП и требуют более детального изучения.

Российские исследователи обнаружили, что кверцетин может повышать скорость клубочковой фильтрации, опосредуя тем самым нефропротекторное действие при остром тубулярном некрозе и при оксидативном почечном поражении у больных, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) изолированной или в сочетании с латентно протекающей субклинической ХБП (хронический пиелонефрит, диабетическая нефропатия и другие) [14]. В ходе исследования больные были разделены на 2 группы: получающие стандартную терапию; получающие стандартную терапию при ХСН в сочетании с кверцетином. В результате в группе пациентов, получающих кверцетин в комплексе со стандартной фармакотерапией, было установлено, что биофлавоноид способствовал торможению активации

фермента 5-липоксигеназы, уменьшал синтез лейкотриенов из арахидоновой кислоты и снижал продукцию свободных радикалов. Оказалось, то кверцетин «улавливал» свободные радикалы, проявляя выраженные антиоксидантные свойства, угнетал ферментативное и неферментативное перекисное окисление липидов, улучшал функцию эндотелия за счет снижения продукции медиаторов воспаления, что косвенно свидетельствует о нефропротективных свойствах флавоноида. Следовательно, включение кверцетина в стандартную фармакотерапию ХСН, а также ХСН в сочетании с ХБП, позволяет обеспечить дополнительное иммуномодулирующее и нефропротективное действие, обеспечивающее улучшение функционирования почек в ходе лечения кардиоренального синдрома 2 типа.

Другие зарубежные ученые использовали кверцетин как защитное средство против экзогенно-индуцированного окислительного повреждения почек в сравнении с галловой кислотой, которая также является мощным антиоксидантом [115]. Было установлено, что галловая кислота проявляет большую универсальность в защите почек от окислительного повреждения *in vivo*, тогда как кверцетин имеет широкий диапазон концентраций *in vitro*, при котором он оказывает мощный антиоксидантный нефропротективный эффект.

Ряд коллективов китайских исследователей параллельно занимаются изучением данной проблемы. Одна команда китайских ученых применяла кверцетин при обструкции мочеточников, это уменьшало тубулоинтерстициальное повреждение и снижало синтез и высвобождение воспалительных факторов путем ингибирования макрофагов в интерстиции почек [151]. Макрофаги индуцируют выработку активных форм кислорода, способствуют синтезу оксида азота и высвобождают различные воспалительные факторы, что приводит к повреждению внутренних клеток клубочка и базальной мембраны, а затем вызывает протеинурию, гломерулонефрит и интерстициальный фиброз. Следовательно, избыточное накопление макрофагов является важным фактором, индуцирующим возникновение повреждения почек, а удаление почечных макрофагов может

эффективно уменьшить течение повреждения почек.

Другие китайские ученые установили, что кверцетин тормозит ускоренное старение эпителиальных клеток почечных канальцев, индуцированное ангиотензином 2, путем активации ферментов, отвечающих за процесс митофагии [150]. В результате происходит снижение митохондриальной массы, уменьшение содержания активных форм кислорода и снижение фиброза почек.

Третья команда китайских исследователей выявила, что кверцетин нивелировал ОПП, вызванное липополисахаридом [164]. Сорок мышей-самцов были разделены на контрольную группу (получавшую физиологический раствор), группу, получавшую 15 мг/кг липополисахарида и группы, получавшие 15 мг/кг липополисахарида с последующим введением кверцетина внутривентриально (один раз в день в течение 3 дней подряд) в дозе 25 мг/кг и 50 мг/кг. Кверцетин значительно уменьшил почечную патологию, снизил уровень мочевины и креатинина, ингибировал продукцию фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-1 β (IL-1 β) и IL-6, что в результате способствовало улучшению течения заболевания.

Еще одна группа ученых из Китая установила, что кверцетин способствует подавлению воспаления, вызванного макрофагами [165]. Результаты свидетельствуют, что кверцетин при ОПП может значительно подавлять экспрессию и секрецию фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкина-1 β (IL-1 β) и IL-6, снижать активность передачи сигналов за счет противовоспалительных и антиоксидантных свойств.

В ходе анализа литературных данных было выявлено, что нефропротективные свойства кверцетина связаны с противовоспалительной активностью (снижение инфильтрации иммунных клеток, уменьшение повреждения подоцитов, уменьшение синтеза и выброса факторов воспаления) и антиоксидантной активностью (уменьшение образования свободных радикалов, снижение перекисного окисления липидов, активация антиоксидантных ферментов, блокада процесса апоптоза) [118, 129].

В тоже время, другие ученые обнаружили, что у крыс с диабетической нефропатией, вызванной диетой с высоким содержанием жиров и приемом стрептозоцина, дигидрокверцетин в дозе 100 мг/кг значительно ослаблял увеличивающуюся экскрецию микроальбумина с мочой, гипергликемию и нарушения липидного обмена, а также смягчал гистопатологические признаки поражения почек [134]. В исследованиях *in vitro* дигидрокверцетин значительно подавлял пролиферацию клеток и избыточное образование активных форм кислорода, а также ослаблял активацию связывания нуклеотидов и доменов олигомеризации рецепторов семейства пириновых доменов 3 (NLRP3) инфламмосомы, а также экспрессию белков, связанных с фиброзом почек, тем самым проявляя свои антиоксидантные и нефропротективные свойства.

Параллельно еще одна группа зарубежных ученых изучала влияние дигидрокверцетина на тубулоинтерстициальный фиброз у мышей с односторонней обструкцией мочеточника *in vivo* и на клетках NRK-49F *in vitro* [172]. Дигидрокверцетин снижал уровень перекисного окисления липидов и малонового альдегида, уменьшал атрофию канальцев, воспаление, дифференцировку фибробластов в миофибробласты и отложение коллагена. В результате уменьшался почечный фиброз у мышей.

Другие китайские исследователи изучали защитное действие рутина на почки мышей с моделью сахарного диабета 1 типа, вызванного стрептозотоцином [136]. Было установлено, что у мышей после 8-ми недельного приема рутина снизились уровни индекса массы почек, глюкозы в плазме после приема пищи, креатинина и азота в моче и крови, активности супероксиддисмутазы, малонового диальдегида, глутатионпероксидазы, а также улучшилась гистологическая картина ткани почек.

Команда ученых из Египта моделировала у мышей ОПН путем введения липополисахарида [142]. Рутин снижал уровень креатинина, оксида азота, блокировал перекисное окисление липидов, снижал количество малонового диальдегида, глутатиона, интерлейкинов, фактора некроза опухоли,

активность супероксиддисмутазы, каталазы, циклооксигеназы, что подтверждает антиоксидантный, нефропротективный и противовоспалительный эффекты рутина.

Имеются литературные данные о том, что рутин нивелирует нефротоксичность препарата Карфилзомиб, ингибитора протеасом, одобренного для лечения множественной миеломы [120]. Рутин снижал количество лейкоцитов, увеличивал уровень антиоксидатных ферментов до нормального диапазона, а также улучшал гистологическую картину тканей почек, что подтверждает его нефропротекторные свойства.

Также в литературе описано исследование влияния рутина на выделительную функцию почек в условиях нормогравитации (соединение увеличивает почечную экскрецию воды исключительно за счет канальцевого компонента) и повышенной гравитации (флавоноид стимулирует диурез одновременно за счет клубочкового и канальцевого компонентов), это подтверждает диуретический эффект рутина, но не анализирует его использование при ОПП и ХБП [35, 59].

В результате проанализированной отечественной и зарубежной литературы имеется минимальное количество данных о нефропротективных свойствах гиперозида. Российскими учеными отмечен диуретический эффект экстрактов боярышника кроваво-красного, но какой именно флавоноид ответственен за диуретический эффект не установлено [60].

Китайские исследователи описывают гиперозид, как флавонолгликозид, экстрагированный из лекарственных растений и проявляющий мощную антиоксидантную активность в различных клетках [131]. Целью данного исследования было изучить защитное действие гиперозида на нефроциты, подвергшиеся окислительному стрессу, моделируемому щавелевой кислотой. В результате было установлено, что гиперозид снижает количество активных форм кислорода и перекиси водорода, которые оказывают разрушающее действие на клетки почек.

Другая команда китайских ученых изучала влияние гиперозида на

течение ишемического ОПП [175]. У мышей предварительное введение гиперозида заметно ослабляло ишемическое ОПП, апоптоз клеток канальцев и окислительный стресс в почках. Между тем, было обнаружено, что гиперозид ингибирует деление митохондрий, подавляет атрофию зрительного нерва, опосредованную протеолизом. В совокупности результаты подтверждают идею о том, что подавление гиперозидом опосредованного деления митохондрий можно использовать для профилактики ОПП.

Имеются и обобщенные данные о механизмах защиты почек под действием кверцетина. Можно сделать вывод, что все механизмы основаны на блокировании процесса апоптоза, синтеза медиаторов воспаления и активных форм кислорода [177].

Таким образом, литературные данные свидетельствуют об интересе отечественных и зарубежных ученых к вопросу о потенциально возможных нефропротекторных свойствах кверцетина и его производных. Однако скудность, разрозненность и противоречивость имеющихся данных подтверждают недостаточную проработанность вопроса, касающегося влияния кверцетина и его производных на выделительную функцию почек при обычных условиях и при почечной патологии. Имеющиеся единичные данные о потенциальной возможности воздействия кверцетина и его производных на функционирование нефрона инициировали настоящее научное исследование.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научно-исследовательская работа была выполнена в 2020 – 2023 гг. на базе нескольких подразделений ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России: кафедры фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ профессора А.А. Лебедева (заведующий кафедрой, д. мед. н., доцент Е.Н. Зайцева), кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии (заведующий кафедрой, д. фарм. н., профессор В.А. Куркин), НИИ «БиоТех» (директор института, д. мед. н., профессор Л.Т. Волова) в соответствии с планом научно-исследовательских работ.

Экспериментальные исследования (скрининговые, острые эксперименты и опыты с моделированием постишемической острой почечной недостаточности) были проведены на кафедре фармакологии имени заслуженного деятеля науки РФ профессора А.А. Лебедева СамГМУ и в Научно-исследовательском институте «БиоТех» СамГМУ; исследуемые соединения (кверцетин и его производные) были получены на кафедре фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии; биохимические исследования проб крови и мочи – в Центральной клинико-диагностической лаборатории клиник СамГМУ; ультразвуковое исследование почек и доплерография сосудов почек (УЗИ и УЗДГ) – в Отделении функциональной диагностики Самарской областной клинической больницы имени В.Д. Середавина (заведующий отделением функциональной диагностики, к. м. н., врач высшей категории С.В. Балаклеец); морфологические (гистологические) исследования почек – на базе ООО «АРТБИО» (директор, д. мед. н., доцент Ю.В. Пономарева) с соблюдением правил надлежащей лабораторной практики (GLP) в РФ.

Организация научно-исследовательских работ соответствовала этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных, указанным в международной и российской нормативно-правовой документации. Эвтаназию лабораторных животных осуществляли путем передозировки золептина и рометаром, согласно инструкции.

Опыты выполнены на 320 белых беспородных крысах обоего пола массой 180-220 г. Животных содержали в условиях вивария на обычном рационе при свободном доступе к воде [44].

Всего было проведено 404 эксперимента: опытов с энтеральным введением (скрининговых) – 180 (18 серий), опытов с парентеральным введением (острых) – 50 (5 серий), опытов с моделированием ишемической острой почечной недостаточности (модельных) – 174 (6 серий, в том числе УЗИ и УЗДГ – 42 опыта, патоморфология – 42 опыта).

Исследование было выполнено по следующим направлениям:

1. Изучение действия кверцетина, дигидрокверцетина, рутина и гиперозида на выделительную функцию почек при обычных условиях.

2. Исследование локализации и механизма действия кверцетина, дигидрокверцетина, рутина и гиперозида на клубочковую фильтрацию и канальцевый транспорт натрия.

3. Анализ эффективности лечения экспериментальной ишемической острой почечной недостаточности кверцетином, дигидрокверцетином, рутином и гиперозидом:

3.1. Изучение влияния кверцетина и его производных на тяжесть острой почечной недостаточности в постишемическом периоде;

3.2. Исследование влияния кверцетина и его производных на УЗИ параметры почек и УЗДГ параметры сосудов почек крыс с ишемической острой почечной недостаточностью;

3.3. Изучение влияния кверцетина и его производных на патоморфологические параметры почек крыс с моделью острой почечной недостаточности ишемического генеза.

Перечисленные методические подходы позволили:

- определить диуретические дозы кверцетина и его производных, сравнить их по эффективности с диуретиком фуросемидом;
- исследовать характер влияния на выделительную функцию почек (стимуляция клубочковой фильтрации, угнетение канальцевой реабсорбции) кверцетина и его производных;
- проанализировать нефропротекторное действие кверцетина и его производных на выделительную функцию почек крыс с моделью острой почечной недостаточности ишемического генеза.

2.1. Изучение действия флавоноидов кверцетина, дигидрокверцетина, рутина и гиперозида на выделительную функцию почек при физиологических условиях

Было изучено влияние кверцетина, дигидрокверцетина, рутина и гиперозида на 4-х и 24-х часовую экскреторную функцию почек крыс. Был проанализирован дозозависимый эффект данных соединений на почечную экскрецию воды, натрия, калия и креатинина при физиологических условиях в дозах 1, 5 и 10 мг/кг. Препаратом сравнения был взят «петлевой» диуретик фуросемид в пороговой дозе 1 мг/кг (фуросемид, таблетки 40 мг, ОАО «Дальхим-фарм», Россия).

Для стабилизации водно-солевого обмена за 1 день до эксперимента сухоядным, по природе обезвоженным животным давали водную нагрузку при помощи желудочного зонда в объеме 3% от массы тела [30]. В день опыта всем крысам вводили аналогичную водную нагрузку. Опытные грызуны параллельно получали исследуемое соединение. После всех воздействий крыс размещали в метаболических клетках на 4 и 24 ч для сбора мочи. В полученных пробах мочи определяли диурез (V , мл/4 ч и мл/сут), методом пламенной фотометрии на пламенном анализаторе жидкости (ПАЖ-2, НПО «Аналитприбор», Украина) регистрировали содержание натрия (U_{Na} ,

мкмоль/л) и калия (U_K , мкмоль/л), методом фотоэлектроколориметрии на концентрационном фотоэлектрическом фотометре (КФК-3, НПО «Лаборкомплект», Россия) – креатинина мочи (U_{Cr} , мг%).

Для 4-х часовых и суточных опытов по общепринятым формулам рассчитывали: $U_{Na} \cdot V$ – почечную экскрецию натрия (мкмоль/4 ч и мкмоль/сут), $U_K \cdot V$ – почечную экскрецию калия (мкмоль/4 ч и мкмоль/сут) и $U_{Cr} \cdot V$ – почечную экскрецию креатинина (мг/4 ч и мг/сут). С целью получения более точных данных все показатели пересчитывали на 100 г массы тела крыс. Полученные результаты обрабатывали статистически по непараметрическому критерию Манна-Уитни с поправкой Бонферрони (независимые ряды данных).

2.2. Исследование механизма действия кверцетина, дигидрокверцетина, рутина и гиперозида на клубочковую фильтрацию и канальцевый транспорт натрия

При проведении острых опытов с внутримышечным введением исследуемых соединений предстояло изучить механизм действия флавоноидов, определить возможность их воздействия на клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию, выявить характер предполагаемого воздействия на клубочково-канальцевый аппарат почек.

Крыс наркотизировали внутримышечным введением общего анестетика диссоциативного действия золетила («Золетил 100» (тилетамин и золазепам), Virbac, Франция) и седативного средства рометара («Рометар» (ксилазин), Bioveta, Чехия). Спящих животных фиксировали в положении лежа на спине на специальном операционном столе с подогревом. Обеспечивали доступ к бедренной вене, вводили в вену 0,9% раствор натрия хлорида (из расчета 1 мл на 200 г веса животного). Катетеризировали мочевой пузырь, свободный конец катетера помещали в градуированный стеклянный капилляр для сбора мочи. Собирали одну 30-минутную контрольную порцию мочи. Производили

однократную внутримышечную инъекцию кверцетина в дозе 5 мг/кг. Кверцетин перед введением растворяли в теплом изотоническом растворе натрия хлорида (объем растворителя брали из расчета 0,5 мл на 200 г веса крыс). Производили сбор опытных проб мочи в течение трех 30-минутных промежутков.

По аналогичной методике были выполнены еще четыре серии острых экспериментов, в которых осуществляли внутримышечное введение следующих соединений: дигидрокверцетина в дозе 1 мг/кг, рутина в дозе 5 мг/кг, гиперозида в дозе 1 мг/кг, препарата сравнения фуросемида в дозе 1 мг/кг. В ходе опытов получали пробы мочи, регистрировали почечную экскрецию воды, натрия, калия и креатинина: V – диурез (мкл/мин), U_{Na} – натрийурез (мкмоль/мин), U_K – калийурез (мкмоль/мин) и U_{Cr} – креатининурез (мг/мин). Параллельно из вены забирали по 0,5 мл крови (всего 2 раза – в контрольных и опытных условиях), в которых определяли концентрацию креатинина и натрия [31]: P_{Na} – концентрация натрия в плазме крови (мкмоль/л), P_{Cr} – концентрация креатинина в плазме крови (мг%). По полученным показателям рассчитывали клубочковую фильтрацию, канальцевую реабсорбцию воды и натрия: $C_{Cr} = 100 \times V \times U_{Cr} / P_{Cr}$ – клиренс креатинина (мкл/мин/100 г); U_{Cr} / P_{Cr} – концентрационный индекс креатинина (усл. ед.); $U_{Na} \cdot V \cdot 100 / (P_{Na} \cdot C_{Cr} \cdot 0,94)$ – экскретируемую фракцию натрия (%). Концентрационный индекс креатинина позволяет судить о реабсорбции воды в канальцах почек. Экскретируемая фракция натрия свидетельствует о количестве экскретируемого натрия по отношению к профильтровавшемуся.

2.3. Анализ эффективности лечения экспериментальной ишемической острой почечной недостаточности кверцетином, дигидрокверцетином, рутином и гиперозидом

Нарушение почечного кровотока по причине сдавления сосудов почки извне достаточно распространено. Но изолированное пережатие почечной

артерии и/или вены может не отключить полностью кровоснабжение органа, питание может поддерживаться за счет коллатералей сосудов связок почек и мочеточников [18]. Однако, известно, что ишемия сопровождается все заболеваниями почек, часто являясь их первопричиной, усугубляя течение болезни и приводя к острой почечной недостаточности. В связи с этим в настоящем исследовании мы последовательно производили одностороннюю нефрэктомия (для исключения потенциальной возможности контралатеральному органу изменить картину тяжести экспериментального поражения почки) с последующим временным сдавлением почечной ножки (артерии, вены и мочеточника) единственной почки путем наложения зажима сосудистого типа, провоцируя тотальную ишемию органа.

2.3.1. Изучение влияния кверцетина и его производных на тяжесть экспериментальной ишемической острой почечной недостаточности

В опытах с моделированием острой почечной недостаточности ишемического типа изучали возможность нефропротекторного действия флавоноидов кверцетина, дигидрокверцетина, рутина и гиперозида.

Модель ишемической острой почечной недостаточности создавали путем односторонней нефрэктомии и 1,5-часовой ишемии единственной почки. Под действием сочетанного наркоза крыс закрепляли на хирургическом столе в положении лежа на животе [33]. Сбривали волосяной покров на области поясницы при помощи специального станка для животных, область операционного поля обрабатывали спиртовым раствором йода 5% с помощью оригинального устройства [32]. Далее осуществляли разрез вдоль левой реберной дуги, попадали в забрюшинное пространство, рану фиксировали ранорасширителем [34]. Почку выделяли и выводили в рану, на сосудистую ножку левой почки накладывали последовательно зажим и лигатуру, производили нефрэктомия. Затем выделяли и выводили в рану вторую почку, пережимали сосудистым зажимом ее сосудистую ножку на 1,5

ч. После чего зажим удаляли, рану ушивали послойно. Животных размещали в обычных клетках для содержания, ожидая их полного выхода из наркоза.

Крыс рассаживали по метаболическим клеткам с целью сбора проб мочи. Животные находились в обменных клетках 20 ч в 1-7 сутки эксперимента. Вода и корм были в постоянном доступе у животных. Каждый день грызунов на 4 ч пересаживали в клетки для содержания для прогулки и введения исследуемых соединений.

Животных делили на следующие группы: интактную (здоровые грызуны), контрольную (нелеченые грызуны с ОПН), опытные (грызуны с ОПН, леченые – 1) кверцетином в дозе 5 мг/кг, 2) дигидрокверцетином в дозе 1 мг/кг, 3) рутином в дозе 5 мг/кг, 4) гиперозидом в дозе 1 мг/кг). Всем группам животных ежедневно вводили внутрижелудочную 3% водную нагрузку. Опытные крысы дополнительно получали исследуемое соединение.

В ходе модельных экспериментов регистрировали почечную экскрецию воды, натрия, калия и креатинина: V – диурез (мл/сут), U_{Na} – содержание натрия в моче (мкмоль/л), U_K – содержание калия в моче (мкмоль/л) и U_{Cr} – концентрацию креатинина в моче (мг%). На 3-и, 5-е и 7-е сутки опыта: у крыс брали пробы крови с помощью специального устройства [31], определяли P_{Cr} – содержание креатинина в крови (мг%); также определяли в моче содержание U_{LDG} – лактатдегидрогеназы (ед/л), U_{GGT} – гаммаглутамилтрансферазы (ед/л), U_{Pr} – белка (г/л).

Далее по общепринятым формулам вычисляли почечную экскрецию: $U_{Na} \cdot V$ – натрия (мкмоль/сут); $U_K \cdot V$ – калия (мкмоль/сут); $U_{Cr} \cdot V$ – креатинина (мг/сут); $U_{LDG} \cdot V$ – лактатдегидрогеназы (мкмоль/сут); $U_{GGT} \cdot V$ – гаммаглутамилтрансферазы (мкмоль/сут); $U_{Pr} \cdot V$ – белка (г/сут). Все показатели пересчитывали на 100 г массы тела крыс. Скорость клубочковой фильтрации, клиренс креатинина, вычисляли по формуле: $C_{Cr} = 100 \times V \times U_{Cr} / P_{Cr}$ (мл/мин).

2.3.2. Исследование влияния кверцетина и его производных на УЗИ параметры почек и УЗДГ параметры сосудов почек

На 7-е сутки послеоперационного периода крыс наркотизировали. Методом ультразвукового сканирования оценивали продольный и поперечный размер почек, а также их толщину, кровенаполнение паренхимы, фиксировали состояние чашечно-лоханочной системы. Кроме того, методом ультразвуковой доплерографии со спектральным анализом (УЗДГ) на портативном ультразвуковом сканере SonoScape S6Pro (SonoScape, КНР) ультразвуковым линейным датчиком L741 изучали почечную гемодинамику. Регистрировали следующие параметры: максимальную систолическую скорость артериального потока – МСС (см/с), конечную диастолическую скорость артериального потока – КДС (см/с), индекс резистентности / резистивности (ИР) по формуле: $\text{ИР} = \frac{\text{МСС} - \text{КДС}}{\text{МСС}}$ на уровне ствола почечной артерии и сегментарных почечных артерий (верхней, средней и нижней). Индекс резистентности рассчитывался ультразвуковым сканером в автоматическом режиме, использовался для отражения динамики почечного сосудистого сопротивления [19]. Снижение индекса резистентности ниже 0,59 в стволе почечной артерии и ниже 0,50 в ее ветвях указывает на патологическую реакцию сосудистой стенки (ее ригидности), повышение индекса резистентности – о патологическом повышении мышечного тонуса стенки артерий (гипертонусе). Данный метод позволяет повысить точность оценки нарушений почечной гемодинамики [87].

2.3.3. Изучение влияния кверцетина и его производных на морфологические параметры почек крыс с ишемической острой почечной недостаточностью

На 3-и сутки эксперимента животных выводили из эксперимента передозировкой наркотических средств (золетила и рометара), согласно

инструкции. Забор биоматериала осуществляли после остановки дыхания и сердцебиения. Срединной лапаротомией вскрывали брюшную полость, почки извлекали и фиксировали 10%-ым раствором нейтрального формалина (Биовитрум, Россия), подвергали вырезке [46]. Были получены кусочки биоматериала размерами 15x10x3 мм из верхнего, нижнего полюсов почки и на уровне средней трети (проекция ворот). Вырезку кусочков осуществляли в горизонтальной плоскости относительно длинной оси органа.

Образцы с окружающими тканями были промаркированы, уложены в пластиковые кассеты, промыты. Гистологическая проводка объектов была осуществлена по адаптированному протоколу для паренхиматозных органов мелких грызунов. Заливка осуществлена в парафиновую среду Гистомикс экстра (Биовитрум, Россия). Из полученных блоков были сделаны срезы толщиной 4 мкм и смонтированы на гистологические стекла. Окрашивание полученных препаратов было осуществлено стандартными красителями - гематоксилин и эозин.

Оценку полученных гистологических препаратов осуществляли при помощи световой микроскопии с использованием различных увеличений. Микроскоп Микромед вар. 3 led с видеокамерой и программным обеспечением Tour Tek Tour View [7].

Статистическая обработка. Статистический анализ полученных экспериментальных данных был произведен с использованием стандартных методов вариационной статистики: вычисление средней арифметической величины (M) и средней ошибки средней арифметической (m) с использованием программ Microsoft Excel 2010 (MS Office 2010, USA) «Пакет анализа», Statistica 13.0 по непараметрическим критериям Манна-Уитни с поправкой Бонферрони (для независимых рядов данных), Уилкоксона (для зависимых рядов данных) [85, 99].

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Влияние кверцетина и его производных на выделительную функцию почек при физиологических условиях

В ходе анализа литературных данных был выявлен дефицит информации о влиянии кверцетина и его производных на экскреторную функцию почек при физиологических условиях. Разрозненность и противоречивость имеющейся информации сподвигли нас провести собственные опыты с целью определения дозозависимого диуретического эффекта кверцетина и его производных, а также их влияния на почечную экскрецию воды, ионов и креатинина.

Следует отметить, что для рутина ранее была определена диуретическая доза, однако механизм диуретического действия рутина на клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию не был изучен [35].

Было проведено 18 серий экспериментов с внутрижелудочным введением исследуемых соединений (180 опытов), в каждой серии участвовало по 10 животных. Соединения вводили энтерально в дозах 1, 5 и 10 мг/кг, перед введением растворяли в теплой воде. Нагрузка водой крыс в контроле и в опыте была идентична, составляла 3% от массы тела животного. В качестве препарата сравнения был взят фуросемид в пороговой дозе 1 мг/кг, который также вводили внутрижелудочно. После всех манипуляций экспериментальных животных размещали в обменных клетках на 24 ч. Собирали пробы мочи за 4 и 24 ч опыта.

В ходе выполненных опытов было выявлено, что кверцетин при однократном внутрижелудочном введении в дозе 1 мг/кг за 4 ч экспериментального периода не приводил к достоверным изменениям

изучаемых параметров экскреторной функции почек животных опытной группы относительно показателей водного контроля (таблица 1).

Таблица 1 – Влияние внутрижелудочного введения кверцетина на параметры экскреторной функции почек интактных крыс в 4 ч эксперименте ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Кверцетин, 1 мг/кг	Кверцетин, 5 мг/кг	Кверцетин, 10 мг/кг
n	10	10	10	10
Диурез, мл/4 ч	2,32±0,12	2,36±0,10	2,83±0,16 *	2,81±0,11 *
О/К	-	p=0,701	p=0,041	p=0,015
Экскреция натрия, мкмоль/4 ч	211,32±13,04	232,25±22,68	299,17±12,83 *	291,51±21,52 *
О/К	-	p=0,523	p=0,005	p=0,021
Экскреция калия, мкмоль/4 ч	129,18±10,18	151,31±13,31	173,41±26,64	155,22±13,53
О/К	-	p=0,250	p=0,160	p=0,201
Экскреция креатинина, мг/4 ч	0,24±0,03	0,24±0,01	0,22±0,02	0,34±0,02 *
О/К	-	p=0,609	p=0,798	p=0,041

Примечание: * - изменения в опытной группе статистически значимы по отношению к контролю, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, $p < 0,05$.

При повышении дозы кверцетина до 5 мг/кг отмечался рост почечной экскреции воды (на 22%) и натрия (на 41%) относительно контроля. Кверцетин в максимальной исследуемой дозе 10 мг/кг за 4 ч эксперимента оказывал на выделительную функцию почек эффект аналогичный действию данного соединения в дозе 5 мг/кг, увеличивая диурез (на 21%) и натрийурез (на 38%), дополнительно стимулируя креатининурез (на 43%) относительно показателей водного контроля.

В суточных экспериментах кверцетин в дозе 1 мг/кг вызывал изолированный рост натрийуреза (на 27%) относительно контрольных значений (таблица 2).

Таблица 2 – Влияние внутрижелудочного введения кверцетина на параметры экскреторной функции почек интактных крыс в суточном эксперименте
($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Кверцетин, 1 мг/кг	Кверцетин, 5 мг/кг	Кверцетин, 10 мг/кг
n	10	10	10	10
Диурез, мл/сут	3,78±0,16	4,08±0,14	4,80±0,10 *	4,35±0,17 *
О/К	-	p=0,250	p=0,007	p=0,030
Экскреция натрия, мкмоль/сут	442,42±15,90	561,97±16,68 *	517,45±43,16	580,38±22,44 *
О/К	-	p=0,002	p=0,160	p=0,002
Экскреция калия, мкмоль/сут	238,02±15,43	268,80±26,62	305,79±32,34	283,43±30,89
О/К	-	p=0,609	p=0,125	p=0,307
Экскреция креатинина, мг/сут	7,64±0,51	8,02±0,49	8,48±0,38	6,87±0,36
О/К	-	p=0,701	p=0,160	p=0,201

Примечание: * - изменения в опытной группе статистически значимы по отношению к контролю, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, $p < 0,05$.

При повышении дозы кверцетина до 5 мг/кг отмечался умеренный рост диуреза (на 27%) у опытных животных относительно данных, полученных от водного контроля за 24 ч эксперимента. Кверцетин в дозе 10 мг/кг способствовал повышению почечной экскреции воды (на 15%) и натрия (на 31%) спустя 24 ч опыта относительно контрольных значений.

В тоже время, дигидрокверцетин в минимальной исследуемой дозе 1 мг/кг за 4 ч опыта способствовал возрастанию почечной экскреции натрия (на 49%) за 4 ч эксперимента в сравнении с контролем (таблица 3).

Таблица 3 – Влияние внутрижелудочного введения дигидрокверцетина на параметры экскреторной функции почек интактных крыс в 4 ч эксперименте
($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Дигидро-кверцетин, 1 мг/кг	Дигидро-кверцетин, 5 мг/кг	Дигидро-кверцетин, 10 мг/кг
n	10	10	10	10
Диурез, мл/4 ч	1,93±0,18	2,37±0,08	2,74±0,27 *	2,82±0,30
О/К	-	p=0,125	p=0,030	p=0,064
Экскреция натрия, мкмоль/4 ч	240,25±21,60	357,90±17,46 *	387,89±36,96 *	382,01±32,95 *
О/К	-	p=0,005	p=0,021	p=0,021
Экскреция калия, мкмоль/4 ч	135,51±7,05	170,95±22,41	193,61±11,80 *	178,44±9,66 *
О/К	-	p=0,097	p=0,003	p=0,007
Экскреция креатинина, мг/4 ч	0,20±0,05	0,22±0,05	0,16±0,03	0,13±0,03
О/К	-	p=1,000	p=0,898	p=0,307

Примечание: * - изменения в опытной группе статистически значимы по отношению к контролю, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, $p < 0,05$.

Дигидрокверцетин в дозе 5 мг/кг значительно увеличивал выделение почками воды (на 42%), натрия (на 61%) и калия (на 43%) относительно водного контроля. В дозе 10 мг/кг исследуемое соединение вызывало умеренный рост натрийуреза (на 59%) и калийуреза (на 31%) в сравнении с контролем.

Спустя сутки дигидрокверцетин в дозе 1 мг/кг способствовал повышению почечной экскреции воды (на 36%), натрия (на 27%), а также креатинина (на 47%) относительно контрольных значений (таблица 4).

Дигидрокверцетин в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг за 24 ч опыта вызывал выраженный рост почечной экскреции воды (на 63%), натрия (на 88% и 79% соответственно), калия (на 46% и 50% соответственно) и креатинина (на 64%

и 53% соответственно) в сравнении с контролем

Таблица 4 – Влияние внутрижелудочного введения дигидрокверцетина на параметры экскреторной функции почек интактных крыс в суточном эксперименте ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Дигидро-кверцетин, 1 мг/кг	Дигидро-кверцетин, 5 мг/кг	Дигидро-кверцетин, 10 мг/кг
n	10	10	10	10
Диурез, мл/сут	2,46±0,18	3,34±0,26 *	4,01±0,46 *	4,02±0,37 *
О/К	-	p=0,021	p=0,003	p=0,013
Экскреция натрия, мкмоль/сут	497,80±16,18	632,29±34,55 *	935,58±33,86 *	892,41±40,50 *
О/К	-	p=0,011	p=0,002	p=0,002
Экскреция калия, мкмоль/сут	275,68±30,81	328,07±33,24	402,28±22,55 *	412,97±24,98 *
О/К	-	p=0,160	p=0,015	p=0,007
Экскреция креатинина, мг/сут	5,15±0,34	7,59±0,61 *	8,44±1,14 *	7,88±0,63 *
О/К	-	p=0,007	p=0,007	p=0,011

Примечание: * - изменения в опытной группе статистически значимы по отношению к контролю, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, $p < 0,05$.

С другой стороны рутин при однократном внутрижелудочном введении в дозе 1 мг/кг за 4 ч эксперимента не вызывал достоверно значимых изменений исследуемых показателей выделительной функции почек в сравнении с данными водного контроля (таблица 5).

С повышением дозы рутина до 5 мг/кг был отмечен рост диуреза (на 25%) и натрийуреза (на 30%) относительно контрольных чисел. Рутин в максимальной изученной дозе 10 мг/кг за 4 ч опыта не способствовал достоверному отклонению исследуемых показателей экскреторной функции почек относительно цифр водного контроля.

Таблица 5 – Влияние внутрижелудочного введения рутина на параметры экскреторной функции почек интактных крыс в 4 ч эксперименте ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Рутин, 1 мг/кг	Рутин, 5 мг/кг	Рутин, 10 мг/кг
n	10	10	10	10
Диурез, мл/4 ч	0,96±0,09	0,99±0,05	1,20±0,04 *	0,95±0,10
О/К	-	p=0,798	p=0,030	p=0,701
Экскреция натрия, мкмоль/4 ч	48,27±5,52	56,60±3,63	62,97±2,16 *	46,79±5,48
О/К	-	p=0,160	p=0,030	p=0,898
Экскреция калия, мкмоль/4 ч	27,20±3,45	32,85±1,03	32,30±2,93	34,27±2,24
О/К	-	p=0,201	p=0,250	p=0,097
Экскреция креатинина, мг/4 ч	0,15±0,02	0,14±0,02	0,16±0,03	0,12±0,02
О/К	-	p=0,701	p=1,000	p=0,160

Примечание: * - изменения в опытной группе статистически значимы по отношению к контролю, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, $p < 0,05$.

В 24-х ч эксперименте рутин в дозе 1 мг/кг также, как и в 4-х часовом опыте, не вызвал достоверно значимых сдвигов исследуемых показателей выделительной функции почек относительно контрольных значений (таблица 6).

Тогда как в дозе 5 и 10 мг/кг рутин оказывал схожее действие: увеличивал в опытных группах показатели диуреза (на 30% и 33% соответственно), натрийуреза (на 50% и 52% соответственно) и калийуреза (на 28% и 81% соответственно) относительно контрольных показателей.

В свою очередь гиперозид в дозе 1 мг/кг за 4 ч эксперимента вызывал значительное возрастание диуреза (на 57%) и креатининуризу (на 51%) относительно значений контрольной группы животных (таблица 7).

Таблица 6 – Влияние внутрижелудочного введения рутина на параметры экскреторной функции почек интактных крыс в суточном эксперименте
($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Рутин, 1 мг/кг	Рутин, 5 мг/кг	Рутин, 10 мг/кг
n	10	10	10	10
Диурез, мл/сут	1,55±0,14	1,71±0,03	2,02±0,08 *	2,06±0,13 *
О/К	-	p=0,307	p=0,021	p=0,021
Экскреция натрия, мкмоль/сут	214,32±22,95	273,93±11,14	321,33±15,22 *	326,06±8,06 *
О/К	-	p=0,125	p=0,011	p=0,003
Экскреция калия, мкмоль/сут	187,18±17,25	224,35±8,63	239,94±14,78 *	338,75±19,16 *
О/К	-	p=0,160	p=0,048	p=0,002
Экскреция креатинина, мг/сут	0,71±0,20	0,72±0,07	0,82±0,07	0,67±0,10
О/К	-	p=0,443	p=0,250	p=0,798

Примечание: * - изменения в опытной группе статистически значимы по отношению к контролю, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, $p < 0,05$.

Тем временем гиперозид в дозе 5 мг/кг за 4 ч эксперимента не вызвал достоверных изменений анализируемых показателей экскреторной функции почек относительно показателей водного контроля. Гиперозид в максимальной изученной дозе 10 мг/кг неожиданно способствовал обратной почечной реакции, антидиурезу (снижению диуреза на 76%) и антинатрийурезу (снижению натрийуреза на 58%) в сравнении с цифрами контроля.

В суточном эксперименте гиперозид в дозе 1 мг/кг способствовал росту натрийуреза (на 41%) и креатининуризу (на 47%) относительно данных животных контрольной группы (таблица 8).

Таблица 7 – Влияние внутрижелудочного введения гиперозида на параметры экскреторной функции почек интактных крыс в 4 ч эксперименте ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Гиперозид, 1 мг/кг	Гиперозид, 5 мг/кг	Гиперозид, 10 мг/кг
n	10	10	10	10
Диурез, мл/4 ч	0,97±0,21	1,52±0,04 *	1,65±0,19	0,23±0,01 *
О/К	-	p=0,030	p=0,055	p=0,003
Экскреция натрия, мкмоль/4 ч	238,46±44,75	354,15±13,58	461,10±78,51	100,52±7,14 *
О/К	-	p=0,160	p=0,055	p=0,030
Экскреция калия, мкмоль/4 ч	72,99±18,78	100,21±7,06	107,64±10,76	21,94±1,25
О/К	-	p=0,055	p=0,125	p=0,055
Экскреция креатинина, мг/4 ч	1,44±0,37	2,17±0,09 *	2,16±0,35	0,45±0,03
О/К	-	p=0,030	p=0,125	p=0,055

Примечание: * - изменения в опытной группе статистически значимы по отношению к контролю, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, $p < 0,05$.

В дозе 5 мг/кг за 24 ч опыта гиперозид значительно увеличивал цифры всех исследуемых показателей почечной выделительной функции группы опытных крыс в сравнении с данными контроля: диурез (на 80%), натрийурез (на 51%), калийурез (на 96%) и креатининурез (на 59%). Тогда как в максимальной дозе 10 мг/кг гиперозид способствовал лишь изолированному достоверному снижению почечной экскреции натрия (на 30%) относительно параметров контрольной группы.

В качестве препарата сравнения мы взяли фуросемид в пороговой дозе 1 мг/кг, в связи с тем, что фуросемид уже в данной дозе способен вызывать значительный рост параметров экскреторной функции почек. Фуросемид, введенный однократно внутрижелудочно, за 4 ч опыта увеличивал диурез (на 46%), натрийурез (на 68%) и калийурез (на 42%) опытных животных относительно чисел контрольной группы крыс (таблица 9).

Таблица 8 – Влияние внутрижелудочного введения гиперозида на параметры экскреторной функции почек интактных крыс в суточном эксперименте
($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Гиперозид, 1 мг/кг	Гиперозид, 5 мг/кг	Гиперозид, 10 мг/кг
n	10	10	10	10
Диурез, мл/сут	1,86±0,18	2,13±0,09	3,34±0,22 *	1,85±0,10
О/К	-	p=0,055	p=0,002	p=0,371
Экскреция натрия, мкмоль/сут	592,19±52,99	835,79±26,31 *	895,90±60,17 *	417,17±19,54 *
О/К	-	p=0,002	p=0,007	p=0,015
Экскреция калия, мкмоль/сут	105,63±11,73	130,08±5,65	207,15±15,28 *	117,35±10,19
О/К	-	p=0,055	p=0,007	p=0,609
Экскреция креатинина, мг/сут	2,67±0,28	3,92±0,12 *	4,24±0,30 *	2,29±0,12
О/К	-	p=0,003	p=0,011	p=0,371

Примечание: * - изменения в опытной группе статистически значимы по отношению к контролю, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, $p < 0,05$.

В суточных экспериментах влияние фуросемида на выделительную функцию почек в дозе 1 мг/кг значительно возрастало относительно показателей водного контроля: диурез (на 53%), натрийурез (на 116%), калийурез (на 51%).

Обобщая все вышесказанное, следует отметить, что в ходе проведенных экспериментов был установлен дозозависимый эффект и определены оптимальные диуретические дозы для исследуемых соединений флавоноидной природы при физиологических условиях: для кверцетина – 5 мг/кг, для дигидрокверцетина – 1 мг/кг, для рутина – 5 мг/кг, для гиперозида – 1 мг/кг.

Таблица 9 – Влияние внутрижелудочного введения фуросемида в пороговой дозе 1 мг/кг на параметры экскреторной функции почек интактных крыс (M ± m)

Показатели	4 ч		24 ч	
	Контроль	Фуросемид 1 мг/кг	Контроль	Фуросемид 1 мг/кг
n	10	10	10	10
Диурез, мл/час	1,97±0,13	3,81±0,22 *	2,98±0,22	5,42±0,34 *
О/К	-	p = 0,001	-	p = 0,001
Экскреция натрия, мкмоль/час	67,80±9,72	218,71±15,61 *	519,78±63,07	814,99±75,24 *
О/К	-	p = 0,001	-	p = 0,011
Экскреция калия, мкмоль/час	43,87±3,98	76,69±4,72 *	183,21±13,21	225,78±9,61 *
О/К	-	p = 0,001	-	p = 0,023
Экскреция креатинина, мг/час	0,07±0,01	0,09±0,02	1,19±0,11	1,58±0,13
О/К	-	p = 0,361	-	p = 0,052

Примечание: * - изменения в опытной группе статистически значимы по отношению к контролю, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, $p < 0,05$.

Препарат сравнения фуросемид (диуретик, вызывающий максимальный диурез и действующий преимущественно в петле Генле) уже в минимальной терапевтической дозе достоверно увеличивал почечную экскрецию воды и ионов натрия и калия за 4 и 24 ч эксперимента. Все изученные соединения, судя по результатам проведенных опытов, обладают канальцевым механизмом диуретического действия, сравнимым (кверцетин и рутин) или превосходящим (дигидрокверцетин и гиперозид) по силе действия фуросемид в дозе 1 мг/кг. Некоторые исследуемые соединения обладают дополнительно и клубочковым механизмом диуретического действия.

Установлено, что изученные соединения имеют следующие компоненты механизма диуретического действия: кверцетин – постоянный канальцевый и

ускоренный клубочковый, дигидрокверцетин – постоянный канальцевый и отсроченный клубочковый, рутин – постоянный канальцевый, гиперозид – постоянный канальцевый и клубочковый компоненты.

Все четыре соединения были взяты в оптимальных диуретических дозах для дальнейшего исследования в острых экспериментах механизма их диуретического действия на клубочковую фильтрацию и канальцевый транспорт натрия.

3.2. Механизм действия кверцетина и его производных на клубочковую фильтрацию и канальцевый транспорт натрия

Выполненный литературный поиск указал на отсутствие сведений о механизме действия кверцетина и его производных на клубочковую фильтрацию и канальцевый транспорт натрия в литературе. Первоначальная оценка почечных эффектов кверцетина и его производных подтвердила наше предположение о том, что для большей части указанных соединений влияние на почки определяется величиной их используемой дозы.

Для решения поставленной задачи были проведены острые эксперименты (с парентеральным введением исследуемых соединений) по изучению влияния кверцетина, дигидрокверцетина, рутина и гиперозида в оптимальных диуретических дозах, установленных в опытах с внутрижелудочным введением, на почечную экскрецию воды, натрия, калия и креатинина. При этом рассчитывали такие показатели, как скорость клубочковой фильтрации (по клиренсу креатинина) и канальцевая реабсорбция (по экскретируемой фракции натрия и концентрационному индексу креатинина).

Было поставлено 50 опытов (5 серий) на крысах альбиносах обоего пола. Исследуемые соединения вводили однократно внутримышечно: кверцетин и рутин – в дозе 5 мг/кг, дигидрокверцетин и гиперозид – в дозе 1 мг/кг. Непосредственно перед применением исследуемые соединения растворяли в 0,5 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида. Препаратом сравнения был

избран фуросемид в пороговой дозе 1 мг/кг (вводили также однократно внутримышечно). Для анализа получали последовательно четыре 30-ти минутные порции мочи: одну контрольную (после введения изотонического раствора натрия хлорида) и три опытные (после введения исследуемых соединений).

В результате проведенных исследований было выявлено, что кверцетин при однократном внутримышечном введении в дозе 5 мг/кг спустя 30 мин после инъекции увеличивал диурез (на 26%), натрийурез (на 50%), калийурез (на 38%), а также клиренс креатинина (на 35%) (таблица 10). В конце 60 мин было выявлено возрастание почечной экскреции натрия (на 63%), калия (на 29%) и экскретируемой фракции натрия (на 53%). По истечении 90 мин отмечалось повышение натрийуреза (на 33%) относительно контрольных значений.

Таблица 10 – Влияние однократного внутримышечного введения кверцетина в дозе 5 мг/кг на параметры ионорегулирующей функции почек крыс ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Кверцетин 30 мин	Кверцетин 60 мин	Кверцетин 90 мин
n	10	10	10	10
Экскреция воды, мкл/мин/100 г	4,07±0,22	5,13±0,21 *	4,23±0,36	3,82±0,26
Экскреция натрия, мкмоль/мин/100 г	0,93±0,09	1,41±0,09 *	1,53±0,16 *	1,25±0,06 *
Экскреция калия, мкмоль/мин/100 г	0,32±0,03	0,43±0,03 *	0,40±0,02 *	0,34±0,01
Клиренс креатинина, мкл/мин/100 г	4384,37± 430,89	5905,86± 522,95 *	4487,83± 660,86	4108,34± 432,33
Концентрационный индекс креатинина, усл. ед.	11,01±1,17	11,54±0,94	10,50±1,15	10,69±0,77
Экскретируемая фракция натрия, %	0,17±0,02	0,19±0,02	0,26±0,02 *	0,22±0,02

Примечание: * - изменения в опытной группе статистически значимы по отношению к контролю; контроль – показатели, снятые до введения препарата, опыт – после введения препарата, критерий Уилкоксона, $p < 0,05$.

Характеризующий скорость клубочковой фильтрации клиренс креатинина возрастал под действием кверцетина в меньшей степени в сравнении с натрийурезом и калийурезом. Также кверцетин изменял и экскретируемую фракцию натрия. Следовательно, увеличение выведения натрия почками связано как с возрастанием клубочковой фильтрации, так и со снижением канальцевой реабсорбции. В тоже время, концентрационный индекс креатинина изменялся недостоверно, значит, кверцетин в данной дозе не влияет на реабсорбцию воды в почечных канальцах и собирательных трубочках.

После однократного внутримышечного введения крысам дигидрокверцетина в дозе 1 мг/кг спустя 30 мин было отмечено значительное увеличение следующих показателей экскреторной функции почек: диуреза (на 132%), натрийуреза (на 217%), калийуреза (на 168%), клиренса креатинина (на 151%) и экскретируемой фракции натрия (на 33%) относительно контрольных значений (таблица 11). В конце 60 мин было выявлено возрастание диуреза (на 65%), натрийуреза (на 136%), калийуреза (на 102%), клиренса креатинина (на 56%), а также экскретируемой фракции натрия (на 53%) относительно контрольных показателей. По истечении 90 мин отмечалось увеличение салуреза (натрийуреза (на 71%), калийуреза (на 93%)) и экскретируемой фракции натрия (на 60%) относительно контрольных значений.

За время исследования дигидрокверцетин изменял клиренс креатинина и экскретируемую фракцию натрия. Следовательно, увеличение выведения натрия обусловлено и увеличением клубочковой фильтрации, и снижением канальцевой реабсорбции. При этом концентрационный индекс креатинина не изменялся, значит, в данной дозе дигидрокверцетин не изменяет реабсорбцию воды в канальцах и собирательных трубочках почек.

Таблица 11 – Влияние однократного внутримышечного введения дигидрокверцетина в дозе 1 мг/кг на параметры ионорегулирующей функции почек крыс ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Дигидро-кверцетин 30 мин	Дигидро-кверцетин 60 мин	Дигидро-кверцетин 90 мин
n	10	10	10	10
Экскреция воды, мкл/мин/100 г	3,87±0,27	8,98±0,15 *	6,39±0,37 *	3,75±0,24
Экскреция натрия, мкмоль/мин/100 г	0,80±0,06	2,54±0,10 *	1,89±0,06 *	1,37±0,08 *
Экскреция калия, мкмоль/мин/100 г	0,38±0,03	1,02±0,04 *	0,77±0,04 *	0,73±0,04 *
Клиренс креатинина, мкл/мин/100 г	4053,58±362,63	10194,01±794,68 *	6336,70±389,53 *	3899,68±277,50
Концентрационный индекс креатинина, усл. ед.	10,57±0,79	11,36±0,86	10,38±1,15	10,60±0,83
Экскретируемая фракция натрия, %	0,15±0,01	0,20±0,02	0,23±0,03 *	0,24±0,02 *

Примечание: * - изменения в опытной группе статистически значимы по отношению к контролю; контроль – показатели, снятые до введения препарата, опыт – после введения препарата, критерий Уилкоксона, $p < 0,05$.

Рутин в дозе 5 мг/кг спустя 30 мин после однократного внутримышечного введения стимулировал диурез (на 56%), натрийурез (на 73%), калийурез (на 59%), экскретируемую фракцию натрия (на 38%), снижал концентрационный индекс креатинина (на 24%) относительно контрольных значений (таблица 12).

В конце 60 мин исследования рутин также способствовал росту диуреза (на 42%), натрийуреза (на 50%), калийуреза (на 73%), снижению концентрационного индекса креатинина (на 18%). По истечении 90 мин после введения рутина отмечалось возрастание диуреза (на 33%), натрийуреза (на 39%), калийуреза (на 66%), концентрационный индекс креатинина продолжал оставаться пониженным (на 21%) по сравнению с контрольными показателями.

Таблица 12 – Влияние однократного внутримышечного введения рутина в дозе 5 мг/кг на параметры ионорегулирующей функции почек крыс ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Рутин 30 мин	Рутин 60 мин	Рутин 90 мин
n	10	10	10	10
Экскреция воды, мкл/мин/100 г	4,13±0,22	6,44±0,73 *	5,87±0,60 *	5,49±0,55 *
Экскреция натрия, мкмоль/мин/100 г	0,88±0,03	1,44±0,16 *	1,32±0,18 *	1,22±0,13 *
Экскреция калия, мкмоль/мин/100 г	0,41±0,01	0,65±0,11 *	0,71±0,10 *	0,68±0,12 *
Клиренс креатинина, мкл/мин/100 г	5193,73± 464,44	6000,13± 709,54	5969,06± 755,13	5464,21± 699,53
Концентрационный индекс креатинина, усл. ед.	12,47±0,68	9,48±0,55 *	10,18±0,60 *	9,91±0,69 *
Экскретируемая фракция натрия, %	0,13±0,01	0,18±0,02 *	0,16±0,02	0,15±0,01

Примечание: * - изменения в опытной группе статистически значимы по отношению к контролю; контроль – показатели, снятые до введения препарата, опыт – после введения препарата, критерий Уилкоксона, $p < 0,05$.

В течение всего опыта рутин не влиял на клиренс креатинина, изменял экскретируемую фракцию натрия и концентрационный индекс креатинина. Следовательно, увеличение выведения натрия и воды обусловлено исключительно снижением канальцевой реабсорбции ионов натрия и воды.

Гиперозид в дозе 1 мг/кг спустя 30 мин после введения способствовал значительному росту диуреза (на 92%), натрийуреза (на 182%), калийуреза (на 95%), клиренса креатинина (на 114%) и экскретируемой фракции натрия (на 31%) относительно контрольных значений (таблица 13).

В конце 60 мин после введения гиперозид также продолжал стимулировать диурез (на 97%), натрийурез (до 150%), калийурез (до 180%), клиренс креатинина (94%) и экскретируемую фракцию натрия (31%). По истечении 90 мин после введения гиперозид продолжал поддерживать диурез (на 65%), натрийурез (на 112%), калийурез (на 42%) и клиренс креатинина (на 60%) повышенными в сравнении с контрольными значениями.

Таблица 13 – Влияние однократного внутримышечного введения гиперозида в дозе 1 мг/кг на параметры ионорегулирующей функции почек крыс ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Гиперозид 30 мин	Гиперозид 60 мин	Гиперозид 90 мин
n	10	10	10	10
Экскреция воды, мкл/мин/100 г	3,89±0,29	7,47±0,36 *	7,66±0,35 *	6,42±0,37 *
Экскреция натрия, мкмоль/мин/100 г	0,74±0,05	2,09±0,05 *	1,85±0,08 *	1,57±0,13 *
Экскреция калия, мкмоль/мин/100 г	0,28±0,03	0,55±0,04 *	0,50±0,04 *	0,40±0,02 *
Клиренс креатинина, мкл/мин/100 г	4516,13± 324,68	9686,83± 517,70 *	8745,34± 556,63 *	7244,02± 429,25 *
Концентрационный индекс креатинина, усл. ед.	11,81±0,71	13,04±0,53	11,52±0,70	11,42±0,69
Экскретируемая фракция натрия, %	0,13±0,01	0,13±0,01 *	0,17±0,01 *	0,18±0,02

Примечание: * - изменения в опытной группе статистически значимы по отношению к контролю; контроль – показатели, снятые до введения препарата, опыт – после введения препарата, критерий Уилкоксона, $p < 0,05$.

За время исследования гиперозид изменял и клиренс креатинина, и экскретируемую фракцию натрия. Следовательно, увеличение выведения натрия обусловлено увеличением клубочковой фильтрации и снижением канальцевой реабсорбции. Концентрационный индекс креатинина оставался неизменным, значит, гиперозид в данной дозе не оказывает влияния на реабсорбцию воды в канальцах и собирательных трубочках почек.

Препарат сравнения фуросемид, введенный однократно внутримышечно в пороговой дозе 1 мг/кг, спустя 30 мин эксперимента значительно увеличивал почечную экскрецию воды (на 102%), натрия (на 143%), калия (на 89%), экскретируемую фракцию натрия (на 100%) и уменьшал концентрационный индекс креатинина (на 42%) относительно контрольных значений (таблица 14). Фуросемид в конце 60 и 90 мин эксперимента способствовал менее выраженному росту диуреза (на 83% и 59% соответственно), натрийуреза (на 114% и 71% соответственно), калийуреза (на

91% и 60% соответственно), экскретируемой фракции натрия (на 64%), а также продолжал снижать концентрационный индекс креатинина (на 21% и 34% соответственно) в сравнении с контролем.

В течение всего опыта препарат сравнения фуросемид значительно увеличивал экскретируемую фракцию натрия, снижал концентрационный индекс креатинина и не влиял на клиренс креатинина. Следовательно, увеличение выведения натрия и воды почками обусловлено исключительно снижением канальцевой реабсорбции.

Таблица 14 - Влияние однократного внутримышечного введения фуросемида в пороговой дозе 1 мг/кг на параметры ионорегулирующей функции почек крыс ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	Фуросемид 30 мин	Фуросемид 60 мин	Фуросемид 90 мин
n	10	10	10	10
Экскреция воды, мкл/мин/100 г	4,02±0,23	8,11±0,95 *	7,36±0,77 *	6,39±0,64 *
Экскреция натрия, мкмоль/мин/100 г	0,79±0,09	1,92±0,31 *	1,69±0,20 *	1,35±0,16 *
Экскреция калия, мкмоль/мин/100 г	0,45±0,02	0,85±0,15 *	0,86±0,11 *	0,72±0,08 *
Клиренс креатинина, мкл/мин/100 г	4617,84± 448,23	5355,32± 803,71	6530,49± 932,77	4744,62± 693,94
Концентрационный индекс креатинина, усл. ед.	11,44±0,97	6,67±0,64 *	9,09±0,84	7,52±0,90 *
Экскретируемая фракция натрия, %	0,14±0,01	0,28±0,02 *	0,23±0,04 *	0,23±0,02 *

Примечание: * - изменения в опытной группе статистически значимы по отношению к контролю; контроль – показатели, снятые до введения препарата, опыт – после введения препарата, критерий Уилкоксона, $p < 0,05$.

На основе анализа полученных данных можно сделать следующие выводы о механизме влияния кверцетина и его производных на почечную экскреторную функцию:

1) Кверцетин в дозе 5 мг/кг умеренно стимулирует диурез путем избирательного снижения реабсорбции натрия в почечных канальцах;

2) Гиперозид и дигидрокверцетин в дозе 1 мг/кг значительно повышают диурез путем комплексного воздействия на клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию натрия;

3) Рутин в дозе 5 мг/кг умеренно увеличивает диурез путем избирательного снижения канальцевой реабсорбции воды и натрия в почечных канальцах и собирательных трубочках;

Все четыре изученные соединения флавоноидной природы были отобраны для последующего анализа их влияния на экскреторную функцию почек при моделировании острой ишемической почечной недостаточности.

3.3. Эффективность фармакотерапии кверцетином и его производными при экспериментальной ишемической острой почечной недостаточности

Поиск новых лекарственных препаратов, обладающих нефропротективными свойствами, является одной из первостепенных задач фармакологии, нефрологии, кардиологии и медицины [84]. Известно, что острая почечная недостаточность приводит к выраженному снижению восприимчивости почек к лекарственному воздействию. Но если стимулировать почки к выработке большого количества мочи, токсические агенты и метаболиты будут выводиться из организма быстрее, что будет способствовать ремиссии нефропатии.

В связи с этим нами было проанализировано влияние соединений биофлавоноидов с подтвержденной мочегонной активностью, на экскреторную функцию почек крыс с моделью острой почечной недостаточности ишемического происхождения.

Эффективность фармакотерапии острой почечной патологии в настоящее время можно оценить по динамике параметров выделительной функции почек (диурез, салурез, креатининурия) и маркеров повреждения

почек, которые отражают тяжесть поражения органа – скорость клубочковой фильтрации (СКФ, клиренс креатинина), протеинурия, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и гаммаглутамилтрансфераза (ГГТ) мочи. Ферменты ЛДГ и ГГТ, экскретируемые с мочой, дают нам возможность идентифицировать почечную патологию на ранних стадиях. К методам функциональной диагностики почечного кровотока относится ультразвуковая доплерография (УЗДГ), которая позволяет зарегистрировать следующие параметры: уголнезависимый доплеровский индекс резистентности (резистивности), отражающий пульсовое наполнение определенного сосуда; диаметр сосудов почек, максимальную систолическую скорость артериального потока в устье почечной артерии и ее ветвях, а также эхогенность паренхимы почек [19, 87]. Кроме того, важным и точным методом верификации диагноза и контроля эффективности проводимого лечения является патогистологический метод исследования [46].

Было поставлено 174 опыта (6 серий) на крысах альбиносах обоего пола, в каждой серии участвовало от 7 до 20 животных. Ишемия почки длилась в течении 1,5 ч. Было сформировано 6 групп животных: интактная группа (здоровые крысы), контрольная группа (нелеченые крысы с ОПН) и 4 опытные группы (леченые крысы с ОПН). Все животные в течение 7 дней ежедневно получали внутривенно 3% водную нагрузку. Опытным животным дополнительно вводили исследуемые соединения в оптимальных диуретических дозах: кверцетин и рутин – 5 мг/кг, дигидрокверцетин и гиперозид – 1 мг/кг. В первые сутки исследуемые соединения вводили за 1 ч до операции. Суточные порции мочи собирали ежедневно в течение 7 сут.

3.3.1. Влияние кверцетина и его производных на тяжесть экспериментальной ишемической острой почечной недостаточности

Мочегонные средства широко используются практически во всех отраслях медицины. Имеющиеся научные данные указывают на возможность

увеличения просвета и сохранения эпителия спавшихся почечных канальцев путем стимуляции диуретиками выработки почками большого количества мочи (путем комплексного воздействия – повышения уровня клубочковой фильтрации и снижения канальцевой реабсорбции) на ранних стадиях развития ОПН [23].

В экспериментах на интактной группе крыс нами было установлено, что кверцетин и его производные обладают диуретическими, салуретическими, а некоторые и креатининуретическими, свойствами. В острых опытах мы изучили механизм диуретического действия препаратов на гломерулярную фильтрацию и канальцевую реабсорбцию натрия и воды.

Предстояло проанализировать действие кверцетина и его производных на почечную выделительную функцию крыс с моделью острой почечной недостаточности ишемического генеза.

В ходе экспериментов были получены следующие результаты. На первые сутки послеоперационного периода все исследуемые соединения способствовали увеличению диуреза относительно контрольных значений: кверцетин (на 31%), дигидрокверцетин (на 25%), рутин (на 70%) и гиперозид (на 96%) (таблица 15). Следует отметить, что у гиперозида и рутина рост диуреза был значительно выше, чем у кверцетина и дигидрокверцетина. Также исследуемые соединения способствовали росту салуреза относительно показателей контроля: рутин – натрийуреза (на 51%) и калийуреза (на 45%), гиперозид – натрийуреза (на 82%) и калийуреза (на 47%), дигидрокверцетин – калийуреза (на 29%). Таким образом, по силе салуреза преобладал гиперозид.

Таблица 15 – Влияние кверцетина и его производных на суточные параметры экскреторной функции почек крыс с ишемической ОПН на первые сутки послеоперационного периода ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (ОПН)	Опыт 1 ОПН + Кверцетин, 5 мг/кг	Опыт 2 ОПН + Дигидрокверцетин, 1 мг/кг	Опыт 3 ОПН + Рутин, 5 мг/кг	Опыт 4 ОПН + Гиперозид, 1 мг/кг
n	21	14	14	14	14
Диурез, мл/сут	1,02±0,04	1,34±0,08 *	1,28±0,10 *	1,73±0,13 *	2,00±0,20 *
Экскреция натрия, мкмоль/сут	118,76±12,49	144,16±13,85	139,39±16,79	179,74±24,39 *	216,52±27,33 *
Экскреция калия, мкмоль/сут	49,02±2,73	56,70±5,14	63,06±5,90 *	70,92±4,34 *	71,95±9,96 *
Экскреция креатинина, мг/сут	2,05±0,15	2,11±0,11	1,99±0,20	2,44±0,20	2,54±0,34

Примечание: * - изменения в опытной группе статистически значимы по отношению к контролю, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, $p < 0,05$.

На вторые сутки опытного периода исследуемые соединения способствовали увеличению всех анализируемых показателей экскреторной функции почек относительно контрольных значений (таблица 16): диуреза – кверцетин (на 80%), дигидрокверцетин (на 37%), рутин (на 62%) и гиперозид (на 51%); натрийуреза – кверцетин (на 158%), дигидрокверцетин (на 91%), рутин (на 76%) и гиперозид (на 90%); калийуреза – кверцетин (на 90%), дигидрокверцетин (на 82%), рутин (на 55%) и гиперозид (на 93%); креатининуриза: кверцетин (на 54%), дигидрокверцетин (на 90%), рутин (на 40%) и гиперозид (на 87%). Следовательно, по силе диуреза и салуреза доминировал кверцетин, креатининуриза – дигидрокверцетин и гиперозид.

Таблица 16 – Влияние кверцетина и его производных на суточные параметры экскреторной функции почек крыс с ишемической ОПН на вторые сутки послеоперационного периода ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (ОПН)	Опыт 1 ОПН + Кверцетин, 5 мг/кг	Опыт 2 ОПН + Дигидрокверцетин, 1 мг/кг	Опыт 3 ОПН + Рутин, 5 мг/кг	Опыт 4 ОПН + Гиперозид, 1 мг/кг
n	21	14	14	14	14
Диурез, мл/сут	1,71±0,15	3,08±0,20 *	2,34±0,17 *	2,77±0,22 *	2,58±0,17 *
Экскреция натрия, мкмоль/сут	131,60±20,01	339,27±43,24 *	251,25±23,06 *	232,25±24,15 *	249,84±22,35 *
Экскреция калия, мкмоль/сут	78,02±5,56	148,36±16,79 *	142,28±14,82 *	120,75±9,18 *	150,81±16,35 *
Экскреция креатинина, мг/сут	3,20±0,34	4,93±0,55 *	6,08±0,68 *	4,48±0,48 *	5,98±0,62 *

Примечание: * - изменения в опытной группе статистически значимы по отношению к контролю, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, $p < 0,05$.

На третьи сутки эксперимента, в разгар ОПН, кроме показателей, характеризующих экскреторную функцию почек, изучали и биохимические параметры мочи (маркеры ОПН). Показатели выделительной функции почек под действием исследуемых соединений продолжали оставаться повышенными относительно контрольных значений (таблица 17): диурез – под действием кверцетина (на 39%), дигидрокверцетина (на 54%), рутина (на 53%) и гиперозида (на 45%); натрийурез – под действием кверцетина (на 109%), дигидрокверцетина (на 99%), рутина (на 103%) и гиперозида (на 78%); калийурез – под действием кверцетина (на 70%), дигидрокверцетина (на 59%), рутина (на 92%) и гиперозида (на 90%); креатининурез – под действием кверцетина (на 69%), дигидрокверцетина (на 100%), рутина (на 85%) и гиперозида (на 211%). Значит, в разгар ОПН по силе диуреза доминировали

дигидрокверцетин и рутин, салуреза – рутин, креатининуреза – гиперозид. Следует отметить, что почечная экскреция креатинина возрастала в большей степени, чем диурез и салурез.

Таблица 17 – Влияние кверцетина и его производных на суточные параметры экскреторной функции почек крыс с ишемической ОПН на третьи сутки послеоперационного периода ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (ОПН)	Опыт 1 ОПН + Кверцетин, 5 мг/кг	Опыт 2 ОПН + Дигидрокверцетин, 1 мг/кг	Опыт 3 ОПН + Рутин, 5 мг/кг	Опыт 4 ОПН + Гиперозид, 1 мг/кг
n	14	14	14	14	14
Диурез, мл/сут	2,29±0,19	3,18±0,20 *	3,53±0,30 *	3,50±0,26 *	3,32±0,24 *
Экскреция натрия, мкмоль/сут	146,73±18,11	306,25±36,60 *	290,84±31,78 *	297,96±30,87 *	260,53±22,74 *
Экскреция калия, мкмоль/сут	108,26±15,98	184,20±16,40 *	172,19±20,40 *	207,81±17,45 *	205,64±20,00 *
Экскреция креатинина, мг/сут	4,18±0,43	7,07±0,50 *	8,38±0,80 *	7,75±0,60 *	8,80±0,85 *
Креатинин крови, мг/сут	1,04±0,02	1,02±0,02	0,98±0,02 *	1,01±0,02	0,99±0,02
СКФ, мл/мин	942,90±137,25	2268,01±237,40 *	3223,02±513,58 *	2832,96±417,66 *	3038,25±422,92 *
Протеинурия, г/сут	0,84±0,04	0,65±0,09	0,50±0,07 *	0,55±0,07 *	0,60±0,09 *
ЛДГ, мкмоль/сут	1,76±0,07	1,58±0,12	1,39±0,11 *	1,04±0,10 *	1,11±0,14 *
ГГТ, мкмоль/сут	3,20±0,39	2,08±0,13 *	2,30±0,24	2,46±0,20	2,85±0,31

Примечание: * - изменения в опытной группе статистически значимы по отношению к контролю, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, $p < 0,05$.

На третьи сутки опыта динамика маркеров почечной недостаточности выглядела следующим образом: кверцетин повышал СКФ (на 141%) и понижал ГГТ (на 35%); дигидрокверцетин увеличивал СКФ (на 242%), уменьшал креатинин крови (на 6%), белок (на 40 %) и ЛДГ мочи (на 31%); рутин стимулировал СКФ (на 200%), блокировал мочевую экскрецию белка (на 35%) и ЛДГ (на 41%); гиперозид способствовал росту СКФ (на 222%), а также снижению белка (на 39%) и ЛДГ мочи (на 37%) относительно контрольных значений. Следовательно, исследуемые соединения в разгар ОПН проявляют выраженные нефропротективные свойства относительно нелеченого контроля.

На четвертые сутки опытного периода экскреторная функция почек опытных крыс продолжала оставаться повышенной относительно контрольных значений под действием исследуемых соединений (таблица 18): кверцетин повышал натрийурез (на 74%), калийурез (на 62%), креатининурез (на 53%); дигидрокверцетин – диурез (на 71%), натрийурез (на 83%), калийурез (на 50%), креатининурез (на 71%); рутин – диурез (на 29%), натрийурез (на 58%), калийурез (на 78%), креатининурез (на 69%); гиперозид – диурез (на 30%), натрийурез (на 46%), калийурез (на 80%), креатининурез (на 62%). Выраженность экскреторной реакции животных опытных групп относительно нелеченого контроля была умеренной, только креатининурез был увеличен значительно.

На пятые сутки эксперимента экскреторная функция почек опытных крыс относительно показателей контроля ослабевала, отмечали изолированное увеличение натрийуреза (на 39%) под действием кверцетина, натрийуреза на (44%) и калийуреза (на 51%) под действием рутина, натрийуреза (на 56%) под действием гиперозида, в тоже время дигидрокверцетин продолжал стимулировать диурез (на 49%), натрийурез (на 50%), калийурез (на 42%) и креатининурез (на 55%) (таблица 19). Кроме этого, кверцетин снижал уровень креатинина крови (на 7%), белка и ГГТ мочи (на 35% и 31% соответственно); дигидрокверцетин увеличивал СКФ (на 154%),

уменьшал уровень креатинина крови (на 9%) и белка мочи (на 27%); рутин снижал уровень белка, ЛДГ и ГГТ мочи (на 46%, 25% и 35% соответственно); гиперозид уменьшал уровень креатинина крови (на 7%), белка, ЛДГ и ГГТ мочи (на 40%, 42% и 38% соответственно).

Таблица 18 – Влияние кверцетина и его производных на суточные параметры экскреторной функции почек крыс с ишемической ОПН на четвертые сутки послеоперационного периода ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (ОПН)	Опыт 1 ОПН + Кверцетин, 5 мг/кг	Опыт 2 ОПН + Дигидро- кверцетин, 1 мг/кг	Опыт 3 ОПН + Рутин, 5 мг/кг	Опыт 4 ОПН + Гиперозид, 1 мг/кг
n	7	7	7	7	7
Диурез, мл/сут	3,50±0,28	4,34±0,33	5,99±0,33 *	4,52±0,30 *	4,55±0,30 *
Экскреция натрия, мкмоль/сут	188,80± 20,95	328,80± 29,95 *	346,07± 39,16 *	297,66± 36,23 *	276,50± 21,88 *
Экскреция калия, мкмоль/сут	169,15± 22,93	274,12± 28,92 *	253,33± 26,44 *	300,98± 37,14 *	304,24± 34,18 *
Экскреция креатинина, мг/сут	4,99±0,63	7,63±0,98 *	8,53±1,02 *	8,43±0,82 *	8,08±0,87 *

Примечание: * - изменения в опытной группе статистически значимы по отношению к контролю, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, $p < 0,05$.

На шестые сутки послеоперационного периода в контрольной группе животных отмечали полиурию, в связи с этим, кверцетин и его производные не вызывали достоверных изменений исследуемых показателей экскреторной функции почек относительно контрольных значений (таблица 20).

Таблица 19 – Влияние кверцетина и его производных на суточные параметры экскреторной функции почек крыс с ишемической ОПН на пятые сутки послеоперационного периода ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (ОПН)	Опыт 1 ОПН + Кверцетин, 5 мг/кг	Опыт 2 ОПН + Дигидро-кверцетин, 1 мг/кг	Опыт 3 ОПН + Рутин, 5 мг/кг	Опыт 4 ОПН + Гиперозид, 1 мг/кг
n	7	7	7	7	7
Диурез, мл/сут	4,11±0,33	4,36±0,27	6,12±0,41 *	4,44±0,33	4,27±0,29
Экскреция натрия, мкмоль/сут	241,32±30,26	335,43±27,70 *	361,56±36,46 *	347,46±34,37 *	375,97±42,45 *
Экскреция калия, мкмоль/сут	189,14±22,11	240,31±25,28	268,93±28,88 *	286,78±35,50 *	251,91±26,66
Экскреция креатинина, мг/сут	5,01±0,57	6,01±0,44	7,77±0,51 *	6,51±0,62	6,26±0,63
Креатинин крови, мг/сут	1,07±0,02	0,99±0,02 *	0,97±0,02 *	1,00±0,03	0,99±0,02 *
СКФ, мкл/мин	1972,66±308,80	2731,84±302,45	5017,13±612,89 *	2948,72±394,53	2748,92±363,94
Протеинурия, г/сут	0,76±0,06	0,49±0,05 *	0,55±0,05 *	0,41±0,04 *	0,46±0,04 *
ЛДГ, мкмоль/сут	5,80±0,46	5,30±0,37	5,70±0,45	4,40±0,37 *	3,40±0,34 *
ГГТ, мкмоль/сут	4,90±0,53	3,40±0,34 *	4,20±0,42	3,20±0,25 *	3,45±0,37 *

Примечание: * - изменения в опытной группе статистически значимы по отношению к контролю, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, $p < 0,05$.

Таблица 20 – Влияние кверцетина и его производных на суточные параметры экскреторной функции почек крыс с ишемической ОПН на шестые сутки послеоперационного периода ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (ОПН)	Опыт 1 ОПН + Кверцетин, 5 мг/кг	Опыт 2 ОПН + Дигидро-кверцетин, 1 мг/кг	Опыт 3 ОПН + Рутин, 5 мг/кг	Опыт 4 ОПН + Гиперозид, 1 мг/кг
n	7	7	7	7	7
Диурез, мл/сут	4,48±0,32	4,12±0,26	5,38±0,35	4,35±0,34	3,99±0,33
Экскреция натрия, мкмоль/сут	285,86±37,04	317,06±21,60	367,92±30,15	291,88±36,79	272,16±32,62
Экскреция калия, мкмоль/сут	161,62±14,25	167,66±22,37	182,32±15,50	148,32±18,37	172,63±18,00
Экскреция креатинина, мг/сут	5,32±0,66	6,33±0,69	5,53±0,34	5,80±0,71	5,37±0,56

Примечание: * - изменения в опытной группе статистически значимы по отношению к контролю, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, $p < 0,05$.

В заключительные седьмые сутки эксперимента на фоне прогрессирования полиурии у животных контрольной группы отмечали достоверное снижение диуреза у животных опытных групп под действием кверцетина (на 19%), рутина (на 27%) и гиперозида (на 29%) (таблица 21). Также отмечали снижение почечной экскреции белка и ГГТ в опытных группах животных, получавших кверцетин (на 25% и 24% соответственно), рутин (на 40% и 41% соответственно) и гиперозид (на 35% и 38% соответственно), кроме того, гиперозид способствовал снижению уровня ЛДГ в моче (на 49%).

Таким образом, все исследуемые соединения оказались эффективными при лечении животных с моделью острой почечной недостаточности ишемического генеза. Однако, следует отметить, что выявленные изменения исследуемых параметров выделительной функции почек и биохимических

параметров крови и мочи указывают на возрастание эффективности фармакотерапии острой почечной недостаточности ишемического происхождения в ряду: кверцетин – рутин – гиперозид – дигидрокверцетин.

Таблица 21 – Влияние кверцетина и его производных на суточные параметры экскреторной функции почек крыс с ишемической ОПН на седьмые сутки послеоперационного периода ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (ОПН)	Опыт 1 ОПН + Кверцетин, 5 мг/кг	Опыт 2 ОПН + Дигидрокверцетин, 1 мг/кг	Опыт 3 ОПН + Рутин, 5 мг/кг	Опыт 4 ОПН + Гиперозид, 1 мг/кг
n	7	7	7	7	7
Диурез, мл/сут	4,59±0,21	3,72±0,25*	4,50±0,25	3,35±0,26*	3,26±0,23*
Экскреция натрия, мкмоль/сут	298,95±20,41	283,05±26,60	323,96±27,52	267,44±22,65	272,41±25,84
Экскреция калия, мкмоль/сут	170,03±14,59	154,99±16,18	168,67±14,30	144,72±12,37	173,49±22,04
Экскреция креатинина, мг/сут	5,18±0,49	5,54±0,71	4,77±0,43	5,23±0,60	4,56±0,56
Креатинин крови, мг/сут	1,00±0,02	0,98±0,02	0,96±0,02	0,99±0,02	0,98±0,02
СКФ, мкл/мин	2448,49±339,01	2249,11±416,03	2318,01±296,45	1927,06±413,64	1647,59±320,51
Протеинурия, г/сут	0,51±0,05	0,38±0,02*	0,41±0,02	0,31±0,02*	0,33±0,03*
ЛДГ, мкмоль/сут	7,14±0,80	6,51±0,38	6,20±0,33	5,70±0,60	3,60±0,40*
ГГТ, мкмоль/сут	5,53±0,45	4,15±0,35*	5,00±0,45	3,15±0,25*	3,39±0,39*

Примечание: * - изменения в опытной группе статистически значимы по отношению к контролю, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, $p < 0,05$.

3.3.2. Влияние кверцетина и его производных на УЗИ/УЗДГ параметры почек и сосудов почек крыс с ишемической острой почечной недостаточностью

На седьмые сутки после операции после введения водной нагрузки и исследуемых соединений животных всех шести групп наркотизировали и подвергали ультразвуковому исследованию: интактная, контрольная (нелеченные крысы с ОПН) и четыре опытные группы (крысы с ОПН, леченые кверцетином, дигидрокверцетином, рутином и гиперозидом).

При выполнении УЗИ и УЗДГ исследования интактных животных были осуществлены замеры ряда параметров: размеров почек, максимальной систолической скорости артериального потока (МСС), индексов резистентности (ИР, RI) почечной и сегментарных артерий (верхней, средней и нижней), диаметра почечной артерии (таблица 22).

Для контрольных животных с нелеченой ОПН при УЗИ и УЗДГ исследовании было отмечено уменьшение диаметра (на 27%) и МСС ствола почечной артерии (на 18%), увеличение ИР на стволе почечной артерии (на 68%), верхней (на 36%), средней (на 63%) и нижней (на 50%) сегментарных артериях относительно группы интактных животных.

В ходе анализа данных, полученных с помощью УЗИ, было выявлено, что толщина паренхимы почек достоверно увеличивалась у контрольных животных с нелеченой ОПН (на 10%). Исследуемые соединения способствовали ее уменьшению: кверцетин (на 10%), дигидрокверцетин (на 6%), рутин (на 12%) и гиперозид (на 14%) (таблица 22). В тоже время при изучении продольного (длина) и поперечного (ширина) размеров почек достоверные изменения были обнаружены только у группы кверцетина, он способствовал увеличению поперечного размера почек относительно показателей контрольных животных (на 19%).

Таблица 22 – Влияние кверцетина и его производных на УЗИ параметры почек и УЗДГ параметры сосудов почек крыс с ишемической ОПН ($M \pm m$)

Параметры		Интактные	Контроль (ОПН)	ОПН + Кверцетин	ОПН + Дигидро-кверцетин	ОПН + Рутин	ОПН + Гиперозид	
n		7	7	7	7	7	7	
Размеры почки, мм	Толщина паренхимы	21,21± 0,24	23,29± 0,36 *	21,00± 0,37 **	22,00± 0,26 **	20,50± 0,30 **	20,00± 0,33 **	
	Ширина	11,21± 0,43	11,00± 0,44	13,05± 0,47 **	11,50± 0,34	10,00± 0,45	12,10± 0,53	
	Длина	3,14± 0,34	3,50± 0,33	3,30± 0,30	3,10± 0,23	3,00± 0,26	3,00± 0,26	
Ствол почечной артерии	V, см/с	0,73± 0,03	0,60± 0,01 *	0,62± 0,01	0,66± 0,01 **	0,78± 0,02 **	0,71± 0,01 **	
	RI	0,53± 0,06	0,89± 0,02 *	0,76± 0,01 **	0,68± 0,01 **	0,72± 0,01 **	0,75± 0,01 **	
Сегментарные артерии	Нижняя 1/3	V, см/с	0,31± 0,01	0,31± 0,01	0,32± 0,01	0,37± 0,01 **	0,28± 0,01 **	0,31 0,01
		RI	0,50± 0,07	0,80± 0,03 *	0,66± 0,02 **	0,68± 0,03 **	0,65± 0,03 **	0,67± 0,04 **
	Средняя 1/3	V, см/с	0,35± 0,01	0,41± 0,02	0,35± 0,02	0,34± 0,02	0,39± 0,02	0,40± 0,02
		RI	0,53± 0,03	0,81± 0,03 *	0,68± 0,03 **	0,70± 0,04	0,65± 0,04 **	0,72± 0,04
	Верхняя 1/3	V, см/с	0,36± 0,03	0,36± 0,02	0,34± 0,03	0,37± 0,03	0,39± 0,03	0,38± 0,02
		RI	0,55± 0,03	0,75± 0,03 *	0,65± 0,03	0,60± 0,04 **	0,65± 0,03	0,71± 0,03
Диаметр ствола почечной артерии, мм		1,31± 0,03	0,95± 0,04 *	1,22± 0,02 **	1,25± 0,03 **	1,13± 0,03 **	1,30± 0,03 **	

Примечание: V – максимальная систолическая скорость кровотока; RI – индекс резистентности; * - изменения в контрольной группе животных с нелеченой ОПН статистически значимы по отношению к интактной группе

животных, ** - изменения в опытной группе с леченой ОПН статистически значимы по отношению к контрольной группе животных с нелеченой ОПН, критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони, $p < 0,05$.

В ходе УЗДГ исследования был изучен диаметр ствола почечной артерии, скорость кровотока в нем (МСС) и индекс сопротивления (RI), увеличение которого характеризует воспалительные и склеротические процессы, способствующие ухудшению функций почек.

Снижение скорости кровотока в стволе почечной артерии относительно интактных животных произошло у контрольной группы животных (на 18%), тогда как исследуемые соединения способствовали ее увеличению у животных опытных групп: дигидрокверцетин (на 10%), рутин (на 30%), гиперозид (на 18%). Индекс резистивности значительно возрастал у контрольной группы крыс (на 68%) относительно значений интактной группы животных, у опытных групп животных он уменьшался относительно нелеченого контроля: кверцетин (на 15%), дигидрокверцетин (на 24%), рутин (на 19%) и гиперозид (на 16%). Диаметр ствола почечной артерии уменьшался у контрольной группы животных (на 27%) относительно интактных животных, в то время как у всех животных опытных групп он увеличивался относительно контрольных значений: кверцетин (на 28%), дигидрокверцетин (на 32%), рутин (на 19%) и гиперозид (на 37%).

В тоже время в нижней сегментарной артерии дигидрокверцетин способствовал увеличению скорости кровотока (на 19%), рутин – ее уменьшению (на 10%) относительно показателей контроля. Индекс резистивности возрастал у контрольной группы животных относительно показателей интактной группы (на 60%), исследуемые соединения снижали индекс резистивности: кверцетин (на 17%), дигидрокверцетин (на 15%), рутин (на 19%) и гиперозид (на 16%) относительно контрольных значений.

В средней сегментарной артерии у контрольной группы животных также возрастал индекс резистивности (на 53%), у опытных групп данный показатель снижался: при лечении кверцетином (на 15%) и рутином (на 20%)

относительно нелеченого контроля.

Параллельно в верхней сегментарной артерии индекс резистивности увеличивался у контрольной группы животных (на 36%), у опытных групп уменьшался только при лечении дигидрокверцетином (на 20%) относительно контрольной группы.

Следовательно, результаты УЗИ и УЗДГ исследований, полученные на седьмые сутки эксперимента, подтверждают высокую эффективность монотерапии гиперозидом и дигидрокверцетином. Об этом свидетельствуют следующие изменения: рост диаметра почечной артерии, возрастание скорости кровотока на почечной артерии, снижение индекса резистентности на почечной артерии и ее ветвях. Монотерапия кверцетином и монотерапия рутином уступают по эффективности первым двум соединениям: кверцетин – не оказывает влияния на скорость кровотока, рутин – снижает скорость кровотока в нижней сегментарной артерии.

3.3.3. Влияние кверцетина и его производных на морфологические параметры почек крыс с ишемической острой почечной недостаточностью

С целью подтверждения полноценной сформированности экспериментальной модели острой почечной недостаточности ишемической этиологии у крыс после операции и эффективности проводимого лечения на третьи сутки опыта были выполнены морфологические исследования полученных препаратов почек интактных животных, контрольных животных с нелеченой ОПН и животных с ОПН, леченых кверцетином, дигидрокверцетином, рутином и гиперозидом.

В ходе морфологических исследований препаратов почек интактной группы крыс было выявлено следующее (рисунок 6). Четко визуализировали корковое и мозговое вещество почек. При этом, в корковом веществе были хорошо видны почечные тельца, извитые почечные канальцы без признаков

патологических изменений. Проксимальные и дистальные почечные каналцы хорошо просматривались.

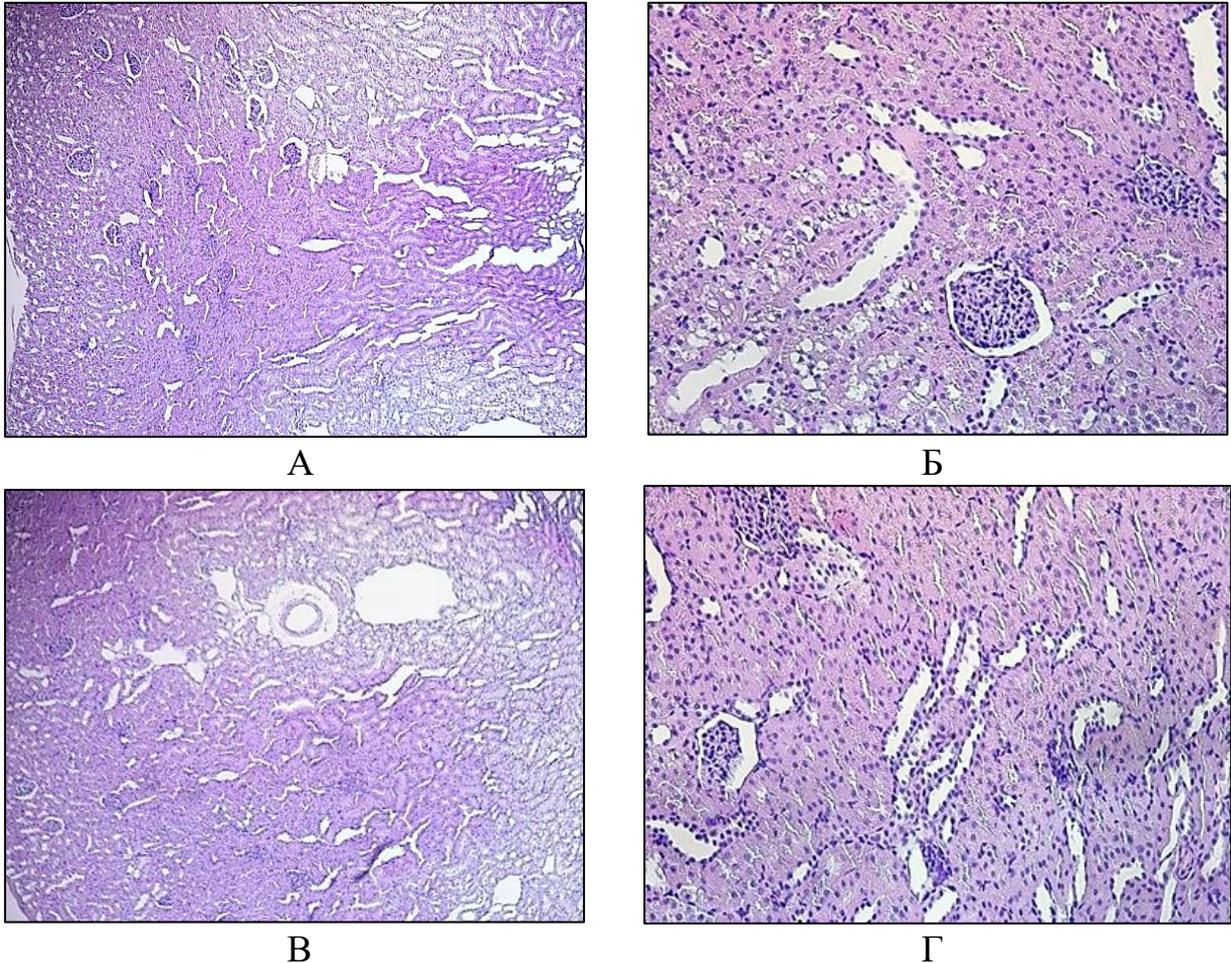


Рисунок 6. Микропрепарат почки интактного животного: участок коркового (А) и мозгового (В) слоя почки, увеличение $\times 10$; почечные клубочки (Б) и каналцы (Г), увеличение $\times 40$. Окраска гематоксилином и эозином

При патогистологическом исследовании препаратов почек контрольной группы крыс были выявлены изменения в сравнении с интактной группой крыс (рисунок 7). Визуализировали картину начальной стадии ОПН. Кровенаполнение коркового и мозгового веществ было снижено. Отмечали умеренный неравномерный отек и незначительную диффузно-очаговую лимфогистиоцитарную инфильтрацию интерстиция. Почечные клубочки были деформированы, диффузно инфильтрованы клетками воспаления. Обнаруживали выраженную белковую зернистую дистрофию эпителия проксимальных почечных канальцев, вакуольную дистрофию и некрозы

отдельных эпителиоцитов; расширение просвета и признаки атрофии эпителия, вакуольную дистрофию и некрозы единичных групп дистальных канальцев; в просветах канальцев - зернистые эозинофильные массы (клеточный дебрис и цилиндры).

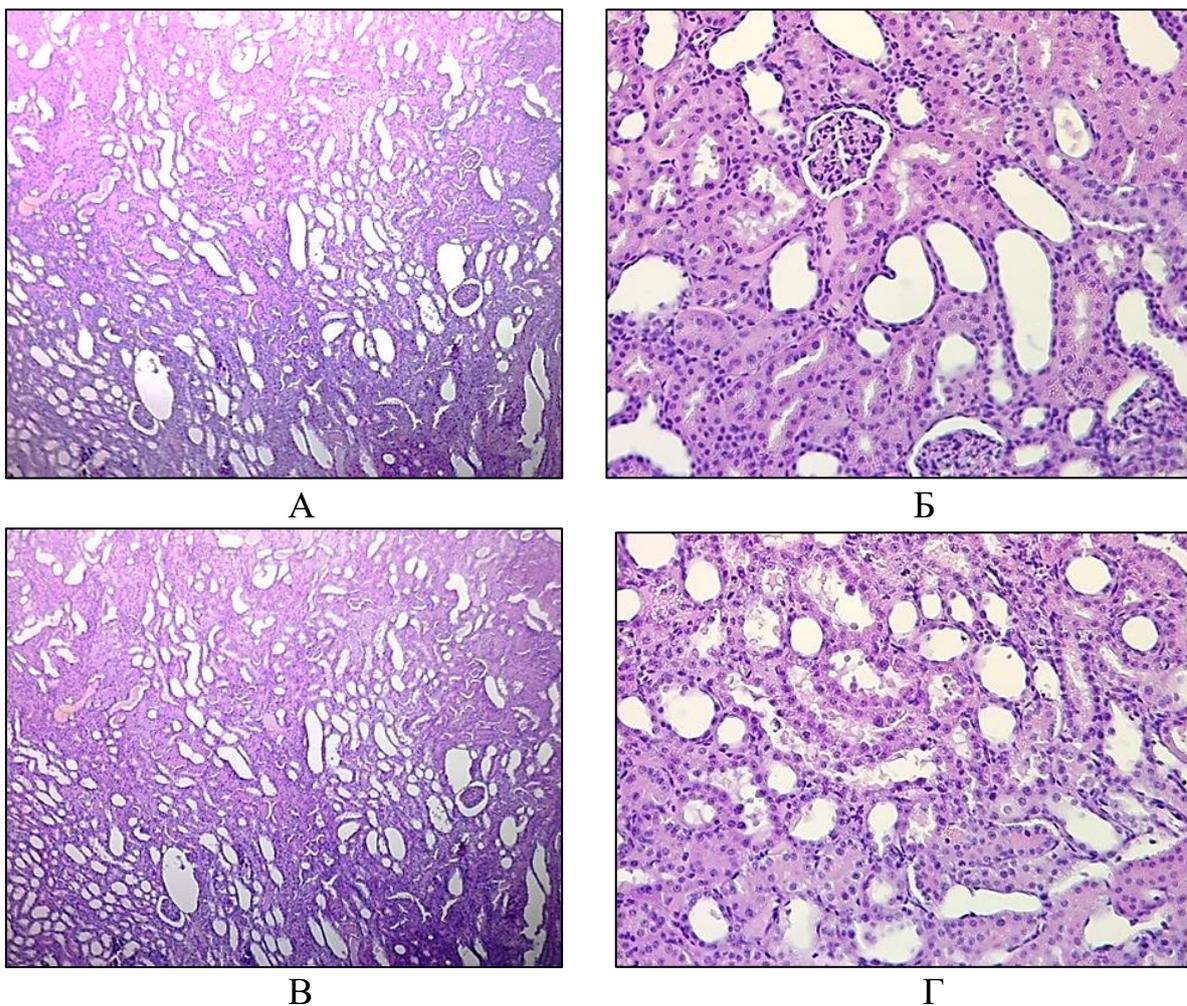


Рисунок 7. Микропрепарат почки контрольного животного с нелеченой ОПН, 3 сут послеоперационного периода: участок коркового (А) и мозгового (В) слоя почки, увеличение $\times 10$; почечные клубочки (Б) и канальцы (Г), увеличение $\times 40$. Окраска гематоксилином и эозином

В тоже время, данные патогистологических исследований препаратов почек группы крыс с ОПН, леченой кверцетином, отличались от показателей контрольных крыс с нелеченой ОПН в лучшую сторону (рисунок 8). Визуализировали картину олигоанурической стадии ОПН. Кровенаполнение коркового слоя было усилено. Отмечали диффузно-очаговую лимфогистиоцитарную инфильтрацию с примесью нейтрофильных

лейкоцитов интерстиция на фоне его умеренного неравномерно отека.

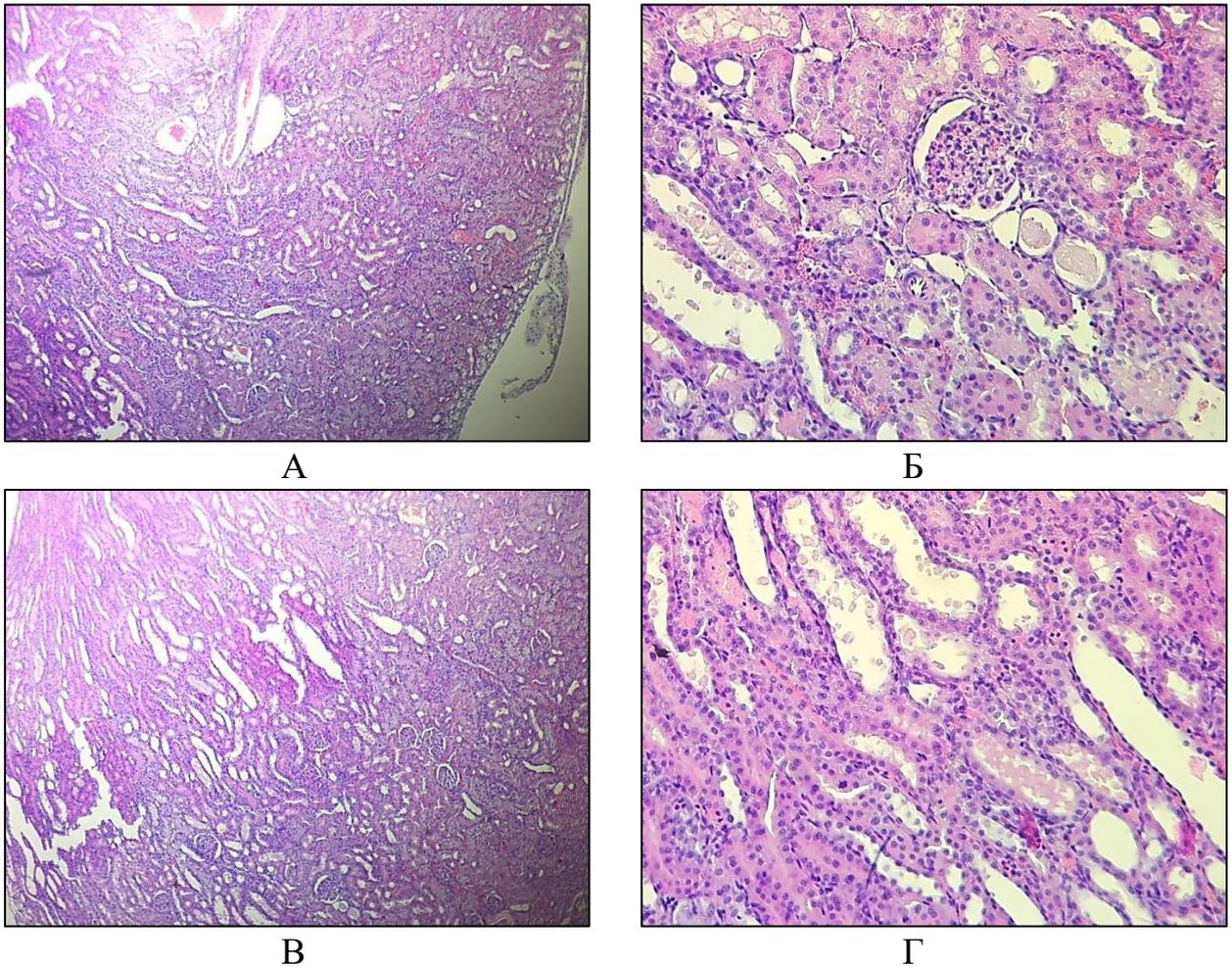


Рисунок 8. Микропрепарат почки опытного животного с ОПН, леченой кверцетином в дозе 5 мг/кг, 3 сут послеоперационного периода: участок коркового (А) и мозгового (В) слоя почки, увеличение $\times 10$; почечные клубочки (Б) и канальцы (Г), увеличение $\times 40$. Окраска гематоксилином и эозином

Почечные клубочки были полнокровны, гиперклеточны за счет умеренной пролиферации и незначительной лимфогистиоцитарной инфильтрации. Отмечали неравномерно выраженную, умеренную белковую зернистую дистрофию эпителия проксимальных почечных канальцев, вакуольную дистрофию отдельных почечных канальцев. Очаги разрывов базальной мембраны проксимальных канальцев – тубулорексис, кровоизлияния. Неравномерное расширение просветов и признаки атрофии эпителия, вакуольную дистрофию и некрозы единичных групп дистальных канальцев. В просветах канальцев – зернистые эозинофильные массы,

цилиндры, спущенные эпителиоциты, выщелоченные эритроциты.

Тем временем, данные патогистологических исследований препаратов почек группы крыс с ОПН, леченой дигидрокверцетином, выгодно отличались от показателей нелеченого контроля и данных опытной группы крыс, получавших кверцетин (рисунок 9).

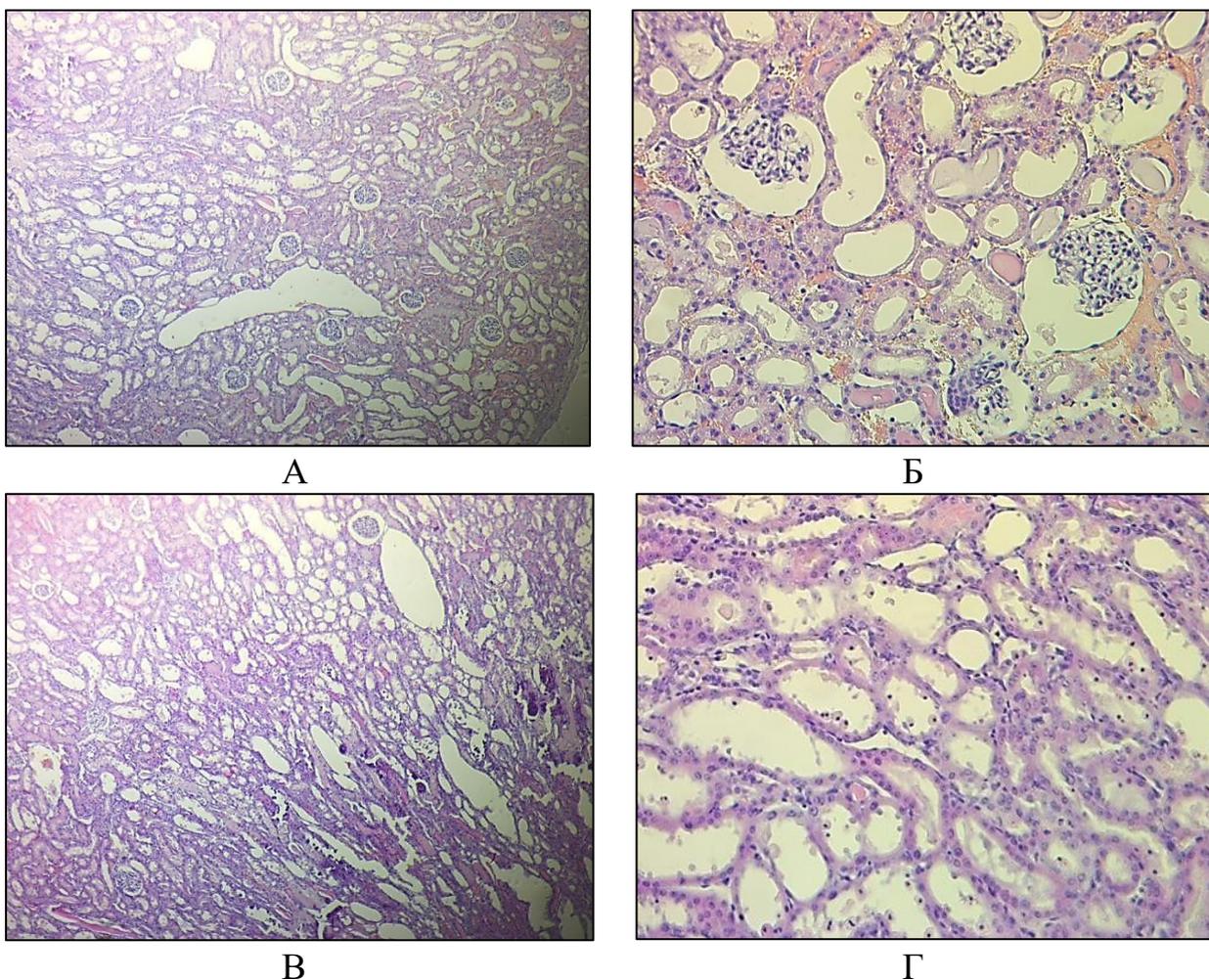


Рисунок 9. Микропрепарат почки опытного животного с ОПН, леченой дигидрокверцетином в дозе 1 мг/кг, 3 сут послеоперационного периода: участок коркового (А) и мозгового (В) слоя почки, увеличение $\times 10$; почечные клубочки (Б) и канальцы (Г), увеличение $\times 40$. Окраска гематоксилином и эозином

Визуализировали стадию разрешения ОПН. Кровенаполнение коркового слоя было усилено. Отмечали диффузно-очаговую лимфогистиоцитарную инфильтрацию с примесью нейтрофильных лейкоцитов интерстиция на фоне его умеренного неравномерно отека. Почечные клубочки были сохранены, капсула клубочка расширена за счет

отека. Неравномерно выраженная, умеренная белковая зернистая дистрофия эпителия проксимальных почечных канальцев сохранялась. Были видны: единичные очаги разрывов базальной мембраны проксимальных канальцев – тубулорексис, кровоизлияния; неравномерное расширение просветов, атрофия и некрозы единичных групп дистальных канальцев. В просветах единичных канальцев обнаруживали зернистые эозинофильные массы (фокусы тиреоидизации), спущенные эпителиоциты, единичные выщелоченные эритроциты.

Между тем, результаты патогистологических исследований препаратов почек группы крыс с ОПН, леченой рутином, отличались от показателей контрольных животных с нелеченой ОПН в положительную сторону (рисунок 10). Визуализировали картину олигоанурической стадии ОПН. Кровенаполнение коркового и мозгового веществ было удовлетворительное. Отмечали умеренный диффузный отек и умеренную диффузно-очаговую лимфогистиоцитарную инфильтрацию интерстиция; единичные очаги деформации и гиперклеточность клубочков за счет умеренной пролиферации; в единичных областях – облитерацию капиллярных петель - склероз. Полости капсул клубочков были резко расширены. Обнаруживали очаги белковой зернистой дистрофии эпителия проксимальных почечных канальцев, вакуольную дистрофию и некрозы эпителиоцитов отдельных групп проксимальных почечных канальцев, а также расширение просвета и атрофию эпителия дистальных канальцев, некрозы единичных групп клеток, в просветах единичных канальцев – цилиндры.

Одновременно, данные патогистологических исследований препаратов почек группы крыс с ОПН, леченой гиперозидом, были лучше показателей нелеченого контроля и групп крыс, получавших кверцетин и рутин (рисунок 11). Визуализировали разрешающую стадию ОПН. Кровенаполнение коркового слоя было усилено. Отмечали диффузно-очаговую лимфогистиоцитарную инфильтрацию с примесью нейтрофильных лейкоцитов интерстиция на фоне его умеренного неравномерно отека.

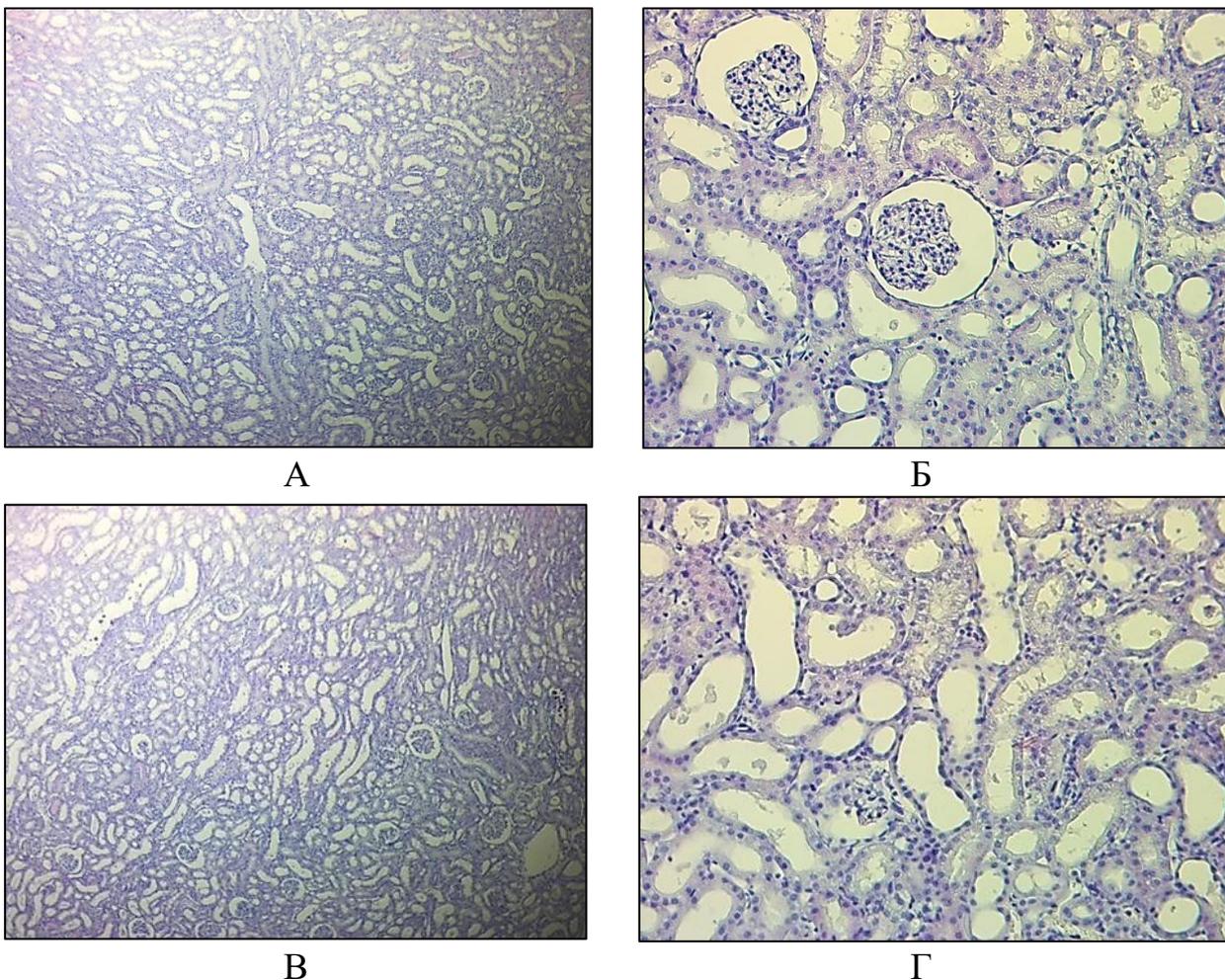


Рисунок 10. Микропрепарат почки опытного животного с ОПН, леченой рутином в дозе 5 мг/кг, 3 сут послеоперационного периода: участок коркового (А) и мозгового (В) слоя почки, увеличение $\times 10$; почечные клубочки (Б) и каналцы (Г), увеличение $\times 40$. Окраска гематоксилином и эозином

Почечные клубочки были полнокровны, гиперклеточны за счет умеренной пролиферации и незначительной лимфогистиоцитарной инфильтрации. Обнаруживали неравномерно выраженную, умеренную белковую зернистую дистрофию эпителия проксимальных почечных канальцев, единичные фокусы дистрофии почечных канальцев; очаги разрывов базальной мембраны проксимальных канальцев – тубулорексис, кровоизлияния. Также отмечали неравномерное расширение просветов дистальных канальцев и атрофию их эпителия; в просветах канальцев – зернистые эозинофильные массы, цилиндры, слущенные эпителиоциты, выщелоченные эритроциты.

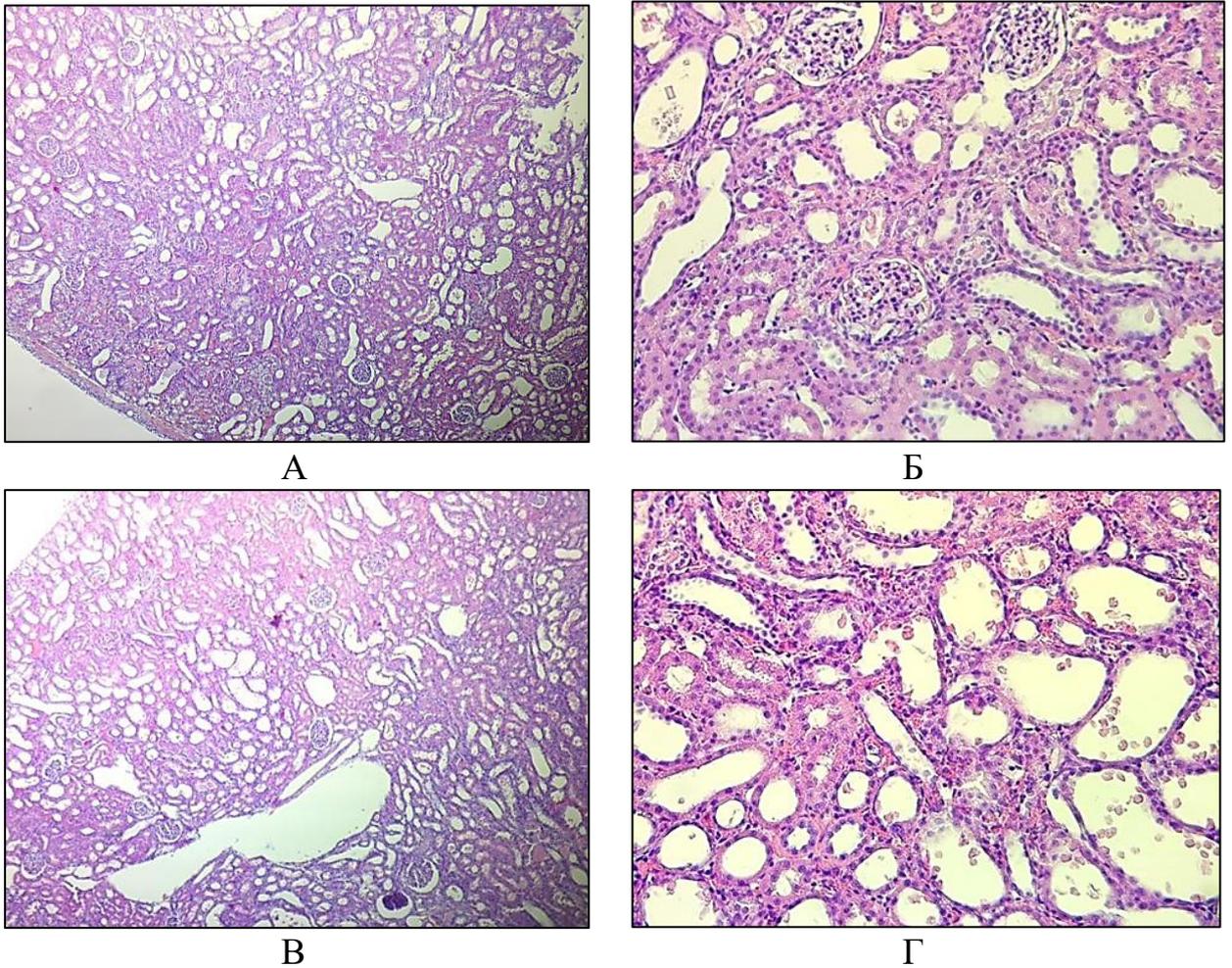


Рисунок 11. Микропрепарат почки опытного животного с ОПН, леченой гиперозидом в дозе 1 мг/кг, 3 сут послеоперационного периода: участок коркового (А) и мозгового (В) слоя почки, увеличение $\times 10$; почечные клубочки (Б) и каналцы (Г), увеличение $\times 40$. Окраска гематоксилином и эозином

По результатам оценки морфологических параметров препаратов почек крыс доминирующими лечебными схемами оказались монотерапия гиперозидом и монотерапия дигидрокверцетином, так как была видна картина разрешающей стадии ОПН. Эффективность двух других схем лечения была значительно ниже, потому что была видна картина олигоанурической стадии ОПН. Полученные данные согласуются с результатами биохимических и ультразвуковых исследований (глава 3, параграфы 3.3.1. и 3.3.2.)

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одним из актуальных вопросов фармакологии и нефрологии является поиск новых высокоэффективных лекарственных средств для лечения почечной патологии и изучения их механизма действия на экскреторную функцию почек. В настоящее время в арсенале врачей имеется огромное количество лекарственных препаратов, однако эффективность фармакотерапии остается достаточно низкой. В связи с этим поиск новых диуретических средств, обладающих нефропротекторными свойствами, является актуальной задачей.

Наше внимание привлекли биологически активные соединения растительного происхождения класса флавоноидов, обладающие значительным спектром фармакологической активности. Они широко распространены в растительном мире. Обнаружены ангиопротекторные, антиоксидантные, вентонизирующие, гепатопротекторные, гипотензивные свойства флавоноидов. Отдельные работы свидетельствуют о возможности их диуретического действия. Однако многие аспекты их влияния на экскреторную функцию почек не изучены. Поэтому предпринятое исследование расширило наше представление о почечном эффекте хорошо известных соединений – кверцетина, дигидрокверцетина, рутина и гиперозида.

Были определены дозы, дозозависимые эффекты исследуемых веществ, временные интервалы действия, сравнительная эффективность соединений при внутрижелудочном пути введения препаратов. В 4-х часовых опытах с водным диурезом оказалось, что кверцетин в дозе 1 мг/кг не влиял на экскреторную функцию почек. Препарат в дозе 5 мг/кг увеличивал почечную экскрецию воды (на 21%) и натрия (на 38%), этот эффект сохранялся и в дозе 10 мг/кг.

В суточных экспериментах кверцетин отчетливо стимулировал диурез (на 15%) и натрийурез (на 31%) только в дозе 10 мг/кг. Увеличение дозы препарата с 5 мг/кг до 10 мг/кг не дало прироста экскреции, то есть отсутствует дозозависимый эффект. С другой стороны, количественный анализ 4-х часовых и суточных величин показывает одинаковые результаты, что говорит о том, что кверцетин обладает коротким 4-х часовым действием. Доза 5 мг/кг для кверцетина оказалась оптимальной.

Дигидрокверцетин в дозе 5 мг/кг обладает большей фармакологической активностью, и действуют как первые 4 ч, так и в последующее суточное время с нарастанием эффекта. Так препарат увеличивал диурез за 4 ч на 42%, а за сутки на 63%, натрийурез соответственно на 61% и 88%, калийурез на 43% и 46%. При этом в суточных экспериментах отмечено резкое возрастание экскреции с мочой креатинина (на 64%). Увеличение дозы дигидрокверцетина до 10 мг/кг вызывало непостоянный эффект и не приводило к возрастанию экскреторной реакции почек. Важно отметить, что препарат начинал действовать и под влиянием минимальной дозы 1 мг/кг, диурез, натрийурез и креатининурия в суточных опытах увеличивались соответственно на 36%, 27% и 47%. Данная доза была определена как оптимальная в плане стимуляции почечной экскреции воды, электролитов и креатинина.

Рутин при аналогичных условиях увеличивал диурез и натрийурез за 4 ч эксперимента только в дозе 5 мг/кг соответственно на 25% и 30%. Препарат не влиял на экскреторную функцию почек как в минимальной дозе 1 мг/кг, так и в максимальной 10 мг/кг. В суточных экспериментах отмечался выраженный прирост натрийуреза по сравнению с 4-х часовым наблюдением от дозы 5 мг/кг на 65%, возрастал также калийурез (на 28%). Увеличение дозы до 10 мг/кг приводило только к возрастанию калийуреза (на 81%). Препарат не влиял на выделительную функцию почек в дозе 1 мг/кг. Можно заключить, что рутин действует на экскрецию воды только в первые часы наблюдения, салурез развивается в последующие часы в течение суток. Доза 5 мг/кг для рутина была избрана оптимальной.

Гиперозид показал более выраженную эффективность в плане влияния на деятельность почек. Даже в дозе 1 мг/кг он вызывал существенное увеличение диуреза (на 57%) креатининуриза (на 51%) в течение первых часов наблюдения. Характерно, что при увеличении дозы до 5 мг/кг массы тела эффект исчезал, а в дозе 10 мг/кг возникал антидиурез и антинатрийурез. Суточные показатели повторяют результаты 4-х часового наблюдения. Препарат стимулировал экскрецию натрия (на 41%) и креатинина (на 47%) в минимальной дозе 1 мг/кг, эффект сохранялся и в дозе 5 мг/кг, при этом возрастала экскреция воды (на 80%), натрия (на 51%), калия (на 96%) и креатинина (на 50%). В большей дозе (10 мг/кг) гиперозид вызывал антинатрийурез. Оптимальной дозой гиперозида для дальнейшего исследования является доза 1 мг/кг.

Таким образом, исследуемые соединения, относящиеся к одному классу флавоноидов, обладают неодинаковым действием на экскреторную функцию почек. Все препараты обладают диуретическим действием. Эффект определяется дозой препарата, химическим строением. Оптимальная доза для дигидрокверцетина и гиперозида является 1 мг/кг при энтеральном поступлении веществ, а для кверцетина и рутина 5 мг/кг. Кверцетин обладает коротким 4-х часовым эффектом, дигидрокверцетин, рутин и гиперозид действуют и в течение суток.

Исследуемые вещества в оптимальных диуретических дозах были взяты для анализа механизма действия на уровне нефрона. В острых экспериментах предстояло оценить их влияние на работу клубочкового фильтра (по клиренсу креатинина), а также на канальцевый транспорт натрия (по экскретируемой фракции натрия) и на реабсорбцию воды (по концентрационному индексу креатинина). В острых опытах препараты вводили внутримышечно и собирали четыре 30-ти минутные пробы мочи.

Оказалось, что кверцетин в оптимальной дозе 5 мг/кг стимулировал диурез (на 26%), натрийурез (на 50%) уже в первые 30 мин наблюдения. Возрастание клиренса креатинина (на 35%) свидетельствует об увеличении

клубочковой фильтрации. Резко возрастал натрийурез (на 63%) за счет угнетения канальцевого транспорта натрия (на 53%) и через 60 мин наблюдения. Так как натрийурез был увеличен и через 90 мин (на 35%), можно полагать, что преимущественно путем угнетения реабсорбции натрия в канальцах. Следовательно, кверцетин первично стимулирует клубочковую фильтрацию и во все периоды наблюдения (30, 60 и 90 мин) существенно угнетает канальцевый транспорт натрия.

Основываясь на указанных критериях механизма экскреции воды, натрия и креатинина, можно заключить, что дигидрокверцетин в дозе 1 мг/кг в острых экспериментах, стимулирует диурез (на 132%) за счет увеличения клубочковой фильтрации в течение 30 и 60 мин (соответственно на 15% и 56%). Резко усиливается натрийурез во все соответствующие периоды наблюдения (на 217%, 136% и 71%) в результате угнетения канальцевой реабсорбции за 60 мин и 90 мин (соответственно на 33% и 53%). Таким образом, дигидрокверцетин в минимальной дозе 1 мг/кг обладает выраженным диуретическим и натрийуретическим действием как за счет увеличения клубочковой фильтрации, так и за счет угнетения канальцевой реабсорбции.

Рутин в дозе 5 мг/кг стимулировал диурез в меньшей степени во все три периода наблюдения (на 56%, 73% и 59%), слабее увеличивал натрийурез (на 73%, 50% и 39%). В механизмах этих эффектов преобладает ослабление реабсорбции воды в почечных канальцах (концентрационный индекс креатинина снижался соответственно на 24%, 18% и 21%). Препарат не влиял на клиренс креатинина, то есть на клубочковую фильтрацию. Таким образом, рутин стимулирует диурез и натрийурез в основном за счет угнетения транспорта натрия и воды в нефронах без изменения клубочковой фильтрации.

Гиперозид в дозе 1 мг/кг значительно стимулировал диурез по периодам (на 92%, 97% и 65%) в значительной степени за счет возрастания клубочковой фильтрации (на 114%, 94% и 60%). Резко увеличивался натрийурез по периодам наблюдения (на 182%, 150% и 112%) за счет четко выраженного угнетения транспорта натрия через 30 и 60 мин (на 31%).

Следовательно, острые опыты с анализом механизма влияния препаратов на клубочковую фильтрацию и канальцевую реабсорбцию показали, что все изученные препараты стимулируют экскреторную функцию почек, реакция развивается в первые 30-90 мин. Наибольшую активность проявляет дигидрокверцетин и гиперозид (доза 1 мг/кг), слабее действуют кверцетин и рутин (доза 5 мг/кг). Дигидрокверцетин и гиперозид не только стимулируют клубочковую фильтрацию, но и угнетают канальцевую реабсорбцию. Кверцетин и рутин обладают выраженным канальцевым эффектом. Можно полагать, что выраженный диурез и натрийурез лежит в основе нефропротекторного действия, особенно в тех случаях, когда препараты одновременно угнетают канальцевый транспорт натрия и увеличивают клубочковую фильтрацию, то есть нормализуют кровообращение.

Характерно, что дигидрокверцетин и рутин стимулируют функцию почек эквивалентно фуросемиду в пороговой дозе 1 мг/кг. Все четыре средства флавоноидной природы были взяты для оценки нефропротекторного действия при постишемической почечной недостаточности.

Вопрос о применении диуретиков при острой почечной недостаточности окончательно не решен. Речь идет о выборе препаратов, соответствующих доз, времени введения веществ, химической структуре соединений, механизме их действия и других параметров. В литературе есть указания на то, что диуретики при острой почечной недостаточности могут увеличить тяжесть патологии [25]. Они могут быть неэффективными. С другой стороны, описано, и положительное влияние мочегонных средств на тяжесть нефропатии [23]. В этом плане заслуживает внимание вопрос об эффективности растительных препаратов с диуретической активностью. К такой группе относятся соединения флавоноидной структуры. Отдельные работы свидетельствуют о положительном воздействии флавоноидов на течение острой почечной недостаточности [14, 25, 40, 118].

На модели ишемической почечной недостаточности было показано, что

ежедневное введение крысам (7 дней) соединений в тех же дозах вызывало значительные увеличение диуреза по сравнению с контролем в первые сутки наблюдения: кверцетин (на 31%), дигидрокверцетин (на 25%), рутин (на 70%), гиперозид (на 96%). Рутин и гиперозид стимулировали натрийурез соответственно на 51% и 82% и калийурез на 45% и 47%. Все соединения не влияли на экскрецию креатинина, что свидетельствует о преимущественном канальцевом эффекте препаратов. Наиболее выраженный эффект на экскреторную функцию почек препараты оказывали на вторые сутки наблюдения. Резко увеличивался салурез: экскреция натрия по препаратам: кверцетин – на 158%, дигидрокверцетин – на 91%, рутин – на 76%, гиперозид – на 90%. Отличался и выраженный калийурез по соединениям: кверцетин – на 90%, дигидрокверцетин – на 82%, рутин – на 55%, гиперозид – на 93%. Все препараты увеличивали и диурез соответственно: кверцетин – на 80%, дигидрокверцетин – на 37%, рутин – на 62%, гиперозид – на 51%. Характерно и возрастание экскреции креатинина по препаратам соответственно на 54%, 90%, 40%, 87%. Эффект соединений на экскреторную функцию ишемизированной почки сохранялся и на третьи, четвертые сутки. На пятые сутки действие препаратов уменьшалось. Диурез увеличивал только дигидрокверцетин (на 49%). Натрийуретическая реакция сохранялась (соответственно на 39%, 50%, 44% и 56%), но она была ослаблена, экскрецию креатинина увеличивал только дигидрокверцетин (на 55%). На шестые сутки экскреторная функция почек опытных групп не отличается от показателей контрольных животных. В заключительный 7 день наблюдения препараты кверцетин, рутин и гиперозид вызывали антидиурез.

Следовательно, фармакотерапия веществами из класса флавоноидов стимулирует экскреторную функцию почек при постишемической острой почечной недостаточности, улучшает выделение из организма воды, электролитов, креатинина, ослабляет признаки острой нефропатии. Информативность этих опытов была расширена анализом биохимических показателей крови и мочи на третьи, пятые и седьмые сутки. Это маркеры

острой почечной недостаточности: креатинин плазмы крови, протеинурия, ЛДГ, ГГТ. Рассчитывался и клиренс креатинина как показатель клубочковой фильтрации. Так на третьи сутки резко возрастал клиренс креатинина (клубочковая фильтрация) соответственно по препаратам на 141%, 242%, 200% и 222%, уровень креатинина в плазме крови снижался только под действием дигидрокверцетина в незначительной степени (на 6%). Протеинурия падала под влиянием дигидрокверцетина (на 40%), рутина (на 35%), гиперозида (на 29%). Выделение ЛДГ снижалось по препаратам: дигидрокверцетин – на 21%, рутин – 41%, гиперозид – 37%, а ГГТ только под влиянием кверцетина (на 35%). Все эти показатели свидетельствуют об ослаблении тяжести острой почечной недостаточности.

На пятые сутки тенденция ослабления признаков нефропатии под действием препаратов сохранялась. Клиренс креатинина увеличивался только под действием дигидрокверцетина (на 154%), а креатинин плазмы падал под влиянием кверцетина и гиперозида (на 7%), дигидрокверцетина (на 9%). Протеинурию ослабляли все исследуемые вещества по сравнению с контролем соответственно (на 35%, 27%, 46% и 40%). Экскрецию фермента ЛДГ снижали рутин и гиперозид (на 25% и 42%), а ГГТ – кверцетин, рутин и гиперозид (на 31%, 35% и 28%).

Положительная динамика биохимических показателей сохранилась и на седьмые сутки экспериментального периода, однако уменьшилось их количество и выраженность. Креатинин плазмы крови и клиренс креатинина не отличались от контроля. Снижалась протеинурия под влиянием кверцетина, рутина и гиперозида соответственно на 25%, 40%, 35%, почечная экскреция ЛДГ – только под влиянием гиперозида, а ГГТ – под воздействием кверцетина, рутина и гиперозида (на 24%, 41% и 38%). Нивелирование разницы между биохимическими показателями опытных и контрольных животных на седьмой день наблюдения свидетельствует о выравнивании показателей леченых животных и нелеченых (за вычетом погибших крыс в контрольной группе). Таким образом, все исследуемые препараты существенно стимулируют

клубочковую фильтрацию. Этот эффект ослабляется на пятые сутки и сохраняется только под влиянием дигидрокверцетина. На седьмые сутки все препараты не влияют на клубочковую фильтрацию. Все исследуемые соединения ослабляют протеинурию на третьи, пятые и седьмые сутки наблюдения. Экскреция ЛДГ и ГГТ, свидетельствующая о степени сохранности нефроцитов, изменялась под влиянием препаратов неоднозначно. Наиболее стойко уменьшал выделение ЛДГ с мочой гиперозид, слабее действовали другие препараты. Рутин влиял на третьи и на пятые сутки, дигидрокверцетин только на третьи сутки, кверцетин не влиял на экскрецию фермента. Экскрецию ГГТ стабильно уменьшал кверцетин, слабее влияли рутин и гиперозид (два периода), совсем не влиял на выделение фермента дигидрокверцетин.

Сравнительная эффективность исследуемых соединений могла быть оценена при изучении микроциркуляторного русла. Для этого предпринято ультразвуковое исследование параметров сосудов почек на седьмые сутки постишемической почечной недостаточности по сравнению с интактными животными и крысами, получавшими препараты. Было установлено существенное нарушение кровообращения в почках не получавших препараты животных: уменьшение диаметра ствола почечной артерии (на 27%), снижение максимальной систолической скорости артериального потока (МСС, на 18%), повышение индекса резистентности (ИР) на уровне почечной артерии (на 68%), верхнем, среднем, и нижнем сегментах (соответственно на 36%, 63% и 50%). Увеличилась толщина почечной паренхимы на 10%. Ежедневное введение препаратов, в течение семи дней привело к увеличению МСС под действием дигидрокверцетина, рутина и гиперозида (соответственно на 10%, 30% и 18%), к снижению ИР под действием кверцетина, дигидрокверцетина, рутина и гиперозида (соответственно на 15%, 24%, 19% и 16%), к увеличению диаметра ствола почечной артерии под влиянием кверцетина, дигидрокверцетина, рутина и гиперозида (соответственно на 28%, 32%, 19% и 37%). В нижней сегментарной артерии также выявлены

изменения. Дигидрокверцетин способствовал увеличению скорости кровотока в ней (на 19%), ИР уменьшали все препараты (соответственно на 17%, 15%, 19% и 16%). В средней сегментарной артерии зафиксировано уменьшение ИР под действием кверцетина (на 15%) и рутина (на 20%) по сравнению с контролем. В нижней сегментарной артерии падал ИР только под влиянием дигидрокверцетина (на 20%). Характерно уменьшение толщины паренхимы почек в опытной группе по препаратам соответственно на 10%, 6%, 12% и 14%. Таким образом, ультразвуковое исследование (УЗИ) методом ультразвуковой доплерографии со спектральным анализом (УЗДГ) на седьмые сутки постишемического периода показало, что гиперозид и дигидрокверцетин доминируют по эффективности положительного влияния на почечное кровообращение. Они увеличивают диаметр почечной артерии, скорость кровотока в ней, уменьшают индекс резистивности. Кверцетин и рутин действуют слабее, первый не влияет на скорость кровотока, второй даже снижает кровоток в нижней сегментарной артерии.

Морфологические исследования почек с острой постишемической почечной недостаточностью, проведенные на третий день эксперимента, подтвердили результаты предыдущих опытов с нефропротекторным действием исследуемых препаратов. Анализ морфологической картины, проведенный специалистами, показал, что препараты к моменту исследования увеличивают кровенаполнение коркового слоя почек, полнокровие и сохранность почечных клубочков. Это свидетельствует об относительной стабилизации кровообращения в почках по сравнению с контрольными животными, которым препараты не вводили. Обнаруживается умеренно выраженная белковая зернистая дистрофия почечных канальцев. Характерно расширение просвета дистальных канальцев, видны одиночные разрывы базальной мембраны и некрозы единичных групп клеток. Проводя сравнительную оценку эффективности препаратов по гистологическим критериям можно сделать заключение о более выраженном нефропротекторном действии гиперозида и дигидрокверцетина по сравнению

с кверцетином и рутином. Это проявляется не только в нормализации кровообращения, но и в большей сохранности нефроцитов. Обнаруживается разрешающая фаза острой почечной недостаточности.

Таким образом, кверцетин, дигидрокверцетин, рутин и гиперозид обладают диуретическим действием в опытах на крысах при физиологических условиях. Наибольшей диуретической активностью обладают дигидрокверцетин и гиперозид, повышающие диурез и натрийурез в минимальной дозе 1 мг/кг на протяжении 24 ч. Рутин также оказывает суточный эффект, но в большей дозе 5 мг/кг. Кверцетин в дозе 5 мг/кг стимулирует экскреторную функцию почек в первые 4 ч наблюдения. Следовательно, более перспективными соединениями для использования в терапии почечной недостаточности являются дигидрокверцетин и гиперозид, обладающие суточным диурезом при введении минимальной дозы. Специально проведенные опыты по анализу механизма действия соединений в области нефрона показали, что эффект развивается в первые 30-90 мин после парентерального введения препаратов. Дигидрокверцетин и гиперозид не только стимулируют клубочковую фильтрацию, но угнетают канальцевую реабсорбцию в минимальной дозе 1 мг/кг, а кверцетин и рутин только блокируют транспорт натрия в канальцах в дозе 5 мг/кг, не изменяя клубочковую фильтрацию.

Проведенные опыты по изучению эффективности фармакотерапии при экспериментальной постишемической почечной недостаточности, показали, что все исследуемые препараты стимулируют экскреторную функцию почек при острой почечной недостаточности, улучшают выведение из организма воды, электролитов, креатинина, ослабляют признаки острой олигоанурической фазы нефропатии, что делает препараты перспективными для дальнейшего изучения. Это подтвердили и биохимические показатели крови и мочи, которые регистрировали на 3, 5, 7 сутки почечной недостаточности. Все препараты ослабляли протеинурию в указанные сутки наблюдения. Экскрецию ЛДГ наиболее стойко уменьшал гиперозид, а ГГТ -

кверцетин. Все препараты стимулировали клиренс креатинина в самый опасный период (третий день). В дальнейшем эффект ослаблялся. Угнетение экскреции ферментов свидетельствует о положительном влиянии препаратов на сохранность нефроцитов.

Изучение клиренса креатинина (показатель клубочковой фильтрации) не дает полного представления о характере почечного кровообращения. Ультразвуковые исследования, ультразвуковая доплерография, дали возможность более углубленной оценки гемодинамики почек как при нелеченой патологии, так и при фармакотерапии указанной патологии. Выраженный положительный эффект оказывает дигидрокверцетин и гиперозид, они нормализуют кровообращение как в больших, так и в мелких сосудах. Кверцетин и рутин действуют слабее. Морфологические исследования подтвердили результаты, полученные ранее, о нефропротекторном действии препаратов. Они показали признаки относительной нормализации кровообращения и сохранности почечных структур. Гистопатологические данные свидетельствуют о более выраженном воздействии дигидрокверцетина и гиперозида по сравнению с кверцетином и рутином. Хорошо видны расширенные почечные канальцы, заполненные ультрафильтратом. В целом механизм нефропротекторного действия изучаемых препаратов можно представить, как комплексное воздействие на клубочки, сосуды, канальцы. Наиболее эффективными оказались дигидрокверцетин и гиперозид. Они увеличивают клубочковую фильтрацию, нормализуют почечное кровообращение, кислородное снабжение нефроцитов, их сохранность при ишемической травме. С другой стороны, блокируя транспорт натрия и вторично жидкости в канальцах, препараты препятствуют коллапсированию (спадению) стенок, взаимному сдавлению и некрозу апикальных структур нефроцитов [23]. За счет сохранности клубочковой фильтрации, хорошей проходимости и нормализации почечных канальцев быстрее восстанавливается функция нефронов. Это и лежит в основе нефропротекторного действия исследуемых флавоноидов.

ВЫВОДЫ

1. Кверцетин в оптимальной дозе 5 мг/кг при энтеральном введении стимулирует почечную экскрецию воды и натрия в первые часы наблюдения. Дигидрокверцетин в дозе 1 мг/кг и 5 мг/кг вызывает дозозависимое увеличение выделения воды, натрия, калия и креатинина в течение суток. Рутин в дозе 5 мг/кг стимулирует выведение воды и натрия с нарастанием экскреции электролитов в течение суток. Гиперозид стимулирует суточную экскрецию воды, натрия, калия и креатинина в дозах 1 мг/кг и 5 мг/кг.

2. Изучение механизма диуретического действия препаратов на уровне функционирования нефрона в острых экспериментах показало, что кверцетин при внутримышечном введении в дозе 5 мг/кг стимулирует клубочковую фильтрацию в первые 30 мин, на протяжении всего эксперимента преобладает угнетение канальцевого транспорта натрия. Дигидрокверцетин в дозе 1 мг/кг обладает как клубочковым эффектом в первые 60 мин, так и канальцевым эффектом в последние 60 мин наблюдения. В механизме диуретического действия рутина, введенного в дозе 5 мг/кг внутримышечно, преобладает блокада транспорта натрия и воды в почечных канальцах. Гиперозид в дозе 1 мг/кг увеличивает диурез одновременно, как за счет увеличения клубочковой фильтрации в течение 90 мин, так и за счет угнетения канальцевой реабсорбции натрия в первые 60 мин наблюдения.

3. На модели ишемической острой почечной недостаточности было показано, что ежедневное введение кверцетина, дигидрокверцетина, рутина и гиперозида в течение 7 дней в оптимальных дозах вызывает значительное увеличение диуреза, натрийуреза, калийуреза, креатининуриза в первые 5 дней постишемического периода. Максимальный эффект проявляется на 2-4 сутки. Возрастание почечной экскреторной функции ослабляет признаки олигоанурической стадии острой почечной недостаточности.

4. Анализ биохимических показателей крови и мочи (маркеров почечной недостаточности), проведенный на 3, 5 и 7 сут постишемического периода показывает стойкое уменьшение протеинурии под действием всех изучаемых соединений во все периоды наблюдения. Клиренс креатинина увеличивается под действием препаратов в основном на 3 сут наблюдения. Экскреция лактатдегидрогеназы и гаммаглутамилтрансферазы снижается под действием отдельных соединений в отдельные дни наблюдения.

5. Ультразвуковое исследование с доплерографией со спектральным анализом почечного кровообращения, проведенные на 7 сут постишемического периода, показывают выраженное нормализующее действие дигидрокверцетина и гиперозида на параметры сосудов и кровообращения. Положительный эффект кверцетина и рутина выражен слабее.

6. Патогистологическое исследование, проведенное на 3 сут постишемической ОПН, показывает признаки восстановления клубочково-канальцевого аппарата почек под действием кверцетина и его производных. Визуализируется картина начальной стадии ОПН у нелеченых животных контрольной группы, стадии разрешения – у животных, леченых дигидрокверцетином и гиперозидом, стадии разгара – у животных, леченых кверцетином и рутином.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется продолжить выделение и поиск соединений с диуретической и нефропротекторной активностью среди производных кверцетина.

2. Рекомендуется детально исследовать в расширенных доклинических исследованиях выявленные в экспериментах на крысах нефропротекторные свойства кверцетина, дигидрокверцетина, рутина и гиперозида при постишемической ОПН.

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфат

БАС – биологически активные соединения

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИЮПАК - международный союз теоретической и прикладной химии

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ОПП – острое повреждение почек

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

ПАВ – поверхностно активные вещества

РНК – рибонуклеиновая кислота

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ССС – сердечно-сосудистая система

УЗИ – ультразвуковое исследование

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

УФ – ультрафиолетовый

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

ЦОГ – циклооксигеназа

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ФДЭ – фосфодиэстераза

ЭФП – экскреторная функция почек

pH – кислотность-щелочность водных сред организма

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации, Острое повреждение почек (ОПП) [Электронный ресурс]. Доступна по: https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf. (дата обращения: 14.09.2023).
2. Абсалудинова, М.Р. Перспективы использования растительных флавоноидов в медицине [Текст] / М.Р. Абсалудинова, Ф.Ш. Азимова // Наука через призму времени. – 2018. – Т. 6. – №15. – С. 212-214.
3. Айдаров, З.А. Хроническая почечная недостаточность и сердечно-сосудистые заболевания: проблема междисциплинарная / З.А. Айдаров // The scientific heritage. – 2020. – №49-2. – С. 10-17.
4. Айдын, Г. Х. Анतिकанцерогенная активность флавоноидов растительного происхождения / Х.Г. Айдын, М.Б. Зульфагурова // Бюллетень науки и практики. – 2022. – Т.6. – №8. – С. 351-363. DOI:10.33619/2414-2948/79/05.
5. Азарова, О.В. Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия / О.В. Азарова, Л.П. Галактионова // Химия растительного сырья. – 2012. - № 4. – С. 61-78.
6. Азизов, С.Д. Обзор фармакологической активности флавоноидов / С.Д. Азизов, Е.А. Скочилова // Современные проблемы медицины и естественных наук: сборник трудов конференции – 2019. – №8. – С. 83-85.
7. Алан, Г.Роуз. Атлас патологии / Алан Г. Роуз; пер. с англ. под ред. Е.А. Коган. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 576 с.: ил.
8. Алиева, Г.К. Механизмы протекторного действия флавоноидов / Г.К. Алиева, А.С. Шереметьева // Modern Science. – 2021. - № 5-4. – С. 19-23.
9. Ахмедова, Н.Ш. Аспекты прогнозирования хронической болезни почек в амбулаторных условиях / Н.Ш. Ахмедова, С. Равшанов // Биология и интегративная медицина. – 2022. – Т. 2. – №55. – С. 113-120.
10. Бабаев, Ф.Г. Организация оказания медицинской помощи при хронической почечной недостаточности в Республиканской клинической

урологической больнице имени академика М.Д. Джавад-заде / Ф.Г. Бабаев, М.М. Каратаев // Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т. 6. – №3. – С. 138-144.

11. Баратов, К. Р. У. Оценка противовоспалительного и антиоксидантного действия супрамолекулярного комплекса рутина / К.Р.У. Барратов, Г.Г. Рахманова, Л.У. Махмудов, Ш. Н. Кузиев, У. Д. Матчанов, Н. Л. Выпова, Р. А. Якубова, Н. А. Тагайалиева // *Universum: химия и биология*. – 2020. - Т. 9. – №75. - С. 8-14.

12. Басалай, О.Н. Наследственные нефропатии: недооцененный вклад в развитии хронической почечной недостаточности / О.Н. Басалай, М.И. Бушма, О.А. Борисенок // *Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии*. – 2023. – Т. 2. – №22. – С. 162-172. DOI:10.37903/vsgma.2023.2.22.

13. Батюшин, М. Хроническая болезнь почек: Современное состояние проблемы / М. Батюшин // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2020. – Т. 16. – №6. – С. 938-947.

14. Беловол, А. Влияние кверцетина на маркеры функции почек и цитокины при лечении хронической сердечной недостаточности и ее сочетания с хронической болезнью почек [Текст] / А. Беловол, Ю. Михайлова, О. Петюнина Л. Лапшина // *Актуальные проблемы медицины*. – 2012. – Т. 20. – №22(141). С. 54-60.

15. Борис, Г.З. Влияние флавансодержащих гепатопротекторов на состояние слюнных желез крыс с токсическим гепатитом / Г. З. Борис, А. И. Фурдычко, А. П. Левицкий, О.А.Макаренко, И.А. Селиванская // *Вестник стоматологии*. – 2016. – Т. 2. – №95. – С. 2-6.

16. Вейко, А.Г. Флавоноиды: молекулярные свойства и антиоксидантный потенциал / А.Г. Вейко // *Лабораторная диагностика*. Восточная Европа. – 2021. - №10. – С. 309-326. DOI:10.34883/PI.2021.10.3.015.

17. Воронков, А.В. Обзор современных флеботропных препаратов на основе флавоноидов как перспективных эндотелиопротекторов при лечении

хронических заболеваний вен / А.В. Воронков, О.Ю. Гамзелева // Стационарзамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2019. - №1-2. – С. 27-33. DOI:10.21518/1995-1477-2019-1-2-27-33.

18. Гайворонский, И.В. Анатомия органов мочеполовой системы / И.В. Гайворонский // Учебное пособие. Изд.. 2-е, испр. и доп. – СПб.: «ЭЛБИ-СПб». – 2014. – 84 с.

19. Глазун, Л.О. Ультразвуковая диагностика заболеваний почек / О.Л. Глазун, Е.В. Полухина. – М.: Издательский дом Видар-М, 2014. – 296 с.

20. Глизер, С.Л. Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности и почечная дисфункция / С.Л. Глизер, О.А. Штегман, М.М. Петрова // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – Т. 35. – №2. – С. 35-43.

21. Гулов, М.К. Эпидемиология, факторы риска и диагностика почечной недостаточности / М.К. Гулов, Х.Т. Рафиев, С.М. Абдуллоев // Вестник Авиценны. – 2018. – Т. 20. – №2-3. - С. 190-197.

22. Добросердов, Д.А. Хирургические осложнения перитонеального диализа у детей с острой почечной недостаточностью / Д.А. Добросердов, М.В. Щебенков, А.Л. Шавкин // Педиатр. – 2020. – Т.3. – №11. – С. 57-63. DOI: 10.17816/PED11357-63.

23. Дубищев, А.В. О механизме противоишемической защиты почек диуретиками [Текст] / А.В. Дубищев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1991. – Т.54. – №4. – С. 76.

24. Дургалян, Т.М. Диагностика почечной недостаточности биохимическими методами исследования / Т.М. Дургалян // Судебная медицина. – 2019. – Т. 5. – №S1. – С. 77-78.

25. Дядык, А.И. Диуретики при хронической болезни почек [Текст] / А.И. Дядык, Г.Г. Тарадин, Ю.В. Сулиман, С.Р. Зборовский, В.И. Меркурьев // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10. – №1(51). – С. 10-20.

26. Еремкина, А.К. Дифференциально-диагностический поиск при гиперкальциемии у пациентки с терминальной почечной недостаточностью /

А.К. Еремкина, А.М. Горбачева, Д.В. Лисина, А.А. Поваляева, Е.А. Пигарова, Н.Г. Мокрышева // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 4. – №18. – С. 425-431. DOI: 10.14341/omet12742.

27. Ермоленко, Т.И. Перспективы применения фитопрепаратов в лечении мочекаменной болезни / Т.И. Ермоленко // Актуальные проблемы медицины. – 2014. – Т. 27. – №18(189). – С. 205-211.

28. Жмуров, Д.В. Хроническая болезнь почек / Д.В. Жмуров, М.А. Парфентеева, Ю.В. Семенова, Д.А. Рубцов, В.А. Осинский // Colloquim – Journal. – 2020. – Т.12. – №64. – С. 28-34. DOI:10.24411/2520-6990-2020-11792.

29. Зайнуллин, Р.А. Влияние флавоноидов на экспрессию генов человека / Р.А. Зайнуллин, Э.К. Хуснутдинов, А.Д. Ильина, Р.Д. Кунакова, Б.И. Ялаев // Вестник Башкирского Университета. – 2018. – Т.2. – №23. – С. 395-405.

30. Зайцева, Е.Н. Устройство для введения водной нагрузки лабораторным животным: пат. 115651 РФ [Электронный ресурс] / Е.Н. Зайцева, А.Р. Зайцев, А.В. Дубищев. - №2011138631/13; заявл. 20.09.11г.; опубл. 10.05.2012г.; приор. 20.09.11г. – 2 с.

31. Зайцева, Е.Н. Устройство для взятия пробы крови у лабораторных животных: пат. 141038 РФ [Электронный ресурс] / Е.Н. Зайцева, А.Р. Зайцев, А.В. Дубищев. - №2014100940/14; заявл. 13.01.14г.; опубл. 27.05.2014г.; приор. 13.01.14г. – 2 с.

32. Зайцева, Е.Н. Устройство для нанесения жидких лекарственных препаратов: пат. 112032 РФ [Электронный ресурс] / Е.Н. Зайцева, А.Р. Зайцев, А.В. Дубищев. - №2011138633/13; заявл. 20.09.11г.; опубл. 10.01.2012г.; приор. 20.09.11г. – 2 с.

33. Зайцева, Е.Н. (д) Устройство для проведения хирургических операций на лабораторных животных: пат. 112031 РФ [Электронный ресурс] / Е.Н. Зайцева, А.Р. Зайцев, А.В. Дубищев. - №2011138635/13; заявл. 20.09.11г.; опубл. 10.01.2012г.; приор. 20.09.11г. – 2 с.

34. Зайцева, Е.Н. (г) Устройство для фиксации краев операционных ран у лабораторных животных: пат. 129805 РФ [Электронный ресурс] / Е.Н. Зайцева, А.Р. Зайцев, А.В. Дубищев, Е.А. Горай. - №2012145710/20; заявл. 25.10.12г.; опубл. 10.07.2013г.; приор. 25.10.12г. – 2 с.

35. Зайцева, Е.Н. Анализ влияния рутина и гравитационного воздействия на выделительную функцию почек [Текст] / Е.Н. Зайцева, А.В. Дубищев, В.А. Куркин // Наука и инновации в медицине. – 2016. – № 4 (4). – С. 47-50.

36. Зверев, Я.Ф. Противоопухолевая активность флавоноидов. / Я.Ф. Зверев // Биллетень сибирской медицины. – 2019. – Т.18. – №2. – С. 181-194. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-2-181–194.

37. Зверев, Я.Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Антиоксидантная и противовоспалительная активность / Я.Ф. Зверев // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т.15. – №4. – С. 5-13. DOI: 10.7816/RCF1545-13.

38. Зверев, Я.Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Особенности и проблемы фармакокинетики / Я.Ф. Зверев // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т.15. – №2. – С. 4-11. DOI: 10.17816/RCF1524-11.

39. Зверев, Я.Ф. Флавоноиды как перспективные природные антиоксиданты / Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов // Бюллетень медицинской науки. – 2017. - Т.1 – №5. – С. 20-27.

40. Зверев, Я.Ф. Фармакология флавоноидов / Я.Ф. Зверев, А.Я. Рыкунова. – Барнаул: КГБУ Типография управления делами администрации Алтайского края, 2023. – 178 с.

41. Зенкевич, И. Г. Перспективы применения кверцетина: современный взгляд на проблему / И. Г. Зенкевич, Д. А. Олисов, Р. В. Шафигулин, А.В. Буланова // Аналитика и контроль. – 2019. – Т. 3. – №23. – С. 386– 392.

42. Ильчибаева, А.Б. Изучение иммуностропных свойств флавоноида, выделенного из растения сумак дубильный / А.Б. Ильчибаева, А.А. Исмаилова, С.А. Убайдуллаев, Т.А. Петрова, Р.Ж. Розумбетов, Д.С. Каримова // Журнал теоритической и клинической медицины. – 2023. - №1. – С. 65-68.

43. Каримова, Э.Р. Получение кверцетина кислотным гидролизом рутина / Э.Р. Каримова, Л.А. Балтина, М.И. Абдуллин // Вестник Башкирского университета. – 2016. – Т. 21. – №1. – С. 78-80.

44. Каркищенко, Н.Н. Основы биомоделирования /Н.Н. Каркищенко// - М.: Изд-во ВПК, 2004. - 608 с.

45. Кирпатовский, В.И. Профилактика развития острой постишемической почечной недостаточности с использованием белково-пептидного комплекса эмбриональной ткани / В.И. Кирпатовский, А.В. Сивков, С.А. Голованов, В.В. Дрожжева, С.И. Самойлова, Э.З. Рабинович, М.А. Соколов, Г.Д. Ефремов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. - №3. – С. 32-39. DOI:10.29188/2222-8543-2019-11-3-26-31.

46. Коломеец, Н.Ю. Результаты морфометрических исследований ткани почек экспериментальных животных / Н.Ю. Коломеец, Н.И. Аверьянова, Н.Ю. Зарницына, П.В. Косарева // Фундаментальные исследования. – 2010. – №11. – С. 9-12

47. Кольчик, Е.Ю. Особенности отношения болезнличности с хронической почечной недостаточностью / Е.Ю. Кольчик, В.Р. Ушакова // Мир науки. Педагогика и психология. – 2020. – Т. 2. –№ 8. – С. 14-25.

48. Кондрашова, Ю.С. Флавоноиды. Физико-химические свойства. Методы идентификации и выделения флавоноидов / Ю. С. Кондрашова // Forcipe. – 2019. –№ Приложение. - С. 848-848.

49. Котенко, О.Н. Технология улучшения выявляемости хронических болезней почек / О.Н. Котенко, С.М. Сердюковский, Н.К. Гришина, А.И. Ибрагимов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2021. – Т. 29. – №2. – С. 327-330.

50. Короткова, В.А. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов у животных с хронической почечной недостаточностью / В.А. Короткова, В.И. Семенова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. - № 1-2 (103). – С.135-137.

51. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно-обновленная медицинская практика: монография. Изд. 2-е, перераб. и доп. [Текст] / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель // М.: издательская группа «ГЭОТАР - Медиа», 2012. – 242 с.

52. Кошевой, О. Н. Фармакогнозия и ресурсоведение лекарственных растений, учебное пособие / О. Н. Кошевой, В. Н. Ковалёв, Е. В. Криворучко, В. В. Бойник, О. В. Демешко, А.В. Гончаров, В. А. Самойлова, Н. А. Комиссаренко // под общ. ред. О. Н. Кошевого. – НФаУ, 2020. – 120 с.

53. Кувакова, А. Использование горца птичьего в профилактике, лечении и реабилитации рака / А. Кувакова, Е. Гусарова, П. Федюнина, В. Деннер // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. - № 6-5 (48). – С. 45-47.

54. Кузьмин, О.Б. Влияние ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы на эффекты дофамина в почке крысы / О.Б. Кузьмин, Л.Н. Ландарь, Н.В. Бучнева // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77. - №7. – С. 16-19.

55. Куркин, В.А. Основы фитотерапии: учебник / В. А. Куркин. – Самара: ООО «Офорт»; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2020. – 963 с.

56. Куркин, В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов / В. А. Куркин. – 5-е изд. – Самара: ООО «Офорт»; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2020. – 1278 с.

57. Куркина, А.В. Флавоноиды фармакопейных растений: монография / А.В. Куркина. - Самара: ООО «Офорт». - 2012. – 290 с.

58. Куркин, В.А. Флавоноиды почек каштана конского обыкновенного (*AESCULUS HIPPOCASTANUM L.*) / В.А. Куркин, П.В. Белов

// Химия растительного сырья. – 2020. - №3. – С.123-129. DOI: 10.14258/jcprm.2020036330.

59. Куркин, В.А. Сравнительное исследование диуретической активности водно-спиртовых извлечений лекарственных растений, содержащих флавоноиды / В.А. Куркин, Е.Н. Зайцева, А.В. Куркина, А.В. Дубищев, О.Е. Правдивцева и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 159. – №3. – С. 348–352.

60. Куркин, В.А. Исследование диуретического и антидепрессантного действия экстрактов *Crataegus sanguinea* Pall / В.А. Куркин, Е.Н. Зайцева, Т.В. Морозова, О.Е. Правдивцева, А.В. Дубищев, А.В. Куркина, Е.В. Авдеева, А.И. Агапов, М.В. Белоусов // Бюллетень сибирской медицины // 2018. – Т. 17. – №4. – С. 65-71. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-4-65–71.

61. Куркин, В.А. Изучение флавоноидов и антидепрессантной активности листьев и жидкого экстракта боярышника полумягкого / В.А. Куркин, Е.Н. Зайцева, Т.В. Морозова, О.Е. Правдивцева, Е. В. Авдеева, А. В. Куркина, А. И. Агапов // Химия растительного сырья. – 2018. – № 4. – С. 105-112.

62. Куркин, В.А. Виды рода боярышник (*Crataegus* L.): стандартизация и создание лекарственных препаратов: Монография / В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева, И.Х. Шайхутдинов, А.В. Куркина, Е.Н. Зайцева, Н.А. Волкова // – Самара: ООО «Офорт», 2020. – С. 118.

63. Кучкарова, Л.С. Профилактическое воздействие некоторых флавоноидов на ассимиляцию углеводов у крыс / Л.С. Кучкарова, Х.Ю. Каюмов, Н.А. Эргашев, К.А. Эшбакова // Научное обозрение. Биологические науки. – 2022. - №3. – С. 51-56. DOI:10.17513/srbs.1284.

64. Липковская, Н. А. Физико-химические свойства 3-рутинозид--5,7,3',4'-тетрагидроксифлавона в водных растворах ПАВ-этония / Н. А. Липковская, В. Н. Барвиченко // Журнал физической химии. – 2018. - Т. 92. – № 9. – С. 1416– 1420.

65. Липковская, Н. А. Физико-химические свойства кверцетина и рутина в водных растворах антисептического препарата «декаметоксин» / Н. А. Липковская, В. Н. Барвиченко, Т.В.Федянина, А.А. Ругаль // Журнал прикладной химии. – 2014. – Т. 1. – №87. – С. 40– 45.

66. Малков, Ю. А. Физико-химические свойства древесины лиственницы и растворов основных экстрактивных веществ / Ю.А. Малков, Л.А. Остроухова, Н.А. Онучина, Л. А. Еськова, В. А. Бабкин // Химия растительного сырья. – 2006. - № 4. – С. 21-27.

67. Мигачева, Е.И. Расчеты методом функционала плотности ступенчатого депротонирования кверцетина в водных растворах / Е.И. Мигачева, А.М. Кузнецов // Вестник Казанского технологического университета. - 2016. – Т. 7. – №19. – С. 29-31.

68. Мигачева, Е.И. Бис-хелатные комплексы Cr(III) с кверцетином в водных растворах по данным квантово-химических расчетов / Е.И. Мигачева, Е.Е. Стародубец, А.М. Кузнецов // Вестник Казанского технологического университета. – 2016. –Т. 19. – №12. – С. 19-22.

69. Мигачева, Е.И. Электронно-абсорбционные спектры моно- и бис-хелатных комплексов Cr(III) с кверцетином в водном растворе: квантово-химические расчеты методом функционала плотности TD DFT / Е.И. Мигачева, Е.Е. Стародубец, А.М. Кузнецов // Вестник Казанского технологического университета. – 2016. – Т. 19. – №17. –С. 19-22.

70. Микита, О.Ю. Психологический статус и качество жизни пациентов с хронической почечной недостаточностью до и после трансплантации почки / О.Ю. Микита, А.Ш. Хубутя // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2018. – Т. 12. – №166. – С. 326-329.

71. Мирович, В.М. Биологически активные вещества растений (полисахариды, эфирные масла, фенологликозиды, кумарины, флавоноиды): Учебное пособие / В.М. Мирович, Е.Г. Привалова. - Иркутск: ИГМУ, 2018. – 70 с.

72. Мирович, В.М. Фитопрепараты, применяемые при заболеваниях

желудочно-кишечного тракта (состав, лекарственные формы, применение): учебное пособие / В.М. Мирович, Е.Г. Привалова, С.А. Петухова. - Иркутск: ИГМУ, 2020. – 112 с.

73. Насибуллин, Р. С. О молекулярном механизме биоактивности рутина / Р.С. Насибуллин, С.И. Усманова, М.С. Сетченков, Ю. Г. Афанасьева, Е. Р. Фахретдинова // Химическая физика и мезоскопия. – 2008. – Т. 10. – №2. – С. 228-231.

74. Никанкина, М.В. Исследование биологически активных веществ в растительном сырье / М.В. Никанкина, О.Ю. Ширяева // Интеллектуальный потенциал XXI века: ступени познания. – 2015. - №27. – С.18-22.

75. Никитина, В.С. Фенольные соединения высших растений и диагностика состояния окружающей среды / В.С. Никитина, Р.Н. Аюпова, Э.З. Яминева // Вестник Башкирского университета. – 2016. – Т.21. – №2. – С. 303-307.

76. Нифантьев, Э.Е. Химическая модификация и биологическая активность флавоноида дигидрокверцетина / Э.Е. Нифантьев, М.П. Коротеев, Т.С. Кухарева, А.М. Коротеев, Н.М. Пугашова, С.Е. Мосюров, Н.М. Кутузова, Г.З. Казиев // Наука и школа. – 2012. - № 6. – С.181-191.

77. Омонтурдиев, С.З. Изучение влияния флавоноида кверцетина на эндотелий зависимый аорты крыс / С.З. Омонтурдиев, Т.Д.У.Л. Кадиров, Д.Р. Иномжонов, А.А.У.Л. Абдуллаев, Б.Ж. Комилов, У.Б.Г Гаибов, Т.Ф. Арипов // Universum: химия и биология. – 2023. – Т.5-2. – №107. – С. 5-9. DOI:10.32743/UniChem.2023.107.5.15403.

78. Перепелицын, М.С. Обоснование физико-химических параметров субстанций рутина и гесперидина для создания диспергируемых таблеток / М.С. Перепелицын, А.М. Шевченко, Т.Ю. Манджиголадзе // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2022. – Т. 24. – №10. – С.108-113.

79. Писарев Д.И., Новиков О.О., Селютин О.А., Биологическая активность полифенолов растительного происхождения. Перспектива использования антоцианов в медицинской практике / Д.И. Писарев, О.О.

Новиков, О.А. Селютин, Н.А. Писарева // Актуальные проблемы медицины. – 2012. – Т.18-2. – №10(129). – С. 17-24.

80. Прокопенко, Е.И. Острое повреждение почек и беременность / Е.И. Прокопенко // Нефрология. – 2018. – Т. 2. – №22. – С. 39-49. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-39-49.

81. Рашидова, С.С. Фармакотерапия сердечной недостаточности у пациентов с почечной недостаточностью / С.С. Рашидова // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. – 2022. – Т.9-2. – №72. – С. 35-38. DOI: 10.24412/2500-1000-2022-9-2-35-38.

82. Рогожин, В. В. Исследование физико-химических свойств дигидрокверцетина / В. В. Рогожин, Д. В. Перетолчин, Т. В. Рогожина // Известия Вузов. Прикладная химия и биотехнология. – 2012. Т. 1. – №2. – С. 68– 74.

83. Рязанова, Т.К. Теоретическое и экспериментальное обоснование подходов к стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов, содержащих биологически активные вещества ароматической и терпеноидной природы: дис. доктора фарм наук: 3.4.2. - Самара, 2022. - 365 с.

84. Семкина, О. А. Биологически активные соединения растительного происхождения и перспективы их практического использования / О.А. Семкина, И.П. Смирнова, Л.М. Кишмахова, А.А. Терехин // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Агрономия и животноводство. - 2014. - №1. - С. 31-37.

85. Сергиенко, В.И. Методические рекомендации по статистической обработке результатов доклинических исследований лекарственных средств / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева, Е.И. Маевский // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств: под ред. А.Н. Миронова. – Ч.1. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 889-940.

86. Сидельникова, А.А. Патоморфологическая оценка эффективности allium сера при лечении экспериментального описторхоза в сочетании с

вирусной геморрагической болезнью кроликов / А.А. Сидельникова, Л.В. Начева // Российский паразитологический журнал. – 2017. – Т. 2. – №40. – С. 192-196.

87. Скоков, Ю.М. Допплерографический контроль почечного кровотока при нефропатиях у детей. Ультразвуковая диагностика / Ю.М. Скоков, М.И. Пыков, Н.А. Коровина. – М.: Видар, – 1999. – С. 247, 465-471.

88. Соленова, Е.А. Флавоноиды. Перспектива применения в антимикробной терапии / Е.А. Соленова, Л.Н. Николаевна Величковска // Acta Medica Eurasica. – 2017. - №3. С. 50-57.

89. Сумина, Е.Г. Тонкослойная хроматография флавоноидов на силикагеле в модифицированных мицеллярных подвижных фазах на основе додецилсульфата натрия [Текст] / Е.Г. Сумина, С.Н. Штыков, О.Н. Сорокина, А.В. Петракова // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2014. Т. 14. – № 1. – С. 52– 64.

90. Сунцова, Л.П. Механохимическое получение и исследование водорастворимых композиций на основе флавоноидов – генистеина, дигидрокверцетина, рутина / Л. П. Сунцова, А. В. Душкин // Фундаментальные исследования. – 2014. – Т. 11. – №10. – С. 2174– 2179.

91. Сунцова, Л.П. Исследование растворимости и мембранной проницаемости механохимически полученных твердых дисперсий растительных флавоноидов / Л.П. Сунцова, А.А. Шлотгауэр, В.И. Евсеенко, Е.С. Метелева, Н.Э. Полякова, А.В. Душкин // Химия в интересах устойчивого развития. – 2019. – Т. 2. – №27. – С. 193-199. DOI:10.15372/KhUR2019125.

92. Суханова, Д.Д. Взаимосвязь жизнестойкости, локуса контроля и совладающего поведения больных в терминальной стадии хронической почечной недостаточности / Д.Д. Суханова, Ю.П. Санникова // Медицинское образование сегодня. – 2018. – Т. 3. – №3. – С. 26-40.

93. Тараховский, Ю.С. Флавоноиды: Биохимия, биофизика, медицина / Ю.С. Тараховский, Ю.А. Ким, Б.С. Абдрастилов Е.Н. Музафоров [отв. ред. Е.И. Маевский] – Пущино: Synchronobook, 2013. – 310 с.

94. Турсыматова, О.И. Физико-химические свойства флавоноидов / О.И. Турсыматова, М.М. Дильмаханова // Наука и мир. – 2015. – Т. 5-1. – №21. – С. 30-31.
95. Хадарцева, А.В. Лекарственные растения, содержащие флавоноиды / А.В. Хадарцева // Тенденции развития науки и образования. – 2022. - №86-3. – С. 152-154.
96. Хаджибаев, Ф.А. Анализ методов заместительной терапии хронической болезни почек / Ф.А. Хаджибаев, П.К. Султанов, Д.Н. Эргашев // Вестник экстренной медицины. – 2020. – Т.13. – №1-2. – С. 139-147.
97. Хайдаров, Ш.Т. Сравнительный анализ антиоксидантной активности кверцетина и дигидрокверцетина при экспериментальном гипотиреозе / Ш.Т. Хайдаров, Ж. Туйчибоев, А.Д. Жамолдинов., М.К. Гулчехра и др. // Universum: химия и биология. – 2021. – Т.4. – №82. – С.24-30.
98. Халиков, С.С. Способы увеличения растворимости лекарственных веществ: принципы, технологии, свойства. / С.С. Халиков, И.А. Архипов // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2017. - №18. – С. 513-516.
99. Хафизьянова, Р.Х. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии / Р.Х. Хафизьянова, И.М. Бурыкин, Г.Н. Алеева. – Казань: Медицина, 2006. – 374 с.
100. Хорошилов, С.Е. Возможности медикаментозной нефропротекции и профилактики острой почечной недостаточности / С.Е. Хорошилов, А.В. Никулин // Буковинский медицинский вестник. – 2012. – Т.16. – №3(63), ч.2. – С. 31-35.
101. Хошимов, Ф. ИК-спектроскопическое изучение некоторых комплексов рутина синтезированных твердофазным способом / Ф. Хошимов // Research Focus. – 2022. – Т.1. – №1. – С. 189-194.
102. Цыдендамбаев, П.Б. Биологические эффекты флавоноидов / П.Б. Цыдендамбаев, Б.С. Хышиктуев, С.М. Николаев // Acta Biomedica Scientifica. – 2006. - №6. – С. 229-233.

103. Цыдендамбаев, П.Б. Влияние экстрактов лекарственных растений байкальского региона на показатели иммунитета и гемостаза при экспериментальном иммунодефиците / П.Б. Цыдендамбаев, И.Р. Балданова, А.Ю. Ерентуева Л.Р. Абидуева // Вестник Бурятского государственного университета. – 2018. - №1. – С. 9-16.

104. Чернышев, М.В. Флавоноид кверцетин уменьшает двигательную активность и повышает эмоциональную реактивность у крыс / М.В. Чернышев, Д.В. Белан, О.А. Сапач, И.В. Екимова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2020. – Т.106. – №12. – С. 1512–1523. DOI: 10.31857/S086981392012002X.

105. Чиж, К.А. Хроническая болезнь почек и роль врача первичного звена / К.А. Чиж, А.К. Тушина // Медицинские новости. – 2020. – Т.5. – №308. – С. 30-36.

106. Чиряпкин, А.С. Обзор биологической активности флавоноидов: кверцетина и кемпферола / А. С. Чиряпкин, Д. С. Золотых, Д. И. Поздняков // *Juvenis scientia*. – Т.9. – №2. – С. 5-20. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_2_5-20.

107. Шаробаро, В.Е. Острая недостаточность у детей (Лекция) / В.Е. Шаробаро // Смоленский медицинский альманах. – 2021. - №2. – С. 35-45.

108. Школьников, М.Н. Оценка биодоступности флавоноидов с помощью теста «Растворение» / М.Н. Школьников, Е.В. Воронова // Вестник КрасГАУ. – 2022. – Т. 6. – №183. – С. 194-203. DOI:10.36718/1819-4036-2022-6-194-203.

109. Штрыголь, С.Ю. Лекарственные растения, почки и обмен мочевой кислоты [Текст] / С.Ю. Штрыголь, О.В. Товчига, О.О. Койро, С.И. Степанова. – Харьков: Титул, 2014. – 424 с.

110. Шумакова, А.А. Содержание эссенциальных и токсичных микроэлементов в органах мышей различных линий, получавших высокоуглеводный высокожировой рацион с добавлением кверцетина / А.А. Шумакова, В.А. Шипелин, С.А. Апрятин // Вопросы питания. – 2020. – Т. 9. – №1 (539). – С. 101-105.

111. Шумейко, О. В. Перспективы применения кверцетина: современный взгляд на проблему / О. В. Шумейко, О. В. Матвеева, С. Е. Савченко // Рациональная терапия. – 2014. – Т. 2. – №31. – С. 25– 29.

112. Шутов, А.М. Современная концепция – почечный континуум (острое повреждение почек, острая болезнь почек, хроническая болезнь почек) / А.М. Шутов, Е.В. Ефремова, М.В. Мензоров В.А. Серов, А.А. Самошилова // Архивъ внутренней медицины. – 2021. – Т. 11. – №2(58). – С. 94-97.

113. Эбзеева, Е.Ю. Хроническая болезнь почек и артериальная гипертензия: как разорвать порочный круг? / Е.Ю. Эбзеева, В.А. Де, Л.И. Ни Е.В. Соколова, А.В. Араблинский, О.Д. Остроумова // Русский медицинский журнал. – 2022. - №5. – С. 30-34.

114. Эргашев, Н.А. Антирадикальная активность некоторых флавоноидов / Н.А. Эргашев, У.Г. Гайибов, Э.Д. Комилов, Р.Р. Махмудов, К.А. Эшбакова, М.И. Асраров, Т.Ф. Арипов // Рецепторы и внутриклеточная организация: сборник трудов конференций под ред. В.П. Зинченко, А.В. Бережнова. – 2019. - №1. – С. 128 -132.

115. Abarikwu, S. O. Evaluation of the protective effects of quercetin and gallic acid against oxidative toxicity in rat's kidney and HEK-293 cells / S. O. Abarikwu, G. Simple, S. C. Onuoha, I. Mokwenye, J. F. Ayogu // Toxicology Reports. – 2020. – No. 7. – P. 955-962. DOI:10.1016/j.toxrep.2020.07.015.

116. Akinmoladun, A.C. Dihydroquercetin improves rotenone-induced Parkinsonism by regulating NF- κ B-mediated inflammation pathway in rats / A.C. Akinmoladun, C.D. Famusiwa, S.S. Josiah, A.O. Lawal, M.T. Olaleye, A.A. Akindahunsi // Biochemical and molecular toxicology. – 2022. – Vol.36. – No. 5. – P. 23022. DOI:10.1002/jbt.23022.

117. Alam, Q. Dihydroquercetin ameliorates LPS-induced neuroinflammation and memory deficit / Q. Alam, S. Krishnamurthy // Current Research in Pharmacology and Drug Discovery. – 2022. – Vol. 10. – No.3. – P.100091. DOI: 10.1016/j.crphar.2022.100091.

118. Alasmari, A.F. Cardioprotective and nephroprotective effects of Quercetin against different toxic agents / Alasmari A.F. // *European Review for Medical Pharmacological Sciences*. – 2021. – Vol. 25. – No. 23. – P. 7425-7439. DOI: 10.26355/eurrev_202112_27440.

119. Alarcón-Alonso, J. Pharmacological characterization of the diuretic effect of *Hibiscus sabdariffa* Linn (Malvaceae) extract / J. Alarcón-Alonso, A. Zamilpa, F.A. Aguilar, M. Herrera-Ruiz, J. Tortoriello, E. Jimenez-Ferrer // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2012. – Vol. 139. – No. 3. – P. 751-756. DOI: 10.1016/j.jep.2011.12.005.

120. Al-Harbi, N. O. Rutin inhibits carfilzomib-induced oxidative stress and inflammation via the NOS-mediated NF- κ B signaling pathway / N. O. Al-Harbi, F. Imam, M. M. Al-Harbi, O.A. Al-Shabanah, M. R. Alotaibi, H. M. A. Sobeai, M. Afzal, I. Kazmi, A. C. A. Rikabi // *Inflammopharmacology*. . – 2019. – Vol. 27. – No. 4. – P. 817-827. DOI: 10.1007/s10787-018-0550-5.

121. Badshah, S.L. Antiviral activities of flavonoids [Text] / S.L. Badshah, S. Faisal, A. Muhammad, B.G. Poulson, A.H. Emwas, M. Jaremko // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2021. – No. 120. – P. 11156. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111596.

122. Bakoyiannis, I. Phytochemicals and cognitive health: Are flavonoids DOing the trick? / I. Bakoyiannis, A. Daskalopoulou, V. Pergialiotis, D. Perrea // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2019. – No. 109. – P. 1488-1497. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.086.

123. Bang, S.H. Metabolism of rutin and poncirin by human intestinal microbiota and cloning of their metabolizing α -L-rhamnosidase from *Bifidobacterium* / S.H. Bang, Y.J. Hyun, J. Shim, S.W. Hong, D. H. Kim // *Journal of Microbiology and Biotechnology*. – 2015. – Vol. 25. – No. 1. – P. 18-25. DOI:10.4014/jmb.1404.04060.

124. Barnes, S. The metabolism and analysis of isoflavones and other dietary polyphenols in foods and biological systems / S. Barnes, J.D. Prasain, T. Alessandro // *Food Funct*. – 2011. – Vol. 2 – No.5. – P. 235-44. DOI: 10.1039/c1fo10025d.

125. Barros, P.P. Oral rutin suspension intervene in hepatic hyperplasia in rats / P.P. Barros, A.B.C. Eisinger, G.M.S. GonÇalves, G.H.D. Silva // *Arquivos de Gastroenterologia*. – 2020. – Vol. 57. – No. 3. – P. 296-299. DOI:10.1590/S0004-2803.202000000-54.

126. Batiha, G. E. Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin / G. E. Batiha, A. M. Beshbishy, M. Ikram, Z. S. Mulla, M. E. Abd El-Hack, A. E. Taha, A. M. Algammal, Y. H. Ali Elewa // *Foods*. – 2020. – Vol. 9. – No.3. – P. 374. DOI: 10.3390/foods9030374.

127. Budzynska, B. Rutin as Neuroprotective Agent: From Bench to Bedside / B. Budzynska, C. Faggio, M. Kruk-Slomka, D. Samec, S.F. Nabavi, A. Sureda, K.P. Devi, S.M. Nabavi // *Current Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 26. – No. 27. – P. 5152-5164. DOI: 10.2174/0929867324666171003114154.

128. Calis, Z. The Roles of Flavonols/Flavonoids in Neurodegeneration and Neuroinflammation / Z. Calis, R. Mogulkoc, A.K. Baltaci // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. – 2020. – Vol. 20. – No. 15. – P. 1475-1488. DOI: 10.2174/1389557519666190617150051.

129. Chen, Y.Q. Protective effect of quercetin on kidney diseases: From chemistry to herbal medicines / Y.Q. Chen, H.Y. Chen, Q.Q. Tang, Y.F. Li, X.S. Liu, F.H. Lu, Y.Y. Gu // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022. – No. 13. – P.968226. DOI: 10.3389/fphar.2022.968226.

130. Chen, J. Chemistry, pharmacokinetics, pharmacological activities, and toxicity of Quercitrin / J. Chen, G. Li, C. Sun, F. Peng, L. Yu, Y. Chen, Y. Tan, X. Cao, Y. Tang, X. Xie, C. Peng // *Phytotherapy Research*. – 2022. – Vol. 36. – No. 4. – P.1545-1575. DOI: 10.1002/ptr.7397.

131. Chen Y. Hyperoside protects human kidney-2 cells against oxidative damage induced by oxalic acid / Y. Chen, L. Ye, W. Li, D. Li, F. Li // *Molecular Medicine Reports*. – 2018. – Vol. 18. – No. 1. – P. 486-494. DOI: 10.3892/mmr.2018.8948.

132. Chen, S. A Review of Classification, Biosynthesis, Biological

Activities and Potential Applications of Flavonoids / S. Chen, X. Wang, Y. Cheng, H. Gao, X. Chen // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28. – No. 13. – P. 4982. DOI: 10.3390/molecules28134982.

133. Crozier, A. Dietary phenolics: Chemistry, bioavailability and effects on health / A. Crozier, I.B. Jaganath, M.N. Clifford // *Natureal products reports*. – 2009. – Vol. 26. – No. 8. – P: 1001-1043. DOI: 10.1039/b802662a.

134. Ding, T. Kidney protection effects of dihydroquercetin on diabetic nephropathy through suppressing ROS and NLRP3 inflammasome / T. Ding, S. Wang, X. Zhang, W. Zai, J. Fan, W. Chen, Q. Bian, J. Luan, Y. Shen, Y. Zhang, D. Ju, X. Mei // *Phytomedicine*. – 2018. – No. 41. – P. 45-53. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.01.026.

135. Duda-Chodak, A. Interaction of dietary compounds, especially polyphenols, with the intestinal microbiota / A. Duda-Chodak, T. Tarko, P. Satora, P. Sroka // *European journal of nutrition*. – 2015. – No.54. – P. 325-41. DOI: 10.1007/s00394-015-0852-y.

136. Gong, B. Protective effects of rutin on kidney in type 1 diabetic mice / B. Gong, X. Gou, Han T, Q. Yajuan, X. Ji, J. Bai // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2020. – Vol. 33. – No. 2. – P. 597-603.

137. Goyal, J., An Overview of Biosynthetic Pathway and Therapeutic Potential of Rutin / J. Goyal, P.K. Verma // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. – 2023. – Vol. 23. – No.14. – P. 1451-1460. DOI: 10.2174/1389557523666230125104101.

138. Jang, E. Hyperoside as a Potential Natural Product Targeting Oxidative Stress in Liver Diseases / E. Jang // *Antioxidants (Basel)*. – 2022. – Vol. 11. – No. 8. – P. 1437. DOI: 10.3390/antiox11081437.

139. Jiang, N. Flavones: From biosynthesis to health benefits / N. Jiang, E. Grotewold E. // *Plants (Basel)*. – 2016. – Vol.5. – No.2. – P. 27. DOI: 10.3390/plants5020027.

140. Ji, Y. Advances on the in vivo and in vitro glycosylations of flavonoids / Y. Ji, B. Li, M. Qiao, J. Li, H. Xu, L. Zhang, X. Zhang // *Applied Microbiology*

and Biotechnology. – 2020. – Vol. 104. – No.15. – P. 6587-6600. DOI: 10.1007/s00253-020-10667-z.

141. Kiyama, R. Estrogenic flavonoids and their molecular mechanisms of action / R. Kiyama // *The Journal of Nutritional Biochemistry*. – 2023. – No.114. – P. 109250. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2022.109250.

142. Khajevand-Khazaei, M. R. Rutin, a quercetin glycoside, alleviates acute endotoxemic kidney injury in C57BL/6 mice via suppression of inflammation and up-regulation of antioxidants and SIRT1 / M. R. Khajevand-Khazaei, P. Mohseni-Moghaddam, M. Hosseini, L. Gholami, T. Baluchnejadmojarad, M. Roghani // *European Journal of Pharmacology*. – 2018. – No. 833. – P. 307-313. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.06.019.

143. Kong, Y. Hyperoside exerts potent anticancer activity in skin cancer / Y. Kong, W. Sun, P. Wu // *Frontiers in Bioscience-Landmark*. – 2020. – Vol. 25. – No. 3. – P. 463-479. DOI: 10.2741/4814.

144. Koza, Y. Acute kidney injury: current concepts and new insights / Y. Koza // *Injury and Violence*. – 2016. – Vol. 8. – No.1. – P. 58-62. DOI:10.5249/jivr.v8i1.610.

145. Landete, J.M. Updated knowledge about polyphenols: Functions, bioavailability, metabolism, and health / J.M. Landete // *Criticle Reviews Food Science Nutrithion*. – 2012. – Vol. 52. – No. 10. P. 936 - 948. DOI: 10.1080/10408398.2010.513779.

146. Leopoldini, M. The molecular basis of working mechanism of natural polyphenolic antioxidants / M. Leopoldini, N. Russo, M. Toscano // *Food Chemistry*. – 2011. – Vol. 2. – No. 125. – P. 288-306. DOI.org/10.1016/j.foodchem.2010.08.012

147. Liu, Y. W. Neuroprotection of quercetin on central neurons against chronic high glucose through enhancement of Nrf2/ARE/glyoxalase-1 pathway mediated by phosphorylation regulation / Y. W. Liu, X.L. Liu, L. Kong, M.Y. Zhang, Y. J. Chen , X. Zhu, Y. C. Hao // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2018. – No. 109. – P. 2145-2154. Doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.066.

148. Lúcio, R. L. D. Mechanistic Aspects and Therapeutic Potential of Quercetin against COVID-19-Associated Acute Kidney Injury / R.L.D. Lúcio, T.de S.S. Marilia, B. S. D. Allana, P. de S. Damião // *Molecules*. - 2020. - Vol. 25. – No. 23. – 19 p. DOI.org/10.3390/molecules25235772.

149. Liu, C. The Emerging Role of Quercetin in the Treatment of Chronic Pain / C. Liu, D.Q. Liu, Y.K. Tian, W. Mei, X.B. Tian, A.J. Xu, Y. Q. Zhou // *Current neuropharmacology*. – 2022. – Vol. 20. – No. 12. – P. 2346-2353. DOI: 10.2174/1570159X20666220812122437.

150. Liu, T. Quercetin alleviates kidney fibrosis by reducing renal tubular epithelial cell senescence through the SIRT1/PINK1/mitophagy axis / T. Liu, Q. Yang, X. Zhang, R. Qin, W. Shan, H. Zhang, X. Chen // *Life Sciences*. – 2020. – No. 257. – 118116 P. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118116.

151. Lu, H. Quercetin ameliorates kidney injury and fibrosis by modulating M1/M2 macrophage polarization / H. Lu, L. Wu , L. Liu, Q. Ruan, X. Zhang, W. Hong, S. Wu, G. Jin, Y. Bai // *Biochemical Pharmacology*. – 2018. – No. 154. – P. 203-212. DOI:10.1016/j.bcp.2018.05.007.

152. Lv, H.W. Phytochemistry and pharmacology of natural prenylated flavonoids / H.W. Lv, Q.L. Wang, M. Luo, M.D. Zhu, H.M. Liang, W.J. Li, H. Cai, Z.B. Zhou, H. Wang, S.Q. Tong, X.N. Li // *Archives of Pharmacal Research*. – 2023. – Vol. 46. – No. 4. – P. 207-272. DOI: 10.1007/s12272-023-01443-4.

153. Manach, C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies 1-3. / C. Manach, G. Williamson, C. Morand // *The American journal of clinical nutrition*. – 2005. – Vol. 1. – No. 81. – P. 230S-242S. DOI: 10.1093/ajcn/81.1.230S.

154. Murota, K. Flavonoid metabolism: the interaction of metabolites and gut microbiota / K. Murota, Y. Nakamura, M. Uehara // *Bioscience, Biotechnology, Biochemistry*. – 2018. - Vol. 82. – No. 4. – P. 600-610. DOI: 10.1080/09168451.2018.1444467.

155. Orlova, S.V. Bioavailability and Safety of Dihydroquercetin (Review) / S.V. Orlova, V.V. Tatarinov, E.A. Nikitina, A.V. Sheremeta, V.A. Ivlev, V.G.

Vasil'ev, K.V. Paliy, S.V. Goryainov // *Pharmaceutical chemistry journal*. – 2022. – Vol. 55. – No. 11. – P. 1133-1137. DOI: 10.1007/s11094-022-02548-8.

156. Omar, A.A. Molecular and biochemical investigations on the effect of quercetin on oxidative stress induced by cisplatin in rat kidney / Omar A.A. // *Saudi Journal of Biological Sciences* – 2015. – No. 22. – P. 227-231. DOI: 10.1016/j.sjbs.2014.12.008.

157. Parhi, B. Application of quercetin flavonoid based hybrid nanocomposites: A review / B. Parhi, D. Bharatiya, S. K. Swain // *Saudi Pharmaceutical Journal*. – 2020. – Vol. 12. – No. 28. – P. 1719-1732. DOI: 10.1016/j.jsps.2020.10.017

158. Rafii, F. The role of colonic bacteria in the metabolism of the natural isoflavone daidzin to equol / F. Rafii // *Metabolites*. – 2015. – No. 5. – P. 56-73. DOI: 10.3390/metabo5010056.

159. Romano, B. Novel insights into the pharmacology of flavonoids / B. Romano, E. Panago, V. Montanaro // *Phytotherapy Research*. – 2013. – Vol. 27. – No. 11. – P.1588-1596. DOI: 10.1002/ptr.5023.

160. Seok, C. Direct vascular actions of quercetin in aorta from renal hypertensive rats / Seok C. Kwon H. R., Sang H. P. // *Kidney Research and Clinical Practice*. – 2016. – No.35. – P. 15-21. DOI: 10.1016/j.krcp.2015.12.003.

161. Singh, P. The role of quercetin in plants / P. Singh, Y. Arif, A. Bajguz, S. Hayat // *Plant Physiology and Biochemistry*. – 2021. – No. 166. – P. 10-19. DOI: 10.1016/j.plaphy.2021.05.023.

162. Sun, X.Y. Rutin prevents tau pathology and neuroinflammation in a mouse model of Alzheimer's disease / X.Y. Sun, L.J. Li, Q.X. Dong, J. Zhu, Y.R. Huang, S.J. Hou, X.L. Yu, R.T. Liu // *Journal of Neuroinflammation*. – 2021. – Vol. 18. – No. 1. – P. 131. DOI: 10.1186/s12974-021-02182-3.

163. Susanne, A. S. Safety Aspects of the Use of Quercetin as a Dietary Supplement / A. S. Susanne, S. Pevny, R. Ziegenhagen, N. Bakhiya, B. Schäfer, K. Ildico Hirsch-Ernst, A. Lampen // *Molecular Nutrition Food Research*. – 2018. – Vol. 62. – No. 1. – P. 18-23. DOI: 10.1002/mnfr.201700447.

164. Tan, J. Quercetin alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in mice by suppressing TLR4/NF-kappaB pathway / J. Tan, J. He, W. Qin, L. Zhao // *Journal of Southern Medical University*. – 2019. – Vol. 39. – No. 5. – P. 598-602. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.05.16.

165. Tan, R.Z. Quercetin protects against cisplatin-induced acute kidney injury by inhibiting Mincle/Syk/NF-κB signaling maintained macrophage inflammation / R.Z. Tan, C. Wang, C. Deng, X. Zhong, Y. Yan, Y. Luo, H.Y. Lan, T. He, L. Wang // *Phytotherapy Research*. – 2020. - № Vol. 34. – No. 1. – P. 139-152. DOI: 10.1002/ptr.6507.

166. Teles, Y.C.F. Flavonoids: Biosynthesis, Structures, and Biological Activities / Y.C.F. Teles, M.S.R. Souza, M.F.V. Souza // *Molecules*. – 2018. – Vol. 23. – No. 2. – P. 480. DOI: 10.3390/molecules23020480.

167. Teng, H. Enhancement of bioavailability and bioactivity of diet-derived flavonoids by application of nanotechnology: a review / H. Teng, Y. Zheng, H. Cao, Q. Huang, J. Xiao, L. Chen // *Critical reviews in food science and nutrition*. – 2021. – Vol. 63. – No. 3. – P. 378-393. DOI: 10.1080/10408398.2021.1947772.

168. Thilakarathna, S.H. Flavonoid bioavailability and attempts for bioavailability enhancement / S.H. Thilakarathna, H.P.V. Rupasinghe // *Nutrients*. – 2013. – No.5. – P. 3367-3387. DOI: 10.3390/nu5093367.

169. Wang, Q. Hyperoside: A review on its sources, biological activities, and molecular mechanisms / Q. Wang, H.C. Wei, S.J. Zhou, Y. Li, T.T. Zheng, C.Z. Zhou, X.H. Wan // *Phytotherapy Research*. – 2022. – Vol. 36. – No. 7. – P. 2779-2802. DOI: 10.1002/ptr.7478.

170. Wang, S. Hyperoside attenuates non-alcoholic fatty liver disease in rats via cholesterol metabolism and bile acid metabolism / S. Wang, F. Sheng, L. Zou, J. Xiao, P. Li // *Journal of Advanced Research*. – 2021. – No. 34. – P. 109-122.

171. Wang, Y. Quercetin alleviates acute kidney injury by inhibiting ferroptosis / Y. Wang, F. Quan, Q. Cao, Y. Lin // *Journal of Advanced Research*. – 2021. – No. 69. – 153185 p. DOI: 10.1016/j.jare.2020.07.007

172. Wang, W. Dihydroquercetin protects against renal fibrosis by activating

the Nrf2 pathway / W. Wang, B. L. Ma, C.G. Xu, X. J. Zhou // *Phytomedicine*–2020. – No. 28. – P. 241-243. DOI: 10.1016/j.phymed.2020.153185.

173. Wen, K. Recent Research on Flavonoids and their Biomedical Applications / K. Wen, X. Fang, J. Yang, Y. Yao, K. S. Nandakumar, M. L. Salem, K. Cheng // *Current Medicinal Chemistry*. – 2021. – Vol. 28. – No. 5. – P. 1042-1066. DOI:10.2174/0929867327666200713184138.

174. Williamson, G. The use of flavonoid aglycones in vitro systems to test biological activities: Based on bioavailability data, is this a valid approach? / G. Williamson // *Phytochemistry Reviews*. – 2002. – No. 1. – P.215-222. DOI:10.1023/A:1022515602191.

175. Wu, L. Protective effect of hyperoside against renal ischemia-reperfusion injury *via* modulating mitochondrial fission, oxidative stress, and apoptosis / L. Wu, Q. Li, S. Liu, X. An, Z. Huang, B. Zhang, Y. Yuan, C. Xing // *Free Radical Research*. – 2019. – Vol. 53. – No.7. – P. 727-736. DOI: 10.1080/10715762.2019.1623883.

176. Xing, H. Hyperoside Protected Against Oxidative Stress-Induced Liver Injury *via* the PHLPP2-AKT-GSK-3 β Signaling Pathway *In Vivo* and *In Vitro* / H. Xing, R. Fu, C. Cheng, Y. Cai, X. Wang, D. Deng, X. Gong, J. Chen // *Frontiers in pharmacology*. – 2020. – No. 11. – P. 1065. DOI: 10.3389/fphar.2020.01065.

177. Xu, S. Hyperoside: A Review of Its Structure, Synthesis, Pharmacology, Pharmacokinetics and Toxicity / S. Xu, S. Chen, W. Xia, H. Sui, X. Fu // *Molecules*. – 2022. – Vol. 27. – No. 9. – P. 3009. DOI: 10.3390/molecules27093009.

178. Zhuang, W.B. The Classification, Molecular Structure and Biological Biosynthesis of Flavonoids, and Their Roles in Biotic and Abiotic Stresses / W.B. Zhuang, Y.H. Li, X.C. Shu, Y.T. Pu, X.J. Wang, T. Wang, Z. Wang // *Molecules*. – 2023. – Vol. 28. – No. 8. – P. 3599. DOI: 10.3390/molecules28083599.

Приложение 1. Патенты на изобретения РФ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2802833

**ПРИМЕНЕНИЕ КВЕРЦЕТИНА В КАЧЕСТВЕ
ДИУРЕТИЧЕСКОГО, САЛУРЕТИЧЕСКОГО И
КРЕАТИНИНУРЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Зайцева Елена Николаевна (RU), Алтарева Анастасия Игоревна (RU), Куркин Владимир Александрович (RU), Абрамова Анна Александровна (RU), Савельева Анна Евгеньевна (RU)*

Заявка № **2022129732**

Приоритет изобретения **16 ноября 2022 г.**

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **04 сентября 2023 г.**

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает **16 ноября 2042 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 429b6a0fe3653164daf96f83b73b4aa7
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

Ю.С. Зубов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2802874

**ПРИМЕНЕНИЕ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА В
КАЧЕСТВЕ ДИУРЕТИЧЕСКОГО,
САЛУРЕТИЧЕСКОГО И
КРЕАТИНИУРЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Зайцева Елена Николаевна (RU), Алтарева Анастасия Игоревна (RU), Куркин Владимир Александрович (RU), Цибина Анастасия Сергеевна (RU), Шарова Ольга Владимировна (RU)*

Заявка № **2022129716**

Приоритет изобретения **16 ноября 2022 г.**

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **05 сентября 2023 г.**

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает **16 ноября 2042 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 429b6a0fe3853164ba96f83b73b4aa7
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

Ю.С. Зубов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2802832

**ПРИМЕНЕНИЕ ГИПЕРОЗИДА В КАЧЕСТВЕ
ДИУРЕТИЧЕСКОГО, САЛУРЕТИЧЕСКОГО И
КРЕАТИНИУРЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Зайцева Елена Николаевна (RU), Алтарева Анастасия Игоревна (RU), Куркин Владимир Александрович (RU), Правдивцева Ольга Евгеньевна (RU), Абрамова Анна Александровна (RU), Волкова Надежда Александровна (RU)*

Заявка № 2022129629

Приоритет изобретения **15 ноября 2022 г.**

Дата государственной регистрации
в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **04 сентября 2023 г.**

Срок действия исключительного права
на изобретение истекает **15 ноября 2042 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат: 429b6a0fe3853164baf96f83b73b4aa7
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.05.2023 по 02.09.2024

Ю.С. Зубов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2800375

СРЕДСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ
КРЕАТИНИНУРЕТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Куркин Владимир Александрович (RU), Зайцева Елена Николаевна (RU), Волкова Надежда Александровна (RU), Правдивцева Ольга Евгеньевна (RU), Цибина Анастасия Сергеевна (RU), Климова Анастасия Игоревна (RU)*

Заявка № 2022127818

Приоритет изобретения 26 октября 2022 г.

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 20 июля 2023 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 26 октября 2042 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат 429b6a0fe3853164ba96f83b73b4aa7
Владелец **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 10.05.2023 по 02.08.2024

Ю.С. Зубов



Приложение 2. Акты о внедрении результатов диссертационного исследования

«Утверждаю»
Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
лауреат премии Правительства РФ,
доктор медицинских наук,
профессор

И.Л. Давыдкин
2022 г.

АКТ

о внедрении результатов научно-исследовательской работы Алтаревой Анастасии Игоревны «Влияние кверцетина и его производных на экскреторную функцию почек в норме и при моделировании почечной недостаточности» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология)* (биологические науки) на кафедре фармакологии имени з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

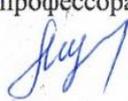
Комиссия в составе сотрудников кафедры фармакологии имени з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева: зав. кафедрой, д. м. н., доцента Е.Н. Зайцевой, профессора кафедры, д. м. н., профессора А.В. Дубищева, доцента кафедры, к. б. н., доцента И.И. Муниной подтверждает использование материалов диссертационного исследования Алтаревой А.И., посвященного изучению фармакологических свойств, механизмов действия, биологической активности и обоснованию использования в медицине флавоноида кверцетина и его производных, в учебном процессе при проведении практических занятий со студентами, а также в научно-исследовательской работе в области фармакологических исследований диуретических лекарственных препаратов.

Внедренные результаты способствуют научному обоснованию механизмов действия и фармакологических свойств исследуемых флавоноидов.

Члены комиссии:

Зав. кафедрой фармакологии имени з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева,
д. м. н., доцент  Е.Н. ЗАЙЦЕВА

Профессор кафедры фармакологии имени з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева,
д. м. н., профессор  А.В. ДУБИЩЕВ

Доцент кафедры фармакологии имени з.д.н. РФ профессора А.А. Лебедева,
к. б. н., доцент  И.И. МУНИНА

443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

*Примечание: В соответствии с Приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 г. № 118 шифр научных специальностей изменен с 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология на 3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология.

«Утверждаю»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
лауреат премии Правительства РФ,
доктор медицинских наук,
профессор

И.Л. Давыдкин

2022 г.

АКТ

о внедрении результатов научно-исследовательской работы Алтаревой Анастасии Игоревны «Влияние кверцетина и его производных на экскреторную функцию почек в норме и при моделировании почечной недостаточности» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология)* (биологические науки) на кафедре фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Комиссия в составе сотрудников кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии: зав. кафедрой, д. фарм. н., профессора В.А. Куркина, доцента кафедры, к. фарм. н., доцента В.М. Рыжова, профессора кафедры, д. фарм. н., доцента О.Е. Правдивцевой подтверждает использование материалов научно-исследовательской работы Алтаревой А.И., посвященной фармакологическому исследованию и обоснованию высокой и разносторонней активности, малой токсичности и применению в медицине флавоноидов, а именно кверцетина и его производных: дигидрокверцетина, гиперозида и рутина, в учебном процессе при проведении практических занятий со студентами, ординаторами и аспирантами.

Внедренные результаты способствуют разработке объективных методик получения, очистки биологически активных соединений, содержащих исследуемые флавоноиды, а также установленные фармакологические свойства являются научным обоснованием создания препаратов на основе кверцетина и его производных.

Члены комиссии:

Зав. кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии,
д. фарм. н., профессор

В.А. КУРКИН

Доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии,
к. фарм. н., доцент

В.М. РЫЖОВ

Профессор кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии,
д. фарм. н., доцент

О.Е. ПРАВДИЦЕВА

443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

*Примечание: В соответствии с Приказом Минобрнауки России от 24.02.2021 г. № 118 шифр научных специальностей изменен с 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология на 3.3.6 - Фармакология, клиническая фармакология.