

© Н.Л.Волобой, И.В.Смирнов, А.А.Бондарев, 2012
УДК 615.254.1-092.4

Н.Л. Волобой¹, И.В. Смирнов¹, А.А. Бондарев¹

СРАВНЕНИЕ МОЧЕГОННОЙ АКТИВНОСТИ АРБУТИНА И ГИДРОКИНОНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ

N.L. Voloboy, I.V. Smirnov, A.A. Bondarev

COMPARISON OF DIURETIC ACTIVITY OF ARBUTIN AND HYDROQUINONE AT VARIOUS INTRODUCTION WAYS IN EXPERIMENTS ON RATS

¹Кафедра фармакогнозии и ботаники, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Барнаул, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Сравнить мочегонное действие арбутина и гидрохинона. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Стандартный образец арбутина и химически чистый гидрохинон вводили крысам энтерально и парентерально в дозах 18 мкмоль/кг и 54 мкмоль/кг. Диуретическую активность веществ оценивали по объему выделенной мочи. В моче определяли содержание ионов натрия и калия. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При энтеральном введении арбутин и гидрохинон обладают мочегонной активностью, при этом она более выражена у арбутина. При парентеральном введении исследуемые вещества не вызывают диуретического эффекта у крыс. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Выявлены значительные различия в мочегонном действии арбутина и гидрохинона. Скорее всего диуретический эффект арбутина и гидрохинона обусловлен их метаболитами.

Ключевые слова: арбутин, гидрохинон, диуретический эффект.

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH: to compare diuretic activity of arbutin and gidroquinon. **MATERIALS AND METHODS:** reference material of arbutin and chemically clean gidroquinon was inserted to rats orally and parenterally in doses of 18 mcM/kg and 54 mcM/kg. Diuretic activity of substances was evaluated by urinary volume. In urine fixed sodium and porassium ions. **RESULTS:** at oral insertion arbutin and gidroquinon have diuretic activity. Most likely that diurectic activity of arbutin and gidroquinon responds to their metabolites.

Key words: arbutin, gidroquinon, diuretic effect.

ВВЕДЕНИЕ

В связи с необходимостью расширения арсенала лекарственных средств возрос интерес к фитотерапии. В настоящее время ученые всего мира, наряду с изучением новых лекарственных растений, проводят более детальные исследования официальных растений. Такой подход позволяет получить новую информацию и расширить область применения многих лекарственных растений. Одной из основных особенностей фитопрепаратов по сравнению с препаратами синтетического происхождения является их широкий спектр терапевтического действия. Разнообразный химический состав растений обуславливает комплексное воздействие на различные звенья патогенеза забо-

леваний и обеспечивает, как правило, мягкое воздействие на организм пациента в целом.

В официальной медицине при урологических заболеваниях находят широкое применение фитопрепараты из листьев толокнянки и брусники. Эти фитосредства сочетают в себе противовоспалительные, антисептические, антиоксидантные и мочегонные свойства [1–3]. Несмотря на то, что терапевтические эффекты данных растений реализуются за счет комплекса биологически активных веществ, большинство исследователей в качестве основного действующего компонента выделяют фенолгликозид арбутин [4, 5]. Под воздействием кислой среды желудка и бактериальных ферментов в организме арбутин гидролизует до глюкозы и гидрохинона [4, 6]. Однако в литературе нет достаточных сведений о том, какое влияние на реализацию лечебного действия растений оказывает арбутин, каки-

Волобой Н.Л. 656038, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ленина, д. 40, АГМУ, кафедра фармакогнозии и ботаники. Тел.: (8-3852) 66-99-27; E-mail: voloboy@gmail.com

Таблица 1

Изменение экскреции натрия с мочой у крыс при введении арбутина и гидрохинона по сравнению с контролем, %

Внутрижелудочное введение				
Доза 18 мкмоль/кг	1-й день	3-й день	5-й день	7-й день
Арбутин (n=12)	43,3	0	23,9	-34,3*
Гидрохинон (n=12)	-11,3	-40*	0	31,3
Доза 54 мкмоль/кг	1-й день	3-й день	5-й день	7-й день
Арбутин (n=12)	-37,3*	4,5	-34,3*	5,9
Гидрохинон (n=12)	-46,1*	-49,6*	-63,4*	-54,8*
Подкожное введение				
Доза 18 мкмоль/кг	1-й день	3-й день	5-й день	7-й день
Арбутин (n=12)	-44,8	76,7*	97,7*	154,4*
Гидрохинон (n=12)	-39,5*	125,5*	179,7*	119,4*
Доза 54 мкмоль/кг	1-й день	3-й день	5-й день	7-й день
Арбутин (n=12)	99*	249,8*	149,8*	267*
Гидрохинон (n=12)	96*	296,2*	97,1*	127,4*

Таблица 2

Изменение экскреции калия с мочой у крыс при введении арбутина и гидрохинона по сравнению с контролем, %

Внутрижелудочное введение				
Доза 18 мкмоль/кг	1-й день	3-й день	5-й день	7-й день
Арбутин (n=12)	73,9*	62,2*	75,4*	51,9*
Гидрохинон (n=12)	19	0	16,1	16,9
Доза 54 мкмоль/кг	1-й день	3-й день	5-й день	7-й день
Арбутин (n=12)	58,5*	138,9*	90,9*	164,3*
Гидрохинон (n=12)	29,6	38,8	21,5	24
Подкожное введение				
Доза 18 мкмоль/кг	1-й день	3-й день	5-й день	7-й день
Арбутин (n=12)	8,5	-31,3*	-19	-21
Гидрохинон (n=12)	-11,9	-18,9	-16,1	-25,7
Доза 54 мкмоль/кг	1-й день	3-й день	5-й день	7-й день
Арбутин (n=12)	-34,5*	-43,3*	-38,8*	-27,6*
Гидрохинон (n=12)	-36,9*	-41*	-54,9*	-41*

ми фармакологическими свойствами он обладает, нет экспериментальных подтверждений тому, что арбутин действует через высвобождение гидрохинона, поскольку на сегодняшний день подробные данные о фармакодинамике арбутина отсутствуют.

В настоящей работе детально исследованы особенности мочегонной активности арбутина и его основного метаболита гидрохинона при различных способах введения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования на животных проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР №75 от 12.08.1997 года) и Федеральным законом РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 года.

Диуретическую активность арбутина и гидрохинона оценивали на 48 лабораторных крысах-самках массой 180–200 гр. Животные были разделены на 4 группы, которым вводили: I – арбутин внутрижелудочно, II – гидрохинон внутрижелудочно, III – арбутин подкожно, IV – гидрохинон подкожно. В ходе эксперимента были определены основные исходные показатели функции почек подопытных животных: диурез, экскреция натрия и калия. Исходные значения диуреза, экскреции натрия и калия в моче животных III и IV групп определяли через сутки после введения физиологического раствора натрия хлорида, который использовался в качестве растворителя для инъекций. Арбутин и гидрохинон крысам вводили в течение семи сут в дозе 18 мкмоль/кг, затем в последующие семь дней в дозе 54 мкмоль/кг. Ежедневно у экспериментальных животных измеряли объем выделенной мочи. В моче через день определяли содержание натрия и калия. Концентрацию ионов определяли методом пламенной фотометрии на фотометре «ФПА-2-01» (Россия). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0 путем расчета средней (X) и средней квадратичной ошибки (m). О достоверности различий судили, используя непараметрический критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. Значимость различий считали достоверной при $p < 0,05$ [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рис. 1 представлена динамика изменения диуреза крыс после введения веществ. При введении арбутина и гидрохинона внутрижелудочно в дозе 18 мкмоль/кг отмечалось постепенное нарастание диуреза. Статистически значимых показателей по сравнению с контролем оно достигало с четвертого по шестой дни эксперимента для обоих веществ.

После увеличения дозы вводимых веществ в 3 раза диурез статистически значимо увеличивался с первого дня и вплоть до окончания эксперимента (рис. 2). Следует отметить, что, несмотря на то, что оба вещества оказали мочегонное действие, у арбутина он был значительно выше. Так максимальное увеличение образования мочи при введении арбутина в дозе 54 мкмоль/кг превышало контрольное в 5 раз, гидрохинона – в 3 раза.

У крыс, получавших арбутин и гидрохинон подкожно, увеличения диуреза не было зарегистрировано (рис. 3). Отмечалась лишь тенденция к повышению объема выделяемой мочи при введении арбутина в дозе 54 мкмоль/кг (рис. 4). При этом,

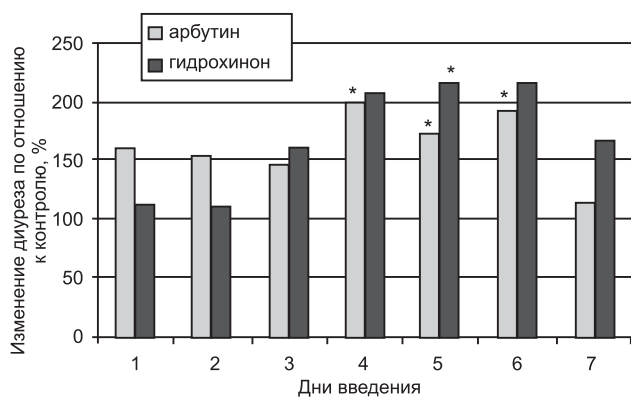


Рис. 1. Мочегонная активность арбутина и гидрохинона при внутрижелудочном введении в дозе 18 мкмоль/кг. Примечание: здесь и на рис. 2–4: * – достоверное изменение величин ($p \leq 0,05$); контрольные значения соответствуют 100%.

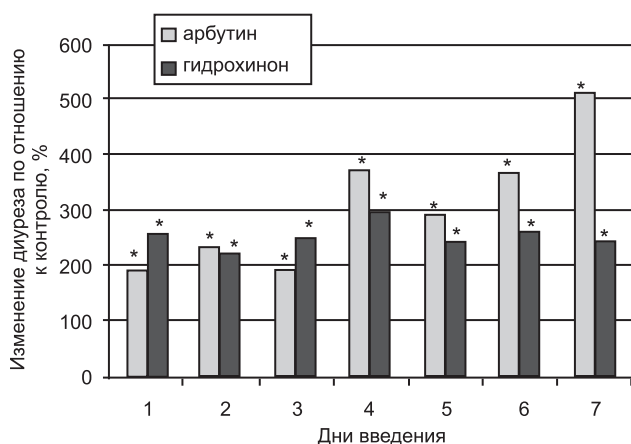


Рис. 2. Мочегонная активность арбутина и гидрохинона при внутрижелудочном введении в дозе 54 мкмоль/кг.

во второй и седьмой дни это увеличение было достоверно.

Как видно из табл. 1, внутрижелудочное введение исследуемых веществ в обеих дозах не вызвало натрийуретического эффекта. А в некоторые дни исследования экскреция натрия снижалась. Гидрохинон в дозе 54 мкмоль/кг во все дни наблюдения достоверно снижал экскрецию натрия с мочой. Однако при подкожном введении наблюдалась обратная картина. Оба вещества во всех экспериментах повышали экскрецию натрия на протяжении всего эксперимента.

В табл. 2 отражены результаты влияния исследуемых веществ на выведение калия. Арбутин внутрижелудочно во всех дозах достоверно увеличивал экскрецию калия с первого дня введения и до завершения эксперимента. Гидрохинон не оказал воздействия на экскрецию калия ни в одной дозе. При подкожном применении в дозе 18 мкмоль/кг оба вещества не влияли на выведение калия. Напротив, наблюдалась тенденция к уменьшению его концентрации в моче. При увеличении дозы до

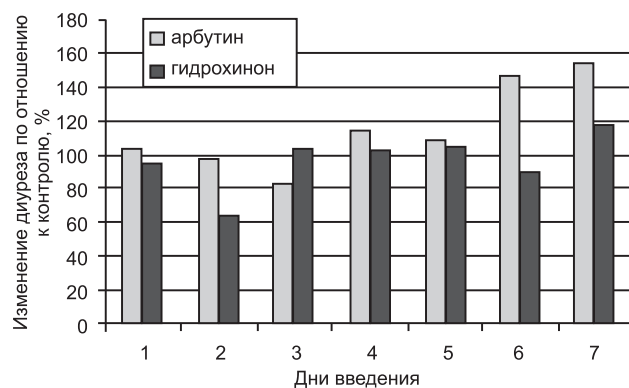


Рис. 3. Мочегонная активность арбутина и гидрохинона при подкожном введении в дозе 18 мкмоль/кг.

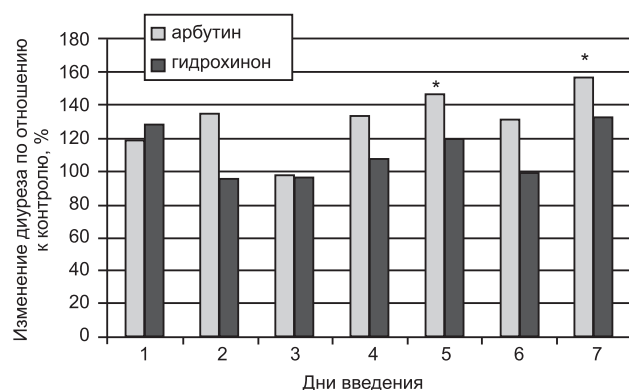


Рис. 4. Мочегонная активность арбутина и гидрохинона при подкожном введении в дозе 54 мкмоль/кг.

54 мкмоль/кг уменьшение экскреции калия достигало достоверных величин.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований установлено, что при энтеральном введении оба вещества обладают выраженной диуретической активностью. При этом, следует отметить, что мочегонный эффект данных веществ носит дозозависимый характер. Парентеральное применение исследуемых веществ не влияло на диурез и экскрецию ионов натрия и калия почками у крыс. По-видимому, такое различие в действии может быть обусловлено тем, что, попадая в желудочно-кишечный тракт, молекулы арбутина и гидрохинона претерпевают метаболические изменения. Как описано в литературе [2], арбутин под действием кислой среды желудка гидролизует до гидрохинона, который затем, поступая в печень, метаболизируется до сульфатов и глюкуронидов. В таком случае мочегонный эффект от применения чистого гидрохинона должен быть выраженнее, чем от арбутина (поскольку возможно, что не все молекулы арбутина будут гидролизированы в желудке), или одинаков, так как вещества вводили в эквивалентной дозе. Но экспе-

рименты показали, что мочегонное действие значительно более выражено у арбутина. Этот факт свидетельствует о наличии у арбутина второго механизма мочегонного действия, не связанного с высвобождением свободного гидрохинона после гидролиза в желудочно-кишечном тракте.

На экскрецию натрия арбутин и гидрохинон влияли одинаково. При внутривенном введении веществ не наблюдалось увеличения выделения натрия с мочой, следовательно диуретический эффект арбутина и гидрохинона, возможно, не связан с выведением ионов натрия и за ним эквивалентных количеств воды, как в с группе петлевых диуретиков. А некоторое снижение его экскреции возможно связано с активацией компенсаторной натрийсберегающей функции почек в противовес усилению потери жидкости. Подкожные инъекции арбутина и гидрохинона, напротив, вызывали усиление экскреции натрия, однако это не отразилось на увеличении диуреза.

Интересно отметить, что арбутин при приеме пер ор вызывал увеличение экскреции калия, а при подкожном введении нет. Возможно, увеличение выведения калия арбутином связано с влиянием его на какой-либо вид калий-хлорных транспортеров. А поскольку калийурез наблюдался только при энтеральном применении, скорее всего эффект вызывал не сам арбутин, а его метаболит, но очевидно это не гидрохинон. Гидрохинон в ходе всего эксперимента не вызывал повышения выведения ионов калия с мочой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе выявлены значительные различия в мочегонной активности арбутина и гидрохинона.

Наряду с реализацией мочегонного действия через высвобождение гидрохинона, арбутин, очевидно, имеет еще как минимум один альтернативный общепредполагаемому механизм диуретического действия. Также показано отсутствие перспектив использования арбутина в инъекциях по причине его неэффективности. Результаты исследования позволяют предложить к использованию арбутин в качестве диуретика для приема в виде пероральных лекарственных форм как альтернативу мочегонным сборам и салуретикам, вызывающим существенные нарушения водно-солевого обмена, особенно при курсовом лечении.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Машковский МД. Лекарственные средства. 15-е изд. перераб., испр. и доп. ООО «Издательство Новая Волна», М., 2005: 512
2. Охрименко ЛП, Калинкина ГИ, Дмитрук СЕ. Сравнительное исследование толокнянки, брусники и близких к ним видов, произрастающих в Республике Саха (Якутия). *Химия растительного сырья* 2005; (1): 31–35
3. Dykes GA, Amarowicz R, Pegg RB. Enhancement of nisin antibacterial activity by a bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi*) leaf extract. *Food Microbiol* 2003; 20(2):211–216
4. Dykes GA, Amarowicz R, Pegg RB. An antioxidant bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi*) extract modulates surface hydrophobicity of a wide range of food-related bacteria: implications for functional food safety. *Food Control* 2003; 14: 515
5. Quintus J, Kovar KA, Link P, Hamacher H. Urinary excretion of arbutin metabolites after oral administration of bearberry leaf extracts. *Planta Med* 2005; 71:147–152
6. Chukarina EV, Vlasov AM, Eller KI. Quantitative determination of arbutin and hydroquinone in leaves *Arctostaphylos*, *Vaccinium* and species. *Voprosy Pitaniia* 2007; 76: 82
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. Практика, М., 1998; 459

Поступила в редакцию 05.09.2012 г.
Принята в печать 11.10.2012 г.