

УДК: 616.36-07:619

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.4.194

ОЦЕНКА РЕЛЕВАНТНОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОЧЕЧНОГО КЛИРЕНСА КОФЕИНА НА МОДЕЛИ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Понамарев В.С.* – канд. ветеринар. наук, доц. каф. фармакологии и токсикологии (ORCID 0000-0002-6852-3110); Кострова А.В. – асп. каф. фармакологии и токсикологии

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет
ветеринарной медицины»

*psevdopyos@mail.ru

Ключевые слова: клиренс-тест, кофеин, почечный клиренс

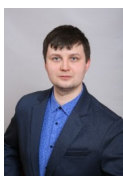
Keywords: clearance test, caffeine, renal clearance

Финансирование: Исследование выполнено за счет гранта Российского
научного фонда № 23-26-00011, <https://rscf.ru/project/23-26-00011>

Поступила: 25.10.2024

Принята к публикации: 02.12.2024

Опубликована онлайн: 16.12.2024



РЕФЕРАТ

В контексте изучения клиренс-методов оценки экзогенных субстанций как диагностического показателя состояния гепатобилиарной системы, исследователи не пришли к однозначному выводу, какой из показателей клиренса является наиболее релевантным, поэтому данный вопрос требует дальнейшего изучения. Основная цель данного исследования – выявить основные показатели почечного клиренса у клинически здоровых продуктивных животных (крупный рогатый скот) и оценить релевантность данных показателей в сравнении с данными, полученными в предыдущем опыте, по оценке плазменного клиренса. Исследования проводились в 2024 году в одном из животноводческих хозяйств Псковской области молочного направления, в экспериментах использовался голштинизированный крупный рогатый скот, средняя продуктивность – до 5,5 тыс. молока в год, возраст – $1 \pm 0,2$ года. Опытным животным однократно вводился изотонический раствор кофеиннатрия бензоата (ООО «Мосагроген», Россия) в дозировке 5 мг/кг, так как данная дозировка является наиболее безопасной в токсикологическом отношении и наиболее репрезентативной в клиническом. Спустя 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18 и 24 часа у подопытных животных отбирали мочу путём массажа мочевого пузыря, после чего уровни кофеина определяли методом иммуноферментного анализа по методике и с использованием тест-системы ИФА-Кофеин на стриповом ИФА-анализаторе Stat Fax 4700 (США). Полученные результаты сравнивались с концентрацией кофеина в плазме крови из предыдущей серии экспериментов посредством определения коэффициента корреляции по методикам вычисления коэффициента корреляции Пирсона, Спирмена, Фехнера. Показатели почечного и плазменного [10] клиренса имеют прямую умеренную взаимосвязь, что подтверждается всеми методиками измерения коэффициента корреляции. Эта взаимосвязь подчеркивает

важность функционального состояния почек для системного метаболизма и фармакокинетики экзогенных субстанций, а также возможность применимости данной диагностической модели на практике.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Плазменный и почечный клиренсы лекарственных средств представляют собой два ключевых механизма, которые обеспечивают удаление препаратов из организма, но хотя оба процесса направлены на скорейшую метаболизацию и экскрецию потенциального ксенобиотика, они имеют принципиальные отличия [1-3].

Плазменный клиренс описывает скорость, с которой лекарственное средство удаляется из плазмы крови, он учитывает метаболизм экзогенного агента посредством функционирования гепатобилиарной системы, а также их связывание с белками плазмы. Высокий плазменный клиренс может указывать на интенсивный метаболизм или экстракцию препарата, что критически важно при разработке оптимальных схем лечения или диагностических моделей [4].

Почечный клиренс, в свою очередь, является показателем, отражающим способность почек удалять лекарственные вещества из крови и экскретировать их с мочой. Основные процессы, задействованные в почечном клиренсе, включают фильтрацию в клубочках, канальцевую секрецию и реабсорбцию. Эта величина позволяет оценить эффективность почечной функции [5].

В контексте изучения клиренс-методов оценки экзогенных субстанций как диагностического показателя состояния гепатобилиарной системы, исследователи не пришли к однозначному выводу [4-6], какой из показателей клиренса является наиболее релевантным, поэтому данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Основная цель данного исследования – выявить основные показатели почечного клиренса у клинически здоровых продуктивных животных (крупный рогатый скот) и оценить релевантность данных показателей в сравнении с данными, полученными в предыдущем опыте, по

оценке плазменного клиренса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Исследования проводились в 2024 году в одном из животноводческих хозяйств Псковской области молочного направления, в экспериментах использовался голштинизированный крупный рогатый скот, средняя продуктивность – до 5,5 тыс. молока в год, возраст – $1 \pm 0,2$ года.

Из животных, по принципу пар аналогов, была опытная ($n=20$) и интактная ($n=20$) группы, состоящие из разнополых животных. Интактная группа была введена в эксперимент с целью исключения ложноположительных результатов и перекрёстной чувствительности с другими метилксантинами. Все животные были стратифицированы по живой массе, условиям кормления и содержания. Основным критерием отбора также являлось отсутствие различных патологий путём физического осмотра и клинико-биохимических параметров [7].

Опытным животным однократно вводился изотонический раствор кофеин-натрия бензоата (ООО «Мосагроген», Россия) в дозировке 5 мг/кг, так как данная дозировка является наиболее безопасной в токсикологическом отношении и наиболее репрезентативной в клиническом [8].

Спустя 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18 и 24 часа у подопытных животных отбирали мочу путём массажа мочевого пузыря [9], после чего уровни кофеина определяли методом иммуноферментного анализа по методике и с использованием тест-системы ИФА-Кофеин (производитель Gold Standard Diagnostics, США) на стриповом ИФА-анализаторе Stat Fax 4700 (США).

Полученные результаты сравнивались с концентрацией кофеина в плазме крови из предыдущей серии экспериментов [10] посредством определения коэффициента корреляции по методикам вычисления

коэффициента корреляции Пирсона [11], Спирмена[12], Фехнера[11].

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Результаты расчета вышеуказанных показателей представлены в таблице 1. Коэффициенты корреляции рассчитывал относительно показателей предыдущей серии экспериментов [10]. Интактная группа не представлена в таблице, так как наличие метилксантинов по итогам эксперимента не было детектировано.

В первую очередь, следует отметить трудновоспроизводимость методики исследования почечного клиренса по сравнению с плазменным в связи с крайне небольшой концентрацией вещества. Это порождает ряд сложностей, которые за-

трудняют получение точных и воспроизводимых результатов. Необходимость в высокоточных аналитических методах и специализированном оборудовании становится очевидной, особенно в условиях ограниченных ресурсов и времени.

Показатели почечного и плазменного [10] клиренса имеют прямую умеренную взаимосвязь, что подтверждается всеми методиками измерения коэффициента корреляции (Пирсона, Спирмена, Фехнера). Эта взаимосвязь подчеркивает важность функционального состояния почек для системного метаболизма и фармакокинетики экзогенных субстанций, а также возможность применимости данной диагностической модели на практике.

Таблица 1 – Концентрация кофеина в моче у клинически здорового крупного рогатого скота и коэффициенты Пирсона, Спирмена, Фехнера в сравнении с показателями плазменного клиренса

	Концентрация кофеина (в мкг/мл ⁻¹)		Значение коэффициента корреляции Пирсона		Значение коэффициента корреляции Спирмена		Значение коэффициента корреляции Фехнера	
Т после введения / пол живот- ных	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
1 час	0,14 ±0,06	0,16 ± 0,03	+0,63	+ 0,71	+ 0,74	+0,77	+0,61	+0,67
2 часа	0,14 ±0,04	0,15 ±0,02						
3 часа	0,14 ±0,01	0,12 ±0,04						
4 часа	0,12 ±0,03	0,12 ±0,05						
5 часов	0,12 ±0,02	0,11 ±0,03						
6 часов	0,09 ±0,01	0,10 ±0,04						
8 часов	0,08 ±0,01	0,09 ±0,02						
10 часов	0,08 ±0,01	0,09 ±0,01						
12 часов	0,03	0,04 ±0,01						
18 часов	0	0						
24 часа	0	0						

* достоверное отличие между ♂ и ♀ ($p<0.05$)

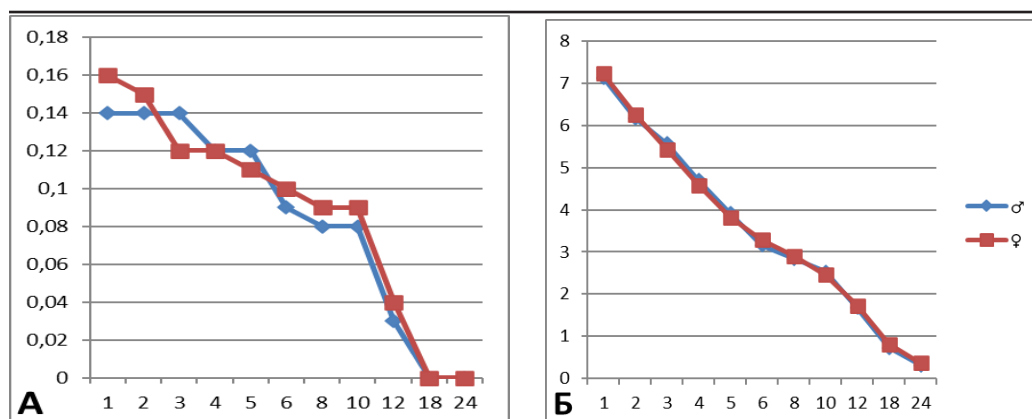


Рисунок 1 – Концентрация кофеина в моче (А) у клинически здорового крупного рогатого скота в сравнении с показателями плазменного клиренса (Б). По вертикальной оси концентрация кофеина (мкг/мл^{-1}), по горизонтальной оси время (ч.). Заметны общие тенденции (планомерное снижение).

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Изучение клиренс-методов оценки состояния функциональных систем, таких как плазменный и почечный клиренс, является неотъемлемой частью современной ветеринарной фармакологии, предоставляя важные данные для оценки физиологического состояния организма. Актуальность этих исследований становится особенно очевидной в контексте клинической практики, где мониторинг фармакокинетических параметров различных экзогенных субстанций обладает значительным предикторным потенциалом.

Современные подходы к анализу фармакокинетических показателей для экзогенных субстанций позволяют не только количественно оценивать эффективность почечной экскреции, но и детализировать механизмы взаимодействия плазменного и почечного клиренса. Изучение данных корреляций открывает новые горизонты в понимании патофизиологических процессов, происходящих в организме, и способствует разработке более точных методов диагностики и лечения различных заболеваний, в частности, гепатобилиарной или выделительной систем.

ASSESSING THE RELEVANCE OF CAFFEINE RENAL CLEARANCE IN A BOVINE MODEL

Ponamarev V.S.* – Associate Professor, Ph.D. of Veterinary Science, Kostrova A.V. – Assistant Professor of Pharmacology and Toxicology (ORCID 0000-0002-6852-3110)

St. Petersburg State University of Veterinary Medicine"

*pseudopyos@mail.ru

Financing: The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-26-00011, <https://rscf.ru/project/23-26-00011>.

ABSTRACT

In the context of studying clearance methods for assessing exogenous substances as a diagnostic indicator of the state of the hepatobiliary system, the researchers did not come to an unambiguous conclusion about which of the clearance indicators is the most relevant, so this issue requires further study. The main objective of this study is to identify the main indicators of renal clearance in clinically healthy productive animals (cattle) and to assess the relevance of these indicators in comparison with the data obtained in the previous experiment on assessing plasma clearance. The studies were conducted in 2024 in one of the livestock farms of the Pskov region of the dairy industry, Holsteinized cattle were used in the experiments,

average productivity is up to 5.5 thousand milk per year, age is 1 ± 0.2 years. The experimental animals were given a single injection of an isotonic solution of caffeine sodium benzoate (ООО Mosagrogen, Russia) at a dosage of 5 mg/kg, since this dosage is the safest in toxicological terms and the most representative in clinical terms. After 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18 and 24 hours, urine was collected from the experimental animals by massaging the bladder [9], after which the caffeine levels were determined by the enzyme immunoassay method using the ELISA-Caffeine test system (manufacturer Gold Standard Diagnostics, USA) on a Stat Fax 4700 strip ELISA analyzer (USA). The results obtained were compared with the concentration of caffeine in blood plasma from the previous series of experiments by determining the correlation coefficient using the methods for calculating the Pearson, Spearman, and Fechner correlation coefficients. Renal and plasma clearance indices have a direct moderate relationship, which is confirmed by all methods of measuring the correlation coefficient. This relationship emphasizes the importance of the functional state of the kidneys for the systemic metabolism and pharmacokinetics of exogenous substances, as well as the possibility of applicability of this diagnostic model in practice.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Борисова, Е. О. Основы фармакокинетики лекарственных средств / Е. О. Борисова // Справочник поликлинического врача. – 2014. – № 6. – С. 44-51.
2. Хапалюк, А. В. Фармакокинетика лекарственных средств: взаимосвязь особенностей всасывания с терапевтической эффективностью и безопасностью / А. В. Хапалюк // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2022. – № 1(80). – С. 16-26.
3. Проблемы химико-аналитических лабораторий при исследовании фармакокинетики лекарственных средств / Е. И. Савельева, Т. И. Алюшина, Г. В. Каракашев, А. С. Радиллов // Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии: сборник тезисов докладов пятой Междисциплинарной конференции, Судак, 15–18 сентября 2019 года. – Судак: Издательство "Перо", 2019. – С. 78.
4. Основы фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств: учебное пособие / Е.В. Бибарцева, О.А. Наumenko, Е.С. Барышева, А.Н. Сизенцов, Оренбургский гос. ун-т. – Оренбург: ОГУ, 2021. – 94 с.
5. Мирошников, М. В. Обзор методов определения скорости клубочковой фильтрации в доклинических исследованиях / М. В. Мирошников, М. А. Ковалева, К. Т. Султанова // Лабораторные животные для научных исследований. – 2024. – № 3. – С. 66-77. – DOI 10.57034/2618723X-2024-03-06.
6. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: Спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия» / Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич. — М.: Литтерра, 2005. — 288 с.
7. Биохимия печени и лабораторная оценка ее физиолого-биохимического состояния: учебно-методическое пособие / О. С. Белоновская, А. А. Лисицына, Л. Ю. Карпенко, А. А. Бахта. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины, 2014. – 116 с.
8. JANUS, K., & ANTOSZEK, J. (2000). The effect of sex and age on caffeine pharmacokinetics in cattle. Research in Veterinary Science, 69(1), 33–37.
9. Мотузко, Н. С. Физиология мочевого выделения сельскохозяйственных животных: учебно-методическое пособие / Н. С. Мотузко, В. К. Гусаков; Учреждение образования "Витебская ордена "Знак Почета" государственная академия ветеринарной медицины". – Витебск: Без издательства, 2003. – 19 с.
10. Фармакокинетические параметры кофеина у крупного рогатого скота в контексте оценки функционального состояния печени/ О. С. Попова, В. С. Понамарев, А. В. Кострова, Л. А. Агафонова // Международный вестник ветеринарии. – 2024. – № 3. – С. 177-181. – DOI 10.52419/issn2072-2419.2024.3.177.
11. Саадалов, Т. Методика расчета коэф-

фициента корреляции Фехнера и Пирсона, и их области применения / Т. Саадалов, Р. Мырзаibraимов, Ж. Д. Абдуллаева // Бюллетень науки и практики. – 2021. – Т. 7, № 10. – С. 270-276. – DOI 10.33619/2414-2948/71/31.

12. Павлова, К. В. Применение коэффициента ранговой корреляции Спирмена в статистических исследованиях / К. В. Павлова // Наука УИС. – 2023. – Т. 3, № 3(3). – С. 28-32.

REFERENCES

1. Borisova, E. O. Fundamentals of Pharmacokinetics of Medicines / E. O. Borisova // Handbook of a Polyclinic Doctor. - 2014. - No. 6. - P. 44-51.
2. Khapalyuk, A. V. Pharmacokinetics of Medicines: Relationship between Absorption Features and Therapeutic Efficacy and Safety / A. V. Khapalyuk // General Medicine: Scientific and Practical Therapeutic Journal. - 2022. - No. 1 (80). - P. 16-26.
3. Problems of chemical analytical laboratories in the study of drug pharmacokinetics / E. I. Savelyeva, T. I. Alyushina, G. V. Karakashev, A. S. Radilov // Molecular and biological aspects of chemistry, pharmaceuticals and pharmacology: collection of abstracts of reports of the fifth Interdisciplinary Conference, Sudak, September 15-18, 2019. - Sudak: Pero Publishing House, 2019. - P. 78.
4. Fundamentals of pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs: a textbook / E. V. Bibartseva, O. A. Naumenko, E. S. Barysheva, A. N. Sizentsov, Orenburg State University. - Orenburg: OSU, 2021. - 94 p.
5. Miroshnikov, M. V. Review of methods for determining the glomerular filtration rate in preclinical studies / M. V. Miroshnikov, M. A. Kovaleva, K. T. Sultanova // Laboratory animals for scientific research. - 2024. - No. 3. - P. 66-77. - DOI 10.57034/2618723X-2024-03-06.
6. Clinical pharmacokinetics. Practice of drug dosing: Special. issue of the series "Rational pharmacotherapy" / Yu. B. Belousov, K. G. Gurevich. - M.: Litterra, 2005. - 288 p.
7. Biochemistry of the liver and laboratory assessment of its physiological and biochemical state: a teaching aid / O. S. Belonovskaya, A. A. Lisitsyna, L. Yu. Karpenko, A. A. Bakhta. - St. Petersburg: St. Petersburg State Academy of Veterinary Medicine, 2014. - 116 p.
8. JANUS, K., & ANTOSZEK, J. (2000). The effect of sex and age on caffeine pharmacokinetics in cattle. Research in Veterinary Science, 69(1), 33–37.
9. Motuzko, N. S. Physiology of urination in farm animals: a teaching aid / N. S. Motuzko, V. K. Gusakov; Educational Institution "Vitebsk Order of the Badge of Honor State Academy of Veterinary Medicine". – Vitebsk: Without publishing house, 2003. – 19 p.
10. Pharmacokinetic parameters of caffeine in cattle in the context of assessing the functional state of the liver / O. S. Popova, V. S. Ponomarev, A. V. Kostrova, L. A. Agafonova // International Bulletin of Veterinary Medicine. – 2024. – No. 3. – P. 177-181. – DOI 10.52419/issn2072-2419.2024.3.177.
11. Saadlov, T. Methodology for calculating the Fechner and Pearson correlation coefficient, and their areas of application / T. Saadlov, R. Myrzaibraimov, Zh. D. Abdullaeva // Bulletin of Science and Practice. – 2021. – Vol. 7, No. 10. – P. 270-276. – DOI 10.33619/2414-2948/71/31.
12. Pavlova, K. V. Application of Spearman's rank correlation coefficient in statistical research / K. V. Pavlova // Science of UIS. – 2023. – Vol. 3, No. 3(3). – P. 28-32.