

WPŁYW LEKU UKRAIN NA WYBRANE PARAMETRY BIOCHEMICZNE ŚWIADCZĄCE O FUNKCJI NEREK SZCZURÓW PODDANYCH DZIAŁANIU ETANOLU

EFFECT OF UKRAIN ON SELECTED BIOCHEMICAL PARAMETERS INDICATING KIDNEY FUNCTIONING OF RATS PRETREATED WITH ETHANOL

Dr n. farm. Magdalena Izdebska, dr n. farm. Iwona Piątkowska-Chmiel,
prof. dr hab. n. farm. Ewa Jagiełło-Wójtowicz

Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Kierownik Katedry: Prof. dr hab. n. farm. Ewa Jagiełło-Wójtowicz

Streszczenie

Ukrain (tiofosforowo-kwasowo pochodna alkaloidów *Chelidonium majus* L.) często stosowany jest przed lub po chemioterapii i/lub radioterapii. Przypadkowe lub rozmyślne stosowanie alkoholu etylowego przez pacjentów przyjmujących Ukrain może prowadzić do wystąpienia nieprzewidywalnych interakcji. Badania tej pracy przeprowadzono na szczurach, samcach szczepu Wistar. Zwierzęta otrzymywały dootrzewnowo (ip) etanol (3 g/kg) i Ukrain (28 mg/kg ip) jednorazowo lub jeden raz dziennie przez 10 dni. Po 24 godzinach, jak również po 11 dniach od iniekcji etanolu, zwierzęta dekapitowano i pobierano krew do badań. W surowicy krwi oznaczono parametry biochemiczne świadczące o funkcji nerek tj. stężenie mocznika, kreatyniny oraz beta-2-mikroglobuliny (β -2-M). W pracy wykazano istotne zwiększenie wszystkich badanych parametrów biochemicznych 24 godziny po podaniu szczurom etanolu. Natomiast po 11 dniach od intoksykacji notowano istotny wzrost stężenia mocznika oraz zmniejszenie stężenia β -2-M w surowicy krwi. Ukrain podany w jednorazowej dawce, jak również przez 10 dni, istotnie obniżał stężenie mocznika i zwiększał stężenia β -2-M i kreatyniny (tylko po 11 dniach) w surowicy krwi szczurów poddanych działaniu etanolu. Uzyskane wyniki wyraźnie wskazują, że łączne stosowanie leku Ukrain z alkoholem prowadzi do toksycznej interakcji. Spostrzeżenia te powinny być zamieszczone w informacji stosowania leku.

Słowa kluczowe: Ukrain, etanol, mocznik, kreatynina, beta-2-mikroglobulina (β -2-M), szczury

Summary

Ukrain (thiophosphoric acid derivative of *Chelidonium majus* L. alkaloids) is often administered before or after radiotherapy and/or chemotherapy. Incidental or purposeful application of ethanol by patients taking Ukrain may lead to unpredictable interactions. The aim of the study was to examine the effect of Ukrain on selected biochemical parameters indicating kidney functioning in rats treated with ethanol. The experiment was carried out on Wistar male rats. The animals received intraperitoneally (ip) ethanol (3g/kg) and Ukrain (28 mg/kg) only once or once daily for ten days. After 24 hrs and 11 days after the ethanol injections, the rats were decapitated and blood was collected for biochemical examinations. The serum concentrations of urea, creatinine and beta-2-microglobulin (β -2-M) were determined. The study showed a significant increase in all the parameters 24 hrs after ethanol intoxication. However, 11 days after the intoxication the urea concentration went up significantly while β -2-M was lowered.

It was found that a single dose of Ukrain as well as 10-day treatment with drug significantly decreased urea concentration and increased β -2-M and creatinine concentrations (only after 11 days) in the serum rats pretreated with ethanol. The results explicitly show that administration of Ukrain and alcohol lead to toxic interaction. Warning about such interaction should be included in the direction for use of Ukrain.

Key words: Ukrain, ethanol, urea, creatinine, beta-2-microglobulin (β -2-M), rats.

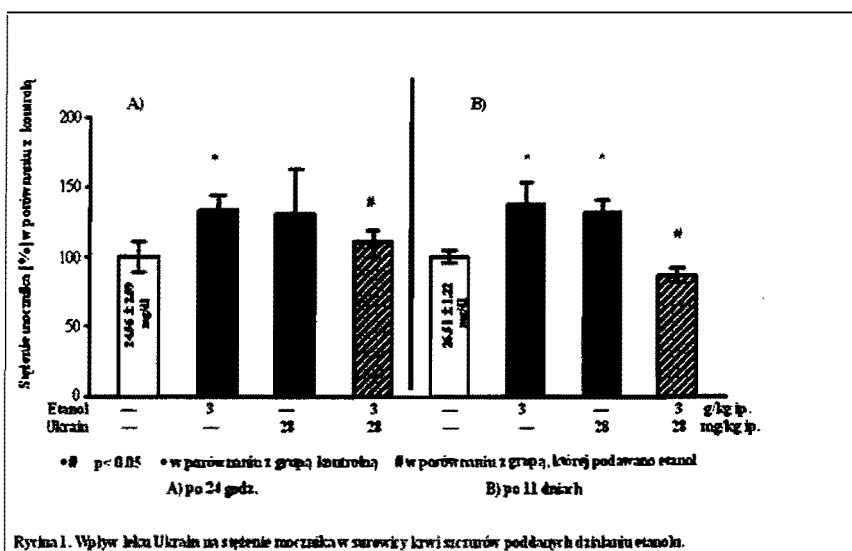
Wstęp

Tiofosforowo-kwasowo pochodna alkaloidów *Chelidonium majus L.* (półsyntetyczny lek o nazwie Ukrain) stosowana jest w terapii onkologicznej przed lub po chemioterapii i/lub radioterapii [1,2,3]. Ukrain jest dobrze tolerowany przez pacjentów w różnym wieku, poprawia ich stan ogólny i przedłuża życie chorego. Co więcej, Ukrain zmniejsza toksyczne efekty niektórych wcześniej stosowanych cytostatyków [3]. W świetle aktualnych danych klinicznych wiadomo, że pacjenci z chorobą nowotworową niejednokrotnie przyjmują różne leki oraz preparaty ziołowe lub witaminowe, często w postaci alkoholowych roztworów. Znane są także przypadki osób leczonych cytostatykami i sięgających po alkohol, chociażby dla poprawy ogólnego nastroju czy też uśmierzania bólu. Przejawowe bądź rozmyślne stosowanie alkoholu etylowego przez pacjentów przyjmujących Ukrain może powodować wystąpienie interakcji o nieznanym przebiegu i skutkach. W dostępnym piśmiennictwie klinicznym brak jest danych dotyczących interakcji leku Ukrain z etanolem. W pracach doświadczalnych, w których stosowano lek Ukrain w zatruciach szczurów alkoholem metylowym lub glikolem etylowym, stwierdzono zarówno ochronne jak też niepożądane działanie leku [4,5,6]. Prace te były inspiracją do podjęcia niniejszych badań, w których oceniano wpływ leku Ukrain na wybrane parametry biochemiczne świadczące o funkcji nerek (mocznik, kreatynina oraz beta-2-mikroglobulina) w surowicy krwi szczurów poddanych działaniu etanolu.

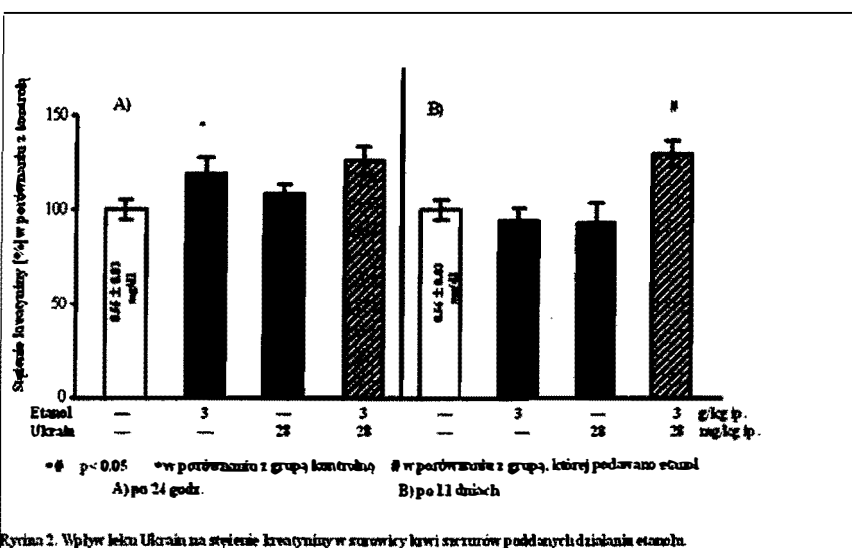
Materiał i metody

Badania przeprowadzono na szczurach, samcach szczepu Wistar o masie ciała 220 ± 10 g. Zwierzęta pochodziły od licencjonowanego dostawcy (Hodowla Zwierząt Laboratoryjnych, Teresa Górzowska, Warszawa, Polska). Szczury przebywały w klatkach, w pomieszczeniu o standardowych warunkach laboratoryjnych (temp. $20 \pm 1^\circ\text{C}$, stała wilgotność, hałas) z zachowaniem na-

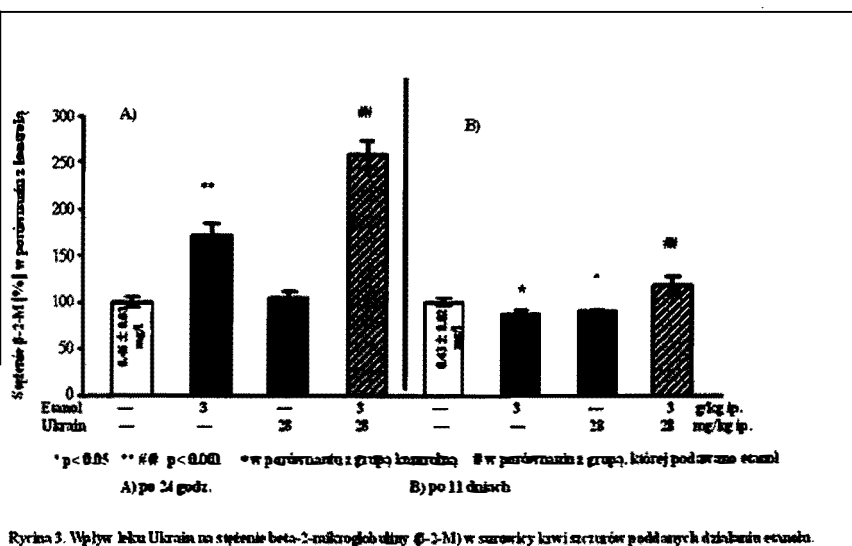
turalnego cyklu dobowego. Miały swobodny dostęp do wody i paszy. Po 3 dniach adaptacji zwierzęta rozdzielano losowo do 8 grup doświadczalnych liczących po 8 sztuk. Procedury eksperymentalne badań uzyskały zgodę i zostały zatwier-



Ryżina 1. Wpływ leku Ukrain na stężenie mocznika w surowicy krwi szczurów poddanych działaniu etanolu.



Ryżina 2. Wpływ leku Ukrain na stężenie kreatyniny w surowicy krwi szczurów poddanych działaniu etanolu.



Ryżina 3. Wpływ leku Ukrain na stężenie beta-2-mikroglobuliny (β-2-M) w surowicy krwi szczurów poddanych działaniu etanolu.

dzone przez I Lokalną Komisję Etyczną d/s Doświadczeń na Zwierzętach Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

Alkohol etylowy (etanol cz.d.a 96% v/v, POCH, Gliwice, Polska) oraz Ukrain (wodny koncentrat 1:30 cz.d.a, Ukrainian Anti-Cancer Institute, Vienna, Austria) przygotowywano *ex tempore* jako roztwory wodne. Etanol w dawce 3 g/kg (30% v/v) i Ukrain w dawce 28 mg/kg podawano szczurom dootrzewnowo (ip), w stałej objętości 0,5 cm³/100g m.c. Zwierzęta grup kontrolnych otrzymywały identyczne objętości wody do iniekcji (*aqua pro injectione*, Polfa Lublin, Polska).

Procedura doświadczeń składała się z dwóch części (I i II):

I – Ukrain podawano szczurom jednorazowo po 1 godz. od iniekcji etanolu.

II – Po 24 godz. od podania szczurom etanolu stosowano Ukrain 1x dziennie przez 10 dni.

W I części doświadczeń zwierzęta dekapitowano po 24 godz. od iniekcji leku, a w II układzie 11 dnia tj. po 24 godz. od ostatniej iniekcji leku. Pobierano krew do próbek polistyrenowych na skrzep. Po wykrzepnięciu wirowano (3000 obr./min) przez 15 min. Surowicę przechowywano w temp. -20°C do jednoczesnego oznaczania parametrów biochemicznych.

W surowicy krwi oznaczano stężenia: mocznika i kreatyniny (Cormay Diagnostic S.A., Lublin, Polska) oraz beta-2-mikroglobuliny (β-2-M, ELISA, IBL Immuno-Biological Laboratories, Hamburg, Niemcy) przy użyciu gotowych zestawów diagnostycznych.

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono przy użyciu testu Newmana-Keulsa przy poziomie istotności p<0,05.

Wyniki i ich omówienie

Diagnostyka laboratoryjna funkcji nerek oparta jest na oznaczaniu w surowicy krwi m.in. mocznika i kreatyniny wydalanych głównie przez nerki. Zwiększone ich stężenia mogą świadczyć o zaburzeniu funkcji nerek [7]. Z danych literaturowych [8,9] wynika także, że czułym wskaźnikiem zmniejszenia wartości przesączania kłębuszkowego oraz stopnia uszkodzenia cewek proksymalnych nerek jest podwyższone stężenie β-2-mikroglobuliny (β-2-M) w surowicy krwi.

Na podstawie uzyskanych w pracy wyników wykazano, zarówno po 24 godz., jak też po 11 dniach od jednorazowego podania szczurom etanolu (3g/kg ip), istotne zmiany w oznaczanych w surowicy krwi parametrach biochemicznych, wskazujących na zaburzenie czynności nerek (Ryc. 1,2,3). Po 24 godz. obserwowano istotne zwiększenie stężenia mocznika, kreatyniny i β-2-M, a w 11 dniu istotne zwiększenie tylko stężenia mocznika oraz zmniejszenie stężenia β-2-M. Wyniki te potwierdzają inni autorzy [10,11] oraz nasze wcześniejsze badania [12], w których wykazano zaburzenia funkcji nerek szczurów po ostrym zatruciu alkoholami.

W pracy wykazano również, że Ukrain (28 mg/kg) podany ip jednorazowo, jak też 1x dziennie przez 10 dni

szczurom poddanym działaniu etanolu, istotnie zmniejszał stężenie mocznika ale zwiększał stężenie kreatyniny (tylko po 11 dniach) i β-2-M. Obserwowane pogorszenie funkcji nerek badanych zwierząt wydaje się być efektem toksycznej interakcji pomiędzy etanolem i lekiem Ukrain.

Wnioski

1. Jednorazowe podanie szczurom etanolu (3 g/kg ip) istotnie zaburzało badane parametry biochemiczne w surowicy krwi świadczące o funkcji nerek, zarówno po 24 godz. jak też po 11 dniach.
2. Ukrain podany jednorazowo jak też 1 x dziennie przez 10 dni szczurom poddanym działaniu etanolu istotnie zmniejszał stężenie mocznika i zwiększał stężenie β-2-M oraz kreatyniny (tylko po 11 dniach) w porównaniu z grupą, która otrzymywała tylko etanol.
3. Łączne stosowanie leku Ukrain z etanolem prowadzi do toksycznej interakcji u szczurów.

Piśmiennictwo

1. Jagiełło-Wójtowicz E, Kleinrok Z, Urbanska EM.: Ukrain (NSC-631570) in experimental and clinical studies: a review. *Drugs Exp Clin Res* 1998; 24 (5-6): 213-19.
2. Nowicky JW. i wsp.: Ukrain both as an anticancer and immunoregulatory agent. *Drugs Exp Clin Res* 1992; 18: 51-54.
3. Uglyanitsa KN. i wsp.: Ukrain: A novel antitumor drug. *Drugs Exp Clin Res* 2000; 26(5-6): 341-56.
4. Izdebska M, Jagiełło-Wójtowicz E.: Effect of single or 10-day treatment with Ukrain on some biochemical parameters in the serum of rats acutely intoxicated with alcohols. *Toxicol Lett* 2005; 158 (Suppl.1), P2-58:56.
5. Izdebska M, Jagiełło-Wójtowicz E.: Protective effects of NSC-631570 in rats acutely intoxicated by ethylene glycol. *Przegł Lek* 2005; 62(6): 638.
6. Jagiełło-Wójtowicz E, Izdebska M, Piątkowska-Chmiel I.: Effect of Ukrain on selected biochemical parameters in the serum of methanol-intoxicated rats. *Int J Immunother* 2003; 19(2-4):197-200.
7. Angielski S.: Nerki. W: *Biochemia kliniczna*. Red. Angielski S, Jakubowski Z, Dominiczak MH. Wyd. Preseusz, Sopot 1997, 44-78.
8. Bukowska C, Krzywiecka M, Kniżewska M.: Właściwości i występowanie beta-2-mikroglobuliny oraz jej przydatność diagnostyczna. *Przegł Pediatr* 1998, 28(3): 167-169.
9. Bianchi C.: Reappraisal of serum beta2-mikroglobulin as marker of GFR. *Ren Fail* 2001; 23: 419-29.
10. Epstein M.: Alcohol's impact on kidney function. *Alcohol Health Res World* 1997; 21(1): 84-91.
11. Starek A.: Nerki i drogi moczowe. W: *Toksykologia narządowa*. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa 2007, 167-88.
12. Izdebska M.: Ocena niektórych parametrów biochemicznych świadczących o funkcji nerek w surowicy krwi szczurów poddanych ostremu zatruciu alkoholami. *Farm Przegł Nauk* 2007; 11/12: 39-42.