

УДК 615.224.03:612.46-019

*И.И. Заморский, Р.Б. Косуба, И.Г. Кишкан, О.В. Геруш, А.М. Горошко,
И.Л. Куковская, А.Е. Петрюк, Н.Д. Филипец*

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Резюме. Суммированы результаты двадцатилетних экспериментальных исследований кафедры фармакологии Буковинского государственного медицинского университета по влиянию кардиоваскулярных лекарственных средств (диметилксантин, антагонисты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), антагонисты кальция и метаболитотропные препараты) на функциональное состояние почек. На фоне водного диуреза в условиях длительного (7 дней) введения препаратов определен наиболее выразительный диуретиче-

ский эффект в ряду – эуфиллин \geq ксантинола никотинат = даларгин > тиотриазолин > дилтиазем \geq корвитин; натрийуретический – эуфиллин > ирбесартан > ксантинола никотинат \geq эналаприл > даларгин > тиотриазолин > дилтиазем; калийуретический – ирбесартан > даларгин > тиотриазолин > ксантинола никотинат > эуфиллин \geq дилтиазем > эналаприл.

Ключевые слова: кардиоваскулярные лекарственные средства, функция почек, крысы.

Введение. Основной задачей современной фармакологии кроме синтеза и создания новых более эффективных и безопасных лекарственных средств является углубленное изучение фармакологических эффектов хорошо известных препаратов с целью расширения показаний к применению и более рационального и безопасного их назначения в клинике. Кардиоваскулярные лекарственные средства с различным химическим строением, механизмами действия и фармакодинамическими эффектами (синтетические диметилксантин – эуфиллин и ксантинола никотинат; кардиопротекторы – тиотриазолин, даларгин (аналог опиоидных пептидов), биофлавоноиды липофлавон и корвитин, антагонисты РААС – эналаприл, ирбесартан; антагонисты кальция – дилтиазем) имеют широкий спектр применения при различных заболеваниях [12] и прямо или косвенно влияют на функциональное состояние почек и регуляцию водно-солевого гомеостаза (ВСГ) [2, 3, 6, 9-11]. Исследование влияния сердечно-сосудистых лекарственных средств на показатели деятельности почек и процессы ВСГ в эксперименте дополняет фармакодинамические свойства препаратов [3, 7, 10, 11, 14, 15], экспериментально обосновывает их назначение при задержке воды и солей в организме [4, 5, 8]. Научные исследования в этом направлении на кафедре фармакологии Буковинского государственного медицинского университета начаты более 20 лет назад (в то время Черновицкий мединститут) профессором Ю.И. Ивановым. Эти исследования, остающиеся актуальными до сих пор, продолжили заведующие кафедрой фармакологии профессора Р.Б. Косуба и И.И. Заморский.

Цель исследования. Сравнить влияние кардиоваскулярных лекарственных средств на экскреторную и ионорегулирующую функции почек в условиях водной нагрузки.

Материал и методы. Эксперименты проведены в условиях водного диуреза после длительного (7 дней) введения крысам исследуемых препаратов в условно эффективных дозах, которые вводили в объеме 0,5 мл/100 г массы тела. Аминофиллин (эуфиллин-Н 200, “Фармак”, Киев) в дозе 20 мг/кг, ксантинола никотинат (“Галичфарм”, Львов) – 3 мг/кг, эналаприл (“Здоровье”, Харьков) – 1 мг/кг, ирбесартан (апровель, “Санofi”, Франция) – 10 мг/кг, даларгин (“Биолек”, Харьков) – 0,5 мг/кг, липофлавон (“Биолек”, Харьков) и корвитин (Борщаговский ХФЗ, Киев) – по 8 мг/кг вводили внутривентриально. Дилтиазем (“Sanofi”, Франция) 5 мг/кг и тиотриазолин (“Галичфарм”, Львов) 100 мг/кг – интрагастрально. Через 30 мин после последнего введения препаратов животным в желудок вводили питьевую воду комнатной температуры в объеме 5 % от массы тела и собирали мочу за 2 ч, в которой методом пламенной фотометрии на ФПЛ-1 определяли концентрацию ионов натрия и калия [1, 13]. Статистический анализ результатов проводили методом параметрической статистики с помощью программы “Statgrafics” (США) с определением t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Экспериментально установлено, что исследованные кардиоваскулярные препараты в разной степени изменяют функциональное состояние почек. В условиях водного диуреза мочегонное действие (рис. 1) преобладает у метилксантиновых препаратов эуфиллина и ксантинола никотината, а также аналога лейцин-энкефалина даларгина, которые почти в равной степени в 1,4-1,3 раза ($p < 0,05$) усиливают диурез у животных. Несколько более слабое мочегонное действие проявляет кардиопротекторный препарат тиотриазолин, под действием которого диурез достоверно возрастает в 1,2 раза. Антагонист кальция дилтиазем и

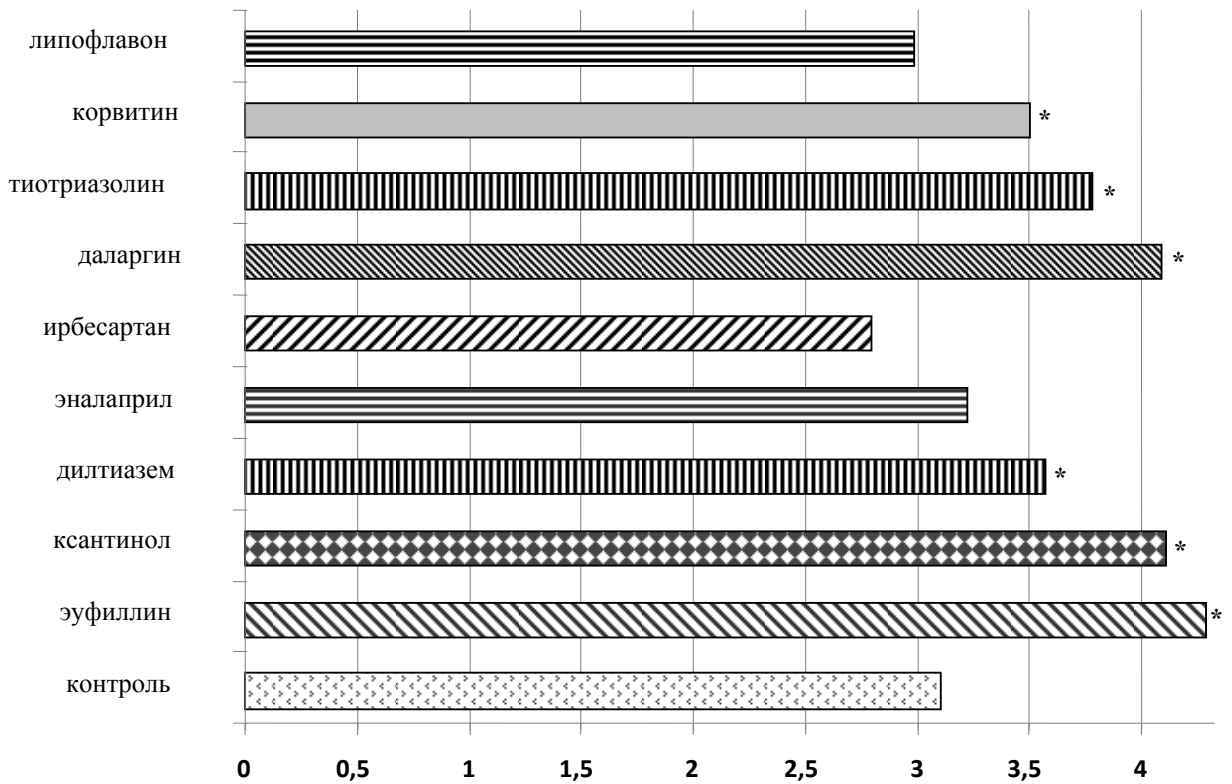


Рис. 1. Сравнительное влияние кардиоваскулярных лекарственных средств на диурез (мл / 2 ч / 100 г)

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с контролем

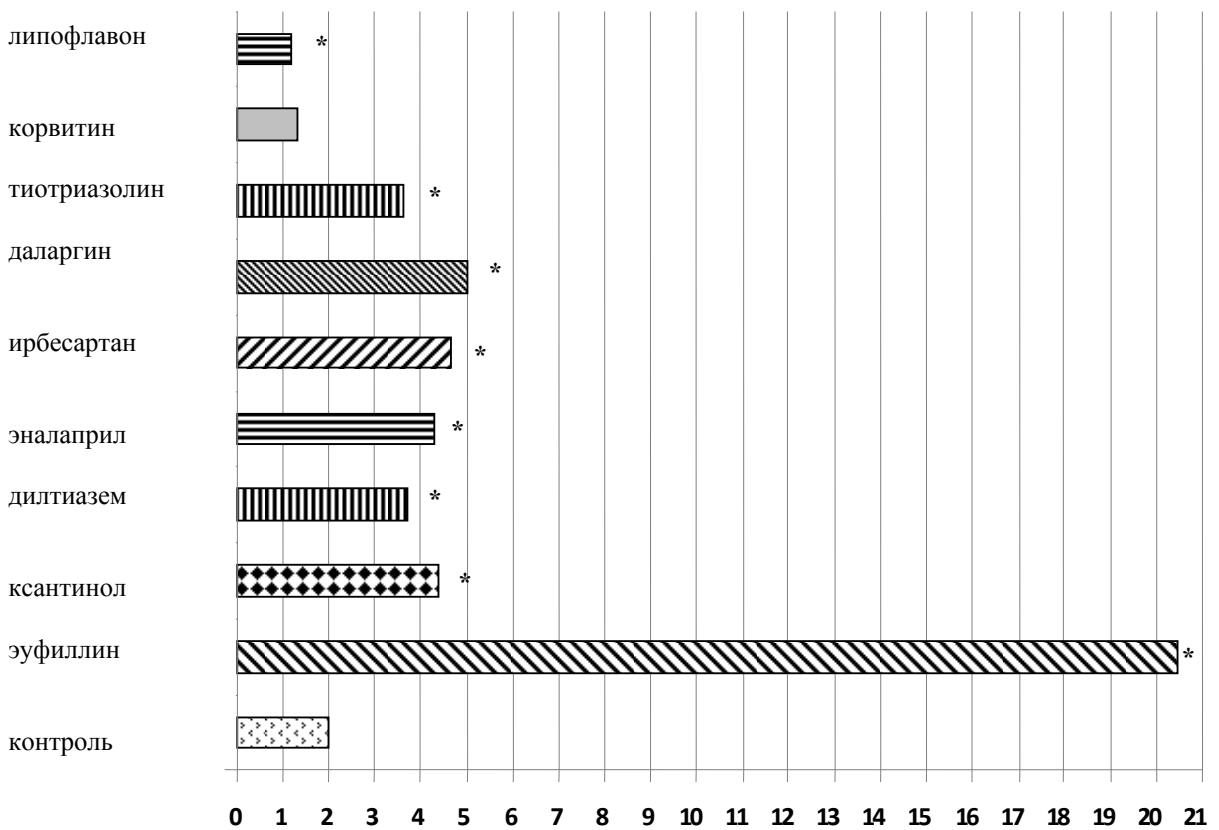


Рис. 2. Сравнительное влияние кардиоваскулярных лекарственных средств на натрийурез (ммоль / 2 ч / 100 г)

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем

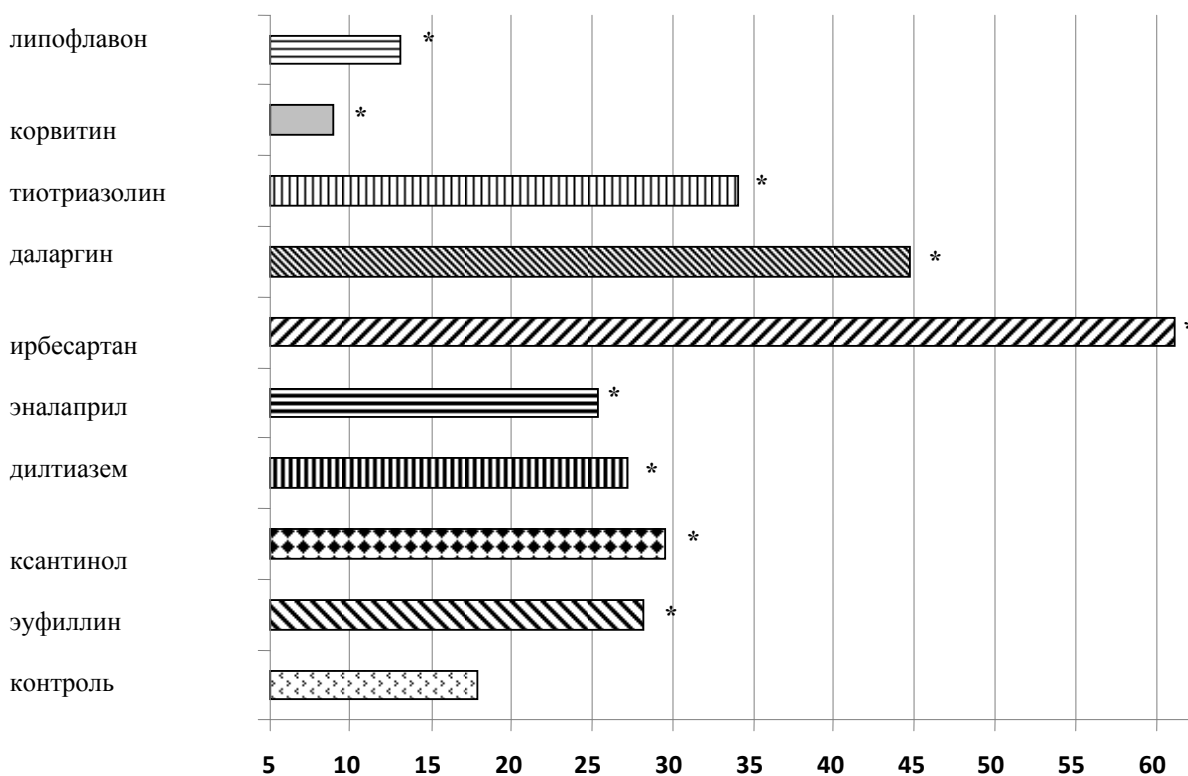


Рис. 3. Сравнительное влияние кардиоваскулярных лекарственных средств на калийурез (мкмоль/2 ч/100 г)

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем

водорастворимый препарат кверцетина корвитин тоже достоверно увеличивают мочеотделение на 15 % и 13 % соответственно. Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента эналаприл имеет лишь статистически недостоверную тенденцию к слабому диуретическому действию, увеличивая мочеиспускание лишь на 4 % по сравнению с контролем (до $2,81 \pm 0,053$ мл/2 ч/100 г против $2,70 \pm 0,134$ мл/2 ч/100 г). По силе диуретического действия исследованные кардиоваскулярные лекарственные средства располагаются в следующей последовательности: эуфиллин \geq ксантинола никотинат = даларгин $>$ тиотриазолин $>$ дилтиазем \geq корвитин. Другие препараты – липосомальная форма кверцетина липофлавон и блокатор ангиотензиновых рецепторов (AT_1) ирбесартан достоверно не влияют на интенсивность диуреза.

Экскреция ионов натрия наиболее отчетливо возрастает под влиянием эуфиллина (рис. 2), натрийуретическое действие которого достигает $20,44 \pm 0,367$ мкмоль/2 ч/100 г, что в 10 раз больше, чем в контроле. Ингибитор ангиотензиновых рецепторов ирбесартан существенно в 2,3 раза повышает натрийурез. Почти одинаково в 2,2-2,1 раза ($p < 0,05$) увеличивают экскрецию ионов натрия ксантинола никотинат и эналаприл. Под влиянием аналога опиоидных пептидов даларгина диурез достоверно возрастает в 2 раза. Значительно более слабое натрийуретическое действие вызывают дилтиазем и тиотриазолин, повышая экскрецию данного катиона в 1,7-1,8 раза ($p < 0,05$). По выраженности натрийуретического эффекта указанные препараты располагаются

таким образом: эуфиллин $>$ ирбесартан $>$ ксантинола никотинат \geq эналаприл $>$ даларгин $>$ тиотриазолин $>$ дилтиазем. Препараты кверцетина, особенно липофлавон, в данных условиях уменьшают натрийурез (в 1,7 раза).

Исследование калийуреза у крыс свидетельствует (рис. 3), что наибольший калийуретический эффект вызывает ингибитор ангиотензиновых рецепторов ирбесартан, который увеличивает экскрецию данного катиона в 3,4 раза. Рассчитанный при этом коэффициент соотношения ионов натрия и калия в моче для ирбесартана является самым низким среди исследованных препаратов и составляет 0,077 условных единиц, что может угрожать дефицитом ионов калия в организме при длительном его применении.

Значительное калийуретическое действие вызывает даларгин. Экскреция ионов калия при его введении составляет $44,68 \pm 3,437$ мкмоль/2 ч/100 г, что в 2,5 раза превышает аналогичный показатель в контроле. Натрий / калиевый коэффициент для даларгина тоже достаточно низкий и составляет 0,113 единиц. Несколько меньшей мерой (в 1,9 раза) повышает калийурез тиотриазолин, однако его натрий / калиевый показатель на 0,007 единиц меньше, чем у даларгина. Синтетические диметилксантины ксантинола никотинат и эуфиллин увеличивают экскрецию ионов калия почти в равной степени в 1,7-1,6 раза соответственно. Однако, коэффициент соотношения ионов натрия и калия в моче почти в 5 раз выше для эуфиллина по сравнению с ксантинола никотинатом и составляет 0,724 единиц. Калийуретиче-

ским действием обладают также дилтиазем и эналаприл, которые повышают экскрецию ионов калия в 1,5 и 1,4 раза соответственно. Однако, менее выраженным калийуретическим препаратом в данном случае является эналаприл, натрий / калиевый показатель которого составляет 0,169 единиц против 0,136 у дилтиазема. Калий-задерживающее действие вызывают препараты кверцетина липофлавоноид и корвитин, которые уменьшают экскрецию ионов калия в 1,4 и 2,0 раза соответственно.

По силе калийуретического действия препараты располагаются таким образом: ирбесартан > далаггин > тиазидолизин > ксантинола никотинат > эуфиллин \geq дилтиазем > эналаприл. Корвитин и липофлавоноид наряду с уменьшением натрийуреза уменьшают и экскрецию ионов калия. При сравнении натрий / калиевого показателя среди исследованных кардиоваскулярных препаратов видно, что он наибольший у эуфиллина > эналаприла > ксантинола никотината > дилтиазема > далагина > тиазидолина > ирбесартана.

Выводы

1. В условиях длительного (7 дней) введения на фоне водной нагрузки исследованные кардиоваскулярные лекарственные средства (синтетические диметилксантины – эуфиллин и ксантинола никотинат; кардиопротекторы – тиазидолизин, корвитин; антагонисты РААС – эналаприл, ирбесартан; антагонисты кальция – дилтиазем; аналог опиоидных пептидов далаггин) оказывают диуретический и салуретический эффекты.

2. По результатам экспериментального сравнительного исследования действия кардиоваскулярных препаратов на почки определены наиболее сильные по силе диуретического действия – эуфиллин \geq ксантинола никотинат = далаггин > тиазидолизин > дилтиазем \geq корвитин; по натрийуретическому действию – эуфиллин > ирбесартан > ксантинола никотинат \geq эналаприл > далаггин > тиазидолизин > дилтиазем; и по калийуретическому действию – ирбесартан > далаггин > тиазидолизин > ксантинола никотинат > эуфиллин \geq дилтиазем > эналаприл.

Перспективы дальнейших исследований.

Обнаруженные диуретический и салуретический эффекты кардиоваскулярных препаратов в эксперименте необходимо учитывать при использовании этих лекарств по основным показаниям, что требует дальнейшего клинического подтверждения.

Литература

1. Берхин Е.Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов. – Барнаул: Алтайское книжн. изд-во, 1972. – 199 с.
2. Бойчук Т.М. Зміни екскреторної функції нирок, фібринолізу та протеолізу під впливом ксантинолу нікотинату / Т.М. Бойчук, І.Г. Кишкан. “Людина та ліки – Україна”: тези доповідей V Національного конгресу, Київ, 20-22 березня 2012 р. – К., 2012. – С. 65.

3. Ренальні ефекти тиазидолину: Методичні рекомендації / О.В. Геруш, Р.Б. Косуба, О.Р. Піннякко [та ін.]. – К., 2003. – 20 с.
4. Пат. 39159 Україна, А61Р13/00. Спосіб корекції гострої ниркової недостатності / О.М. Горошко, І.І. Заморський, О.В. Геруш. – № u200810367; заявл. 13.08.2008 р.; опубл. 10.02.2009. Бюл. № 3.
5. Горошко О.М. Обґрунтування використання препаратів з нефропротекторною дією для лікування гострої ниркової недостатності / О.М. Горошко, І.І. Заморський // Інформ. лист Укрмедпатентінформу МОЗ України № 128-2009 від 15.04.2009 про нововведення в системі охорони здоров'я. – К., 2009. – 4 с.
6. Заморський І.І. Препарати кверцетина підвищують виживаемість живих тварин при гострій печеній недостатності / І.І. Заморський, О.М. Горошко, О.В. Геруш, С.Ю. Штрыголь: Сборник матеріалів Російського національного конгресу «Человек и лекарство»: Москва, 11-15 апреля 2011 г. – М.: Человек и лекарство, 2011. – С. 439.
7. Кишкан І.Г. Роль простагландинів у ренальній дії тренталу і ксантинолу нікотинату / І.Г. Кишкан // Бук. мед. вісник. – 2003. – Т. 7, № 1-2. – С. 71-73.
8. Косуба Р.Б. Застосування тренталу і ксантинолу нікотинату при хронічній серцевій недостатності / Р.Б. Косуба, І.Г. Кишкан // Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. – К., 2000. – 1 с.
9. Косуба Р.Б. Еуфіліни і функція нирок / Р.Б. Косуба, І.Г. Кишкан // Ліки. – 2003. – № 1-2. – С. 55-59.
10. Косуба Р.Б. Функція нирок за дії кардиоваскулярних лікарських засобів / Р.Б. Косуба, І.Г. Кишкан, І.Л. Куковська, А.Є. Петрюк: матеріали XI Конгресу світової федерації українських лікарських товариств. – Полтава, 2006. – С. 583-584.
11. Пішак В.П. Вплив дилтиазему та сполучного застосування дилтиазему з еналаприлом на функціональний стан нирок у щурів / В.П. Пішак, Н.Д. Філіпцев, Ю.Є. Роговий // Одес. мед. ж. – 2003. – № 2. – С. 12-14.
12. Метаболитные и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции / И.С. Чекман, Н.А. Горчакова, С.Б. Французова, Е.А. Нагорная. – К.: Поліграф плюс, 2009. – 155 с.
13. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень / С.Ю. Штрыголь, В.М. Лісовий, І.А. Зупанець [та ін.]. – К.: НФаУ, 2009. – 48 с.
14. NO-induced mechanisms of renal functions after the introduction of thiotreazolin / O. Gerush, I. Gerush, I. Meshchyshen [et al.] // FEBS J. – 2008. – Vol. 275, № 1. – P. 332.
15. Zamorskii I.I. Protective effects of quercetin preparations by experimental acute renal failure / I.I. Zamorskii, O.M. Goroshko // Acta Pharmacol. Sin. – 2006. – Vol. 27, Suppl. 1. – P. 415.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ ВПЛИВ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК В ЕКСПЕРИМЕНТІ

*І.І. Заморський, Р.Б. Косуба, І.Г. Кишкан, О.В. Геруш, О.М. Горошко,
І.Л. Куковська, А.Є. Петрюк, Н.Д. Філіпець*

Резюме. Підсумовані результати двадцятирічних експериментальних досліджень кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету щодо впливу кардіоваскулярних лікарських засобів (диметилксантини, антагоністи ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, антагоністи кальцію та метаболітотропні препарати) на функціональний стан нирок. На тлі водного діурезу за умов тривалого (7 днів) уведення препаратів визначено найбільш виразний діуретичний ефект у ряду: еуфілін \geq ксантинолу нікотинат = даларгін $>$ тіотриазолін $>$ дилтіазем \geq корвітин; натрійуретичний – еуфілін $>$ ірбесартан $>$ ксантинолу нікотинат \geq еналаприл $>$ даларгін $>$ тіотриазолін $>$ дилтіазем; калійуретичний – ірбесартан $>$ даларгін $>$ тіотриазолін $>$ ксантинолу нікотинат $>$ еуфілін \geq дилтіазем $>$ еналаприл.

Ключові слова: кардіоваскулярні лікарські засоби, функція нирок, щури.

A COMPARATIVE INFLUENCE OF CARDIOVASCULAR DRUGS ON THE FUNCTIONAL STATUS OF THE KIDNEYS IN AN EXPERIMENT

*I.I. Zamorskii, R.B. Kosuba, I.G. Kishkan, O.V. Gerush, A.M. Goroshko,
I.L. Kukovskaya, A.E. Petryuk, N.D. Filipets*

Abstract. The authors have studied the functional condition of the kidneys upon introducing cardiovascular agents (dimethylxanthines, antagonists of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), calcium antagonists and metabolitotropic agents). The most expressive diuretic effect has been determined under the conditions of a prolonged introduction of water diuresis in the series – aminophylline \geq xantinol nicotinate – dalargin $>$ thiotriazolini $>$ diltiazem – corvitine; natriuretic – aminophylline $>$ irbesartan $>$ xantinol nicotinate \geq enalapril $>$ dalargin $>$ thiotriazolini $>$ diltiazem; kaliuretic – aprovel $>$ dalargin $>$ thiotriazolini $>$ xantinol nicotinate $>$ aminophylline \geq diltiazem $>$ enalapril.

Key words: cardiovascular drugs, renal function, rats.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. Л.І. Власик

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 128-132

Надійшла до редакції 22.08.2012 року

© И.И. Заморский, Р.Б. Косуба, И.Г. Кишкан, О.В. Геруш, А.М. Горошко,
И.Л. Куковская, А.Е. Петрюк, Н.Д. Филипец, 2012

УДК 616.61-008.64-06:616-001.81

И.И. Заморский, С.П. Пасевич

ЛИПИДНАЯ И БЕЛКОВАЯ ПЕРОКСИДАЦИЯ В ПОЧКАХ И ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

Резюме. В эксперименте изучено состояние пероксидации липидов и белков в почках, а также в плазме крови взрослых самцов белых беспородных крыс в условиях хронической гипобарической гипоксии. Гипоксию моделировали в модифицированной проточной барокамере путем 2-часовой ежедневной имитации подъема крыс на высоту 4000 м над уровнем моря со скоростью подъема 24 км/ч в течение 4 недель. Установлено, что на четвертой неделе хронического гипоксического воздействия наблюдается значительное накоп-

ление продуктов липидной и белковой пероксидации в почках и плазме крови крыс. При этом накопление продуктов как липидной, так и, особенно, белковой пероксидации в ткани почек было более выраженным, чем в плазме крови животных.

Ключевые слова: хроническая гипобарическая гипоксия, продукты липидной и белковой пероксидации, почки и плазма крови крыс.

Введение. Известно, что наиболее интенсивное и длительное повышение процессов свободнорадикального окисления в липидном слое биологических мембран наблюдается при гипоксии [6]. Влияние гипоксии на многочисленные фи-

зиологические и биохимические процессы в тканях и клетках двоякое и противоположно направленное [5]. Почки – орган с интенсивным уровнем окислительного метаболизма, что и определяет их повышенную чувствительность к измене-

© И.И. Заморский, С.П. Пасевич, 2012