

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,
Л.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 метаболіотропні 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,
L.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 metabolotropic 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,
Л.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

Таблица

Содержание малонового альдегида и окислительно-модифицированных белков в плазме крови и почках крыс в условиях хронической гипобарической гипоксии на 4-ой неделе воздействия гипоксии ($\bar{x} \pm S_x$, $n=7$)

| Показатель | Контроль | Хроническая гипобарическая гипоксия |
|--|--------------|-------------------------------------|
| Содержание малонового альдегида в плазме крови, мкмоль/л | 11,7±0,93 | 16,6±1,19 p<0,01 |
| Содержание малонового альдегида в ткани почек, мкмоль/г ткани | 31,2±3,34 | 61,6±2,56 p<0,001 |
| Содержание окислительно-модифицированных белков в плазме крови, е.о.п./г белка | 0,67±0,138 | 1,14±0,254 p<0,005 |
| Содержание окислительно-модифицированных белков в ткани почек, е.о.п./г ткани | 0,016±0,0021 | 0,083±0,0090 p<0,001 |

Примечания. p — достоверность различий по сравнению с данными контроля; е.о.п. — единицы оптической плотности

ниям кислородного снабжения [3], играют существенную роль в развитии компенсаторных реакций при гипоксии. Поэтому, гипоксия, как типовой патологический процесс, играет важную роль в патогенезе многих заболеваний почек как хронического, так и острого течения [4, 7].

Учитывая важность понимания механизмов адаптации к воздействию недостаточного поступления в организм кислорода, а также механизмов повреждающего влияния гипоксии на всех уровнях организма, целесообразным является изучение состояния свободнорадикального окисления макромолекул на почечном и системном уровнях при хронической гипобарической гипоксии.

Цель исследования. Изучить состояние пероксидации липидов и белков в условиях хронической гипобарической гипоксии в почках и плазме крови крыс.

Материал и методы. Исследования проведены на белых лабораторных беспородных крысах-самцах репродуктивного возраста средней массой 120–180 г, которых содержали на стандартном сбалансированном пищевом рационе со свободным доступом к воде. Животных разделили на две группы ($n=7$): первую группу составили интактные животные; во второй группе моделировали хроническую гипобарическую гипоксию в модифицированной проточной барокамере путем имитации подъема крыс на высоту 4000 м над уровнем моря со скоростью подъема 24 км/ч. На этой высоте животных выдерживали в течение 2 часов ежедневно на протяжении 4 недель.

Эвтаназию животных осуществляли путем декапитации под легким эфирным наркозом. Состояние пероксидации макромолекул в почках и плазме крови крыс оценивали по содержанию малонового альдегида (МА) [2] и окислительно-модифицированных белков (ОМБ) [1]. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Excel-7 и Statistica 6.0 с использованием критерия t Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Согласно полученным данным выявлено (табл.), что на четвертой неделе воздействия хроничес-

кой гипобарической гипоксии как в почках, так и в плазме крови крыс наблюдается активация пероксидации макромолекул – как липидов, так и белков.

Так, в результате воздействия хронической гипоксии содержание МА (вторичного продукта большей части свободнорадикальных реакций, приводящих к окислению полиненасыщенных жирных кислот) в плазме крови увеличивалось в 1,4 раза по сравнению с данными контроля. В то же время в ткани почек крыс содержание этого продукта липидной пероксидации более существенно возрастало – в 2 раза по сравнению с интактными животными. Такая интенсификация процессов липопероксидации указывает, среди прочего, на отсутствие компенсации к окислительному стрессу, вызванному хронической гипоксией, путем увеличения утилизации продуктов пероксидного окисления липидов.

Содержание продуктов ОМБ – надежного маркера окислительных повреждений тканей и органов, в условиях воздействия хронической гипобарической гипоксии в плазме крови увеличивалось в 1,7 раза по сравнению с контролем, и еще более существенно вырос этот показатель в ткани почек крыс – более чем в 5 раз. Учитывая это, можно утверждать о наличии выраженных окислительных разрушений белков на четвертой неделе влияния гипоксии.

Выводы

1. В условиях хронического (в течение четырех недель) гипоксического воздействия в ткани почек и плазме крови крыс наблюдается накопление продуктов пероксидации липидов и белков, что указывает на недостаточное срабатывание компенсаторных реакций увеличения утилизации токсичных свободнорадикальных метаболитов.

2. В ткани почек накопление продуктов как липидной, так и, особенно, белковой пероксидации вследствие хронического гипоксического воздействия более выражено, чем в плазме крови животных.

Перспективы дальнейших исследований. Необходимо дальнейшее исследование состояния

баланса прооксидантов и антиоксидантов в ткани почек и плазме крови в условиях воздействия хронической гипоксии для выявления механизмов гипоксического воздействия.

Литература

1. Мещишен І.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові / І.Ф. Мещишен // Бук. мед. вісник. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 156-158.
2. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
3. Chiang C.-K. Dysregulated oxygen metabolism of the kidney by uremic toxins: review / C.-K. Chiang, T. Tanaka, M. Nangaku // J. Ren. Nutr. – 2012. – Vol. 22, № 1. – С. 77-80.
4. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia response and the progression of chronic kidney disease / S.N. Heyman, M. Khamaisi, S. Rosen [et al.] // Am. J. Nephrol. – 2008. – Vol. 28, № 6. – P. 998-1006.
5. Hypoxia and hypoxia signaling in tissue repair and fibrosis / Z. Lokmic, J. Musyoka, T.D. Hewitson [et al.] // Int. Rev. Cell Mol. Biol. – 2012. – Vol. 296. – P. 139-185.
6. Enhanced leukocyte HIF-1alpha and HIF-1 DNA binding in humans after rapid ascent to 4300 m / M. C. Tissot van Patot, N. J. Serkova, M. Haschke [et al.] // Free. Radic. Biol. Med. – 2009. – Vol. 46, № 11. – P. 1551-1557.
7. Chronic hypoxia in cultured human podocytes inhibits BK_{Ca} channels by upregulating its β4-subunit / R. Zhang, H. Sun, C. Liao [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2012. – Vol. 420, № 3. – P. 505-510.

ЛІПІДНА І БІЛКОВА ПЕРОКСИДАЦІЯ В НИРКАХ І ПЛАЗМІ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ГІПОКСІЇ

І.І. Заморський, С.П. Пасевич

Резюме. В експерименті вивчено стан пероксидації ліпідів та білків у нирках, а також у плазмі крові дорослих самців білих безпородних щурів за умов хронічної гіпобаричної гіпоксії. Гіпоксію моделювали в модифікованій проточній барокамері шляхом 2-годинної щоденної імітації підйому щурів на висоту 4000 м над рівнем моря зі швидкістю підйому 24 км/год протягом 4 тижнів. Встановлено, що на четвертому тижні хронічного гіпоксичного впливу спостерігається значне накопичення продуктів ліпідної та білкової пероксидації в нирках і плазмі крові щурів. При цьому накопичення продуктів як ліпідної, так і, особливо, білкової пероксидації в тканині нирок було більш вираженим, ніж у плазмі крові тварин.

Ключові слова: хронічна гіпобарична гіпоксія, продукти ліпідної та білкової пероксидації, нирки і плазма крові щурів.

LIPID AND PROTEIN PEROXIDATION IN THE KIDNEYS AND THE BLOOD PLASMA OF RATS UNDER THE CONDITIONS OF CHRONIC HYPOXIA

I.I. Zamorskii, S.P. Pasevych

Abstract. The state of lipid and protein peroxidation in the kidneys and blood plasma of adult albino male rats of breedless rats under the conditions of chronic hypobaric hypoxia has been studied in an experiment. Hypoxia was simulated in a modified flow pressure chamber by means of imitating an ascent of rats to a height of 4000 meters above sea level with a speed of 24 km/h for 2 hours daily during four weeks. It has been established, that during the fourth week of the chronic hypobaric influence an excessive accumulation of the products of lipid and protein peroxidation in the blood plasma and kidneys of the rats is observed. An accumulation of the products of both lipid and, particularly, protein peroxidation in the kidney tissue was more marked than in the blood plasma of animals.

Key words: chronic hypobaric hypoxia, lipid and protein peroxidation products, kidneys and blood plasma of rats.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. Ю.Є. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 132-134

Надійшла до редакції 28.08.2012 року