

8. Role of vascular potassium channels in the regulation of renal hemodynamics / C.M. Sorensen, T.H. Braunstein, N.-H. Holstein-Rathlou [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2012. – № 302 (5). – P. 505-518.
9. Tabassum N. Ion channels and their modulation / N. Tabassum, A. Feroz // *J. of Applied Pharmaceutical Science.* – 2011. – № 01 (01). – P. 20-25.

СОСТОЯНИЕ ПОЧЕЧНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ АКТИВАЦИИ АДЕНОЗИНТРИФОСФАТ-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ ФЛОКАЛИНОМ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ СУЛЕМОВОЙ НЕФРОПАТИИ

Н.Д. Филипец

Резюме. Установлено, что флокалин при формировании сулемовой нефропатии улучшает процессы клубочково-канальцевого баланса, проявляет диуретический, натрийуретический, антипротеинурический эффекты.

Ключевые слова: калиевые каналы, флокалин, сулемовая нефропатия.

THE STATE OF RENAL PROCESSES AFTER AN ACTIVATION OF ADENOSINE TRIPHOSPHATE SENSITIVE POTASSIUM CHANNELS BY FLOCALIN UNDER THE CONDITIONS OF THE FORMATION OF SUBLIMATE NEPHROPATHY

N.D. Filipets'

Abstract. It has been established that under the conditions of sublimite nephropathy flocalin improves the processes of the glomerulo-tubular balance, induces diuretic, natriuretic, antiproteinuric effects.

Key words: potassium channels, flocalin, sublimite nephropathy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 229-231

Надійшла до редакції 14.06.2012 року

© Н.Д. Філіпец, 2012

УДК 616-005.4:615.217

Н.А. Цубанова, С.Ю. Штриголь

ЗАХИСНА ДІЯ СПІРОЦИКЛІЧНОГО ПОХІДНОГО ОКСИНДОЛУ В УМОВАХ ЕТИЛЕНГЛІКОЛОВОЇ НЕФРОПАТІЇ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Резюме. На моделі етиленгліколової нефропатії в мишей доведено нефропротекторні властивості спіроциклического похідного оксиндолу в дозі 5 мг/кг, що пе-

ревищує активність препаратів порівняння мексидолу в дозі 100 мг/кг та віта-мелатоніну в дозі 5 мг/кг.

Ключові слова: спіроциклическе похідне оксиндолу, етиленгліколь, нефропротекторний ефект.

Вступ. Невідкладні стани з життєво небезпечним ураженням нирок найчастіше виникають при дії токсичного фактора на весь організм. За цих умов функція нирок спрямована на елімінацію токсичних продуктів екзо- або ендogenous походження, може стати вирішальним фактором для збереження життя пацієнта [6]. Одним із найтяжчих станів ураження нирок є гостра ниркова недостатність (ГНН), яка характеризується різким зниженням їх видільної функції із швидко наростаючою азотемією та значними водно-сольовими порушеннями. Індукована токсинами ГНН реєструється в кожного десятого хворого, що потребують термінового гемодіалізу [7]. Серед відомих нефротоксинів одне з перших місць

посідають промислові речовини, з яких найнебезпечнішими є органічні розчинники (етиленгліколь та ін.) [2]. Вищезазначене зумовлює актуальність пошуку лікарських засобів, що виявляють захисну дію на нирки в умовах інтоксикацій.

Мета дослідження. Вивчити захисний вплив на нирки в умовах гострої етиленгліколової інтоксикації нової сполуки, структурного аналогу мелатоніну – 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксиндолу], у подальшому сполуки 77, синтезованої к.ф.н. Редькіним Р.Г. та проф. Шемчуком Л.А., для якої в попередніх дослідженнях встановлено значну нефропротекторну активність при ішемічному ураженні нирок [6].

© Н.А. Цубанова, С.Ю. Штриголь, 2012

Матеріал і методи. Дослідження нефропротекторної дії сполуки 77 проводили на мишах масою 18-25 г на моделі ГНН, яку відтворювали підшкірним уведенням мишам етиленгліколю в дозі 10 мг/кг, досліджували виживаність тварин протягом п'яти днів [4]. Тварини були розподілені на чотири групи: 1) контрольна патологія (n=8); 2) миші з ГНН, які одержували сполуку 77 у дозі 5 мг/кг (n=8); 3) миші з ГНН, яким вводили препарат порівняння мексидол у дозі 100 мг/кг (n=8); 4) миші з ГНН, які одержували препарат порівняння віта-мелатонін у дозі 5 мг/кг (n=8). Мексидол був обраний препаратом порівняння як відомий метаболічний засіб, здатний відновлювати енергетичний обмін та виявляти значну захисну дію на клітини [1]. Конденсована гетероциклічна сполука 77 за ядром молекули – 4Н-пірано [3,2-с]хромен - є структурним аналогом мелатоніну [5], що зумовило вибір віта-мелатоніну як другого препарату порівняння. Досліджувану сполуку та препарати порівняння вводили в шлунок протягом трьох діб, востаннє за 40 хв до моделювання патології. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою кутового перетворення Фішера.

Результати дослідження та їх обговорення.

Уведення етиленгліколю викликає фатальне ураження нирок із 100 % летальністю за перші 12 год (табл.). Токсичний механізм дії етиленгліколю розділяють на дві фази: у першу чергу виявляється токсична дія на центральну нервову систему із пригніченням дихання; у другій фазі етиленгліколь викликає набряк судинних стінок та їх некроз, відбувається зниження функції гемоглобіну, пов'язаної із переносом кисню. Порушується обмін речовин із накопиченням недоокиснених продуктів. Далі етиленгліколь окиснюється до оксалатної кислоти та її солей, які накопичуються в нирках, мозку та інших органах, що призводить до

порушення їхніх функцій, посиленого розпаду білків та глибоких змін обміну вуглеводів.

Вживаність тварин на моделі етиленглікової інтоксикації є інтегральним критерієм нефропротекторного ефекту. Сполука 77 вже з перших 12 год гострої патології вірогідно знижує показник летальності, на момент закінчення експерименту (5-та доба спостережень) зафіксовано найвищу виживаність – 50 %. Захисна дія нової сполуки може бути пов'язана в першу чергу з антиоксидантним ефектом, що важливо в умовах активації процесів окиснення, індукованого етиленгліколем. Також реалізація протекторної дії сполуки 77, ймовірно, пов'язана із її метаболічними властивостями: підвищенням вмісту АТФ, цитратсинтази, сукцинатдегідрогенази, піруватдегідрогенази, тобто активацією енергетичної функції мітохондрій та стабілізацією клітинних мембран, що було встановлено в попередніх дослідженнях.

При використанні референс-препаратів мексидолу та віта-мелатоніну захисна дія виявлялася неоднаково. На тлі уведення мексидолу показник летальності на момент закінчення експерименту становив 62,5%, на тлі віта-мелатоніну – 75 %, ці показники вірогідно перевищували дані групи контрольної патології, але суттєво поступалися ефективності сполуки 77. Протекторна дія мексидолу зумовлена його антиоксидантною та мембранопротекторною дією. Цей препарат викликає посилення компенсаторної активації гліколізу та зменшує пригнічення окисних процесів у циклі Кребса, що й зумовлює стабілізацію клітинних мембран [1]. Для препаратів на основі мелатоніну також характерна антиоксидантна та мембранопротекторна дія [3], але за умов ГНН вона поступається активності мексидолу в 1,5 раза та сполуки 77 у 2 рази.

Таблиця

Летальність мишей за умов гострої етиленглікової ниркової недостатності (n=8)

Група	1-ша доба		2-га доба	3-тя доба	4-га доба	5-та доба
	0-12 год	12-24 год				
Контрольна патологія	7/8 (87,5 %)	8/8 (100 %)	8/8 (100 %)	8/8 (100 %)	8/8 (100 %)	8/8 (100 %)
ГНН + сполука 77, 5 мг/кг	2/8 (25 %)*	3/8 (37,5 %)*	4/8 (50 %)*	4/8 (50 %)*	4/8 (50 %)*	4/8 (50 %)*
ГНН + мексидол, 100 мг/кг	3/8 (37,5 %)*	4/8 (50 %)*	5/8 (62,5 %)*	5/8 (62,5 %)*	5/8 (62,5 %)*	5/8 (62,5 %)*
ГНН + віта-мелатонін, 5 мг/кг	3/8 (37,5 %)*	4/8 (50 %)*	5/8 (62,5 %)*	2/8 (75 %)*	2/8 (75 %)*	2/8 (75 %)*

Примітка. У числівнику-кількість мишей, що загинули, у знаменнику - загальна кількість у групі, у дужках - % загиблих; * вірогідні відмінності з контролем (p<0,05 за кутовим перетворенням Фішера); ГНН – гостра ниркова недостатність

Висновок

Сполука 77 виявляє виразну нефропротекторну активність в умовах гострої етиленгліколевої нефропатії, перевищуючи за ефективністю препарати порівняння мексидол та віта-мелатонін, що згодом може знайти застосування у лікуванні токсичного ураження нирок.

Перспективи подальших досліджень. Продовження доклінічного вивчення сполуки 77 з метою створення нового препарату з нефропротекторною дією.

Література

1. Воронина Т.М. Мексидол. Основные нейрорепродуктивные эффекты и механизм действия / Т.М. Воронина // Мед. вестник. – 2009. – № 6 (475) – С. 2-3.
2. Клінічний випадок масового отруєння сурогатом алкоголю (монометилловий ефір етиленгліколю) / О.В. Іваненко, В.М. Падалка, С.М. Недашківський [та ін.]: тези доповідей Міжнар. фарм. конгресу «Ліки та життя», К., 21-24 лютого 2006 р. – К., 2006. – С. 78.
3. Компендиум 2009 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2009. – С. 11575-1576.
4. Методи експериментального ураження нирок для фармакологічних досліджень: [метод. рекомендації] / [С.Ю. Штриголь, В.М. Лісовий, І.А. Зупанець та ін.]. – Х.: НФаУ, 2009. – 48 с.
5. Синтез 4,3'-спіро-[(2-аміно-4,5-дигідропірано [3,2-с]хромен-5-он)-2'-оксіндолів] та їх антикоагулянтна активність / Р.Г. Редькін, Л.А. Шемчук, В.П. Черних [та ін.] // Ж. орган. та фарм. хімії. – 2008. – Т.6, вип. 2 (22). – С. 24-29.
6. Цубанова Н.А. Нефропротекторні властивості спіроциклического похідного оксіндолу на моделі ішемічної гострої ниркової недостатності / Н.А. Цубанова, С.Ю. Штриголь // Фармаком. – № 3, 2011. – С. 65-69.
7. Bellomo R. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients / R. Bellomo, A. Cass, L. Cole [et al.] // The New England J. of Medicine. – 2009. – Vol. 361 (17). – P. 1627-1638.
8. Palevsky P.M. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury / P.M. Palevsky, J.H. Zhang, T.Z. O'Connor [et al.] // The New England J. of Medicine. – 2008. – № 359 (1). – P. 7-20.

ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ СПИРОЦИКЛИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДНОГО ОКСИНДОЛА В УСЛОВИЯХ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЕВОЙ НЕФРОПАТИИ

Н.А. Цубанова, С.Ю. Штриголь

Резюме. На модели этиленгликолевой нефропатии у мышей доказаны нефропротекторные свойства спироциклического производного оксіндола в дозе 5 мг/кг. Установлено, что активность нового соединения превышает такую у препаратов сравнения мексидола в дозе 100 мг/кг и віта-мелатоніна в дозе 5 мг/кг.

Ключевые слова: спироциклическое производное оксіндола, этиленгликоль, нефропротекция.

PROTECTIVE EFFECT OF SPIROCYCLIC OXINDOLE DERIVATIVE IN THE CONDITIONS OF ETHYLENEGLYCOLIC NEPHROPATHY MODEL

N.A. Tsubanova, S.Yu. Shtrygol'

Abstract. The nephroprotective properties of the spirocyclic derivative of oxindole corroborated in a dose of 5 mg/kg on an ethylene glycol animal model of nephropathy, exceeding the activity of preparations of comparison with Mexidol in a dose of 100 mg/kg and Vita-melatonin in a dose of 5 mg/kg.

Key words: spirocyclic oxindole derivatives, ethylene glycol, nephroprotection.

National University of Pharmacy (Kharkiv, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 231-233

Надійшла до редакції 03.07.2012 року