

**УКРАЇНСЬКИЙ
БІОФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ**



**УКРАИНСКИЙ
БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**



**UKRAINIAN
BIOPHARMACEUTICAL
JOURNAL**

Заснований у лютому 2008 р.

№ 4 (33) 2014

УДК 615.015:615.3:615.31

Науковий журнал «Український біофармацевтичний журнал» внесений до затвердженого ВАК України Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук з біологічних та фармацевтичних наук (протокол № 1-05/01 від 10.02.2010)

УКРАЇНСЬКИЙ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВНИК:

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Головний редактор

Малоштан Л. М., д.б.н., професор

Редакційна колегія:

Бондар В. С., Березнякова А. І., Безуглий П. О., Вороніна Л. М., Галузінська Л. В. (відповідальний секретар), Гладченко О. М., Гладух Є. В., Гриценко І. С. (науковий консультант), Загайко А. Л. (заступник головного редактора), Ковальов В. М., Гризодуб О. І., Дедух Н. В., Деримедвідь Л. В., Дроговоз С. М., Залюбовська О. І., Зупанець І. А., Кисличенко В. С., Кравченко В. М., Маслова Н. Ф., Риженко І. М., Рубан О. А., Сахарова Т. С., Стрельников Л. С., Тихонов О. І., Філімонова Н. І., Черних В. П. (головний науковий консультант), Хворост О. П., Штриголь С. Ю., Ярних Т. Г., Яковлева Л. В.

Редакційна рада:

Александрова К. В. (Запоріжжя), Гараєв Е. А. (Баку), Гольцев А. М., Головенко М. Я. (Одеса), Германюк Т. А. (Вінниця), Дев'яткіна Т. О. (Полтава), Корпачов В. В. (Київ), Краснопольський Ю. М., Мамчур В. Й. (Дніпропетровськ), Мітрохін М. М. (Москва), Одегова Т. Ф. (Перм), Петренко О. Ю., Полянська Г. Г. (Санкт-Петербург), Субота Н. П., Чайковський Ю. Б. (Київ), Фіра Л. С. (Тернопіль), Чалдаков Г. Н. (Варна), Чекман І. С. (Київ), Цемахович В. А. (Тель-Авів), Юнусходжаєв А. Н. (Ташкент)

Схвалено вченою радою НФаУ (протокол № 11 від 25.06.2014 р.)

***Матеріали науково-практичної конференції
з міжнародною участю та школою молодих учених
«Фармакологія, фізіологія і патологія нирок,
сечовивідних шляхів та водно-сольового обміну»
м. Харків, НФаУ,
1-3 жовтня 2014 року***



УДК 616.12-008.331.1:616-092.4]-085:615.225.2:615.036.6

О. О. НАГОРНА, І. С. ЧЕКМАН, Н. О. ГОРЧАКОВА, І. Ф. БЕЛЕНІЧЕВ*, Т. С. БРЮЗГІНА

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

* Запорізький державний медичний університет

ВПЛИВ ІРБЕСАРТАНУ ТА АНГІОЛІНУ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ЛІПІДІВ НИРОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЩУРІВ

Вивчено вплив ірбесартану в комбінації з ангіоліном на жирнокислотний склад ліпідів нирок гіпертензивних щурів протягом 2-х місяців. Встановлено, що після лікування спостерігається нормалізація ліпідних показників.

Ключові слова: жирні кислоти; ірбесартан; ангіолін; спонтанна артеріальна гіпертензія

ВСТУП

За сучасним представленням лікування артеріальної гіпертензії (АГ) повинно приводитись не тільки до зниження артеріального тиску, але й до гальмування ураження органів-мішеней, в тому числі нирок [9, 12], запобігання розвитку ускладнень і зниження смертності хворих. Вирішити цю проблему можна тільки за допомогою таких препаратів, які поєднують у собі високу антигіпертензивну ефективність, а також викликають мінімальну кількість побічних ефектів [4, 11]. Таким представником антигіпертензивних засобів є антагоніст рецепторів ангіотензину II першого типу, який належить до антигіпертензивних засобів першої лінії [6]. Нами було встановлено, що ірбесартан відновлює порушення метаболізму, особливо активність вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) [7]. Відомо, що метаболітотропні препарати поліпшують відновлюючий вплив антигіпертензивних засобів на обмін речовин та морфологію міокарда та інших життєво важливих органів при експериментальній артеріальній гіпертензії в комбінації з метаболітотропними препаратами [8]. Позитивну кардіо-, нейро-, ендотеліо-протекторну дію має метаболітотропний засіб ангіолін [1]. Одним з біохімічних показників, які висвітлюють вплив антигіпертензивних препаратів на обмін речовин в організмі, є жирнокислотний склад ліпідів плазми і життєво важливих органів, який змінюється при артеріальній гіпертензії та під впливом гіпотензивних засобів [3, 5, 10].

Тому перспективним є дослідження ефективності впливу ірбесартану в комбінації з ангіоліном що-

до показників метаболізму в життєво важливих органах.

Метою досліджень було визначення впливу ірбесартану та ангіоліну на жирнокислотний склад ліпідів нирок при спонтанній артеріальній гіпертензії (САГ) у щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди проведені на 24 щурах лінії HSIAN зі спонтанно генетично зумовленою артеріальною гіпертензією (зі систолічним тиском 170-180 мм рт. ст.) та на контрольних нормотензивних щурах лінії WKY масою 180-210 г.

Експеримент проводили на 4 групах тварин:

1 група – інтактні тварини;

2 група – гіпертензивні тварини (САГ);

3 група – лікування ірбесартаном (50 мг/кг);

4 група – лікування ірбесартаном у комбінації з ангіоліном (50 + 30 мг/кг) протягом 2 місяців per os.

Препарати вводили внутрішньошлунково. Тварин декапітували під хлоридно-уретановим наркозом. Підготовку біологічного матеріалу і газохроматографічний аналіз жирнокислотного складу ліпідів нирок проводили за методикою [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень узагальнені в таблиці.

З таблиці видно, що у гіпертензивних щурів спостерігається вірогідно знижений вміст пальмітинової ($C_{16:0}$), стеаринової ($C_{18:0}$) ЖК, що підвищує вміст арахідонової ($C_{20:0}$) ЖК і зумовлює збільшений рівень поліненасичених ЖК. Відомо, що рідинність бішару мембран зумовлює легку і швидку міграцію окремих

Таблиця

ЗМІНИ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ЛІПІДІВ НИРОК (%)

Жирні кислоти (ЖК)	Контроль	САГ	САГ + Ірбесартан	САГ + Ірбесартан + Ангіолін
Пальмітинова кислота C _{16:0}	24,6 ± 1,5	20,4 ± 1,0*	22,1 ± 1,5**	24,6 ± 1,2**
Стеаринова кислота C _{18:0}	10,3 ± 1,0	8,2 ± 0,8*	11,0 ± 1,0**	11,2 ± 1,1**
Арахідонова кислота C _{20:0}	40,0 ± 1,5	47,0 ± 1,5*	37,1 ± 1,0**	36,2 ± 1,06**
ΣННЖК	53,1 ± 1,6	59,3 ± 1,3*	51,7 ± 1,5**	50,02 ± 1,3**

Примітки:

1) * P < 0,05 при порівнянні з контролем;

2) ** P < 0,05 порівняно з гіпертензивними тваринами.

молекул ліпідів завдяки присутності насичених і особливо поліненасичених жирних кислот [10]. Зміни жирнокислотного складу ліпідів нирок гіпертензивних щурів можуть бути однією з причин розвитку АГ [3].

Отримані дані показали, що після 2-х місяців лікування ірбесартаном спостерігалась нормалізація жирнокислотного спектра ліпідів тканин нирок експериментальних щурів. Більш виражений нормалізуючий вплив ірбесартану в комбінації з ангіоліном пов'язаний з антиоксидантною та антирадикальною дією ангіоліну [1].

Стабільність вмісту жирних кислот у тканинах нирок під впливом ірбесартану, а особливо його сполук з ангіоліном пояснює механізм дії комбінації, а саме реалізацію мембраностабілізуючого ефекту та запобігання прогресу артеріальної гіпертензії і розвитку ренальних ускладнень.

ВИСНОВКИ

Проведені дослідження свідчать про те, що ірбесартан в комбінації з ангіоліном при внутрішньошлунковому введенні щурам із САГ протягом 2-х місяців нормалізує жирнокислотний склад ліпідів нирок.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Беленичев И. Ф. Соединение L-лизина в фармакокоррекции нарушений энергетического метаболизма головного мозга при моделировании геморрагического инсульта / И. Ф. Беленичев, А. А. Егоров // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2013. – № 6. – С. 3-8.
- Гичка Т. С. Газохроматографический метод определения липидных показателей крови при ишемической болезни сердца / [Т. С. Гичка, Т. С. Брюзгина, Т. М. Врятник и др.] // Укр. кардіол. журн. – 1998. – № 7-8. – С. 50-52.
- Загородний М. І. Зміни жирнокислотного спектра ліпідів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / М. І. Загородний, Т. С. Брюзгіна, А. С. Свінцицький // Серце і судини. – 2008. – № 3. – С. 80-83.
- Клінічні рекомендації з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (ESH) та Європейського товариства кардіологів (ESC) 2013 р. / [G. Mancia, R. Fagart, K. Narkiewitar et al.] // Артеріальна гіпертензія. – 2013. – № 4. – С. 62-157.
- Кушнарченко Н. Н. Клиническое значение изменений жирных кислот у больных первичной подагрой с артериальной гипертензией / Н. Н. Кушнарченко, А. В. Говорин // Рациональная фармакотерапия в кардиол. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 190-195.
- Малышевский М. В. Ирбесартан в клинической практике / М. В. Малышевский // Кардиол. – 2012. – Т. 52, № 11. – С. 66-74.
- Нагорна О. О. Вплив ірбесартану на активність вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів у щурів з узгодженою стрес-індукованою артеріальною гіпертензією // О. О. Нагорна, В. А. Стежка // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2013. – № 6. – С. 32-37.
- Пузиренко А. М. Вплив антигіпертензивних та метаболітотропних препаратів на жирнокислотний склад ліпідів кардіоміоцитів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / А. М. Пузиренко, І. С. Чекман, Т. С. Брюзгіна, Н. О. Горчакова // Укр. кардіол. журн. – 2013. – Т. 185, № 4. – С. 67-74.
- Сулимова В. А. Ренальная денервация при резистентности артериальной гипертензии / В. А. Сулимова, А. В. Родионов, А. А. Светанкова, И. Э. Денека // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 5. – С. 52-56.
- Терешина Е. В. Роль жирных кислот в развитии возрастного окислительного стресса. Гипотеза / Е. В. Терешкина // Успехи геронтол. – 2007. – Т. 20, № 9. – С. 59-65.
- Pereira M. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries / M. Pereira, N. Lunet, A. Azevedo, H. Barras // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 963-975.
- Peters C. D. Renal and cardiovascular effects of irbesartan in dialysis patients – a randomized controlled trial protocol (SAFIR study) / [C. D. Peters, K. D. Kjorgaard, B. Jespersen et al.] // Dan. Med. J. – 2013. – Vol. 60, № 4. – A.4602.

УДК 616.12-008.331.1:616-092.4]-085:615.225.2:615.036.6**А. А. Нагорная, И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, И. Ф. Беленичев, Т. С. Брюзгина****ВЛИЯНИЕ ИРБЕСАРТАНА И АНГИОЛИНА НА ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СОСТАВ ЛИПИДОВ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У КРЫС**

Изучено влияние ирбесартана в комбинации с ангиолином на жирнокислотный состав липидов почек гипертензивных крыс в течение 2-х месяцев. Установлено, что после лечения наблюдается нормализация липидных показателей.

Ключевые слова: жирные кислоты; ирбесартан; ангиолин; спонтанная артериальная гипертензия

UDC 616.12-008.331.1:616-092.4]-085:615.225.2:615.036.6**A. A. Nagorna, I. S. Chekman, N. A. Gorchakova, I. F. Belenichev, T. S. Bryuzgina****IRBESARTAN AND ANGIOLINE COMBINATION'S INFLUENCE ON FATTY ACID COMPOSITION OF LIPIDS IN KIDNEYS UNDER THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL INDUCED ARTERIAL HYPERTENSION IN RATS**

The influence of irbesartan in combination with angiotensin II on fatty acid composition of kidneys lipids of hypertensive rats was determined after 2 months of administration. It has been established that after treatment normalization of lipid parameters was observed.

Key words: fatty acids; irbesartan; angiotensin II; spontaneous arterial hypertension

Адреса для листування:

03057, м. Київ, пр. Перемоги, 34.

E-mail: chekman_ivan@yahoo.co.uk.

Національний медичний університет

ім. О. О. Богомольця

Надійшла до редакції 16.05.2014 р.

УДК 616.62-003.7-085.254.7-085.015.44-08-039.71

Т. І. Єрмоленко

Національний фармацевтичний університет

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ БУФЕРНИХ ЗАСОБІВ У ЛІКУВАННІ СЕЧОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ

У теперішній час фармакологія вивчає і розробляє способи медикаментозної корекції порушень функцій органів і систем, у тому числі і функції нирок через вплив на активність клітинних систем енергопродукції – мітохондрій. Засобами, що оптимізують функції мітохондрій органів і тканин, залучених у патологічний процес, є регулятори енергетичного обміну, які містять субстрати циклу трикарбонових кислот (лимонної, буштинової) та їх солі або їхні композиції з біофлавоноїдами. У статті представлені фармакодинамічні особливості цитратних і сукцинатних буферних комплексів в ефективному лікуванні та профілактиці сечокам'яної хвороби.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба; цитратні та сукцинатні буферні комплекси; реакція сечі; літоліз конкрементів

ВСТУП

Сечокам'яна хвороба (СКХ), нефролітиаз – найбільш поширене урологічне захворювання, пов'язане з утворенням у збірній системі нирок кристалізованих солей, що утворюють конкременти, яке характеризується частим рецидивуванням. Хворі на СКХ складають 30-45 % всіх урологічних хворих.

Збільшення з роками рівнів захворюваності та поширеності патології стосується всіх верств населення, і у зв'язку з цим вирішення цієї проблеми набуває медико-соціального характеру. Відзначено тенденцію збільшення числа урологічних операцій при СКХ, які носять паліативний характер, що веде до нагромадження в країні осіб працездатного віку, котрі складають групу підвищеного ризику виходу на інвалідність [3].

Обструкція верхніх сечових шляхів (ВСШ) сечовими конкрементами призводить до значних змін уродинаміки з розвитком стазу сечі в ВСШ і каналцевої системі нефронів, а також розвитком внутрішньомискової гіпертензії. Це спричиняє порушення мікроциркуляції з розвитком гіпоксії, ішемії ниркової тканини і патологічні зміни в метаболізмі клітинних структур. Ступінь порушення функції нирки залежить від того, чи є гостра обструкція ВСШ повною або частковою, одно- або двосторонньою, чи супроводжується вона інфекційним процесом, а також від термінів і способів її усунення. При збереженні обструкції нирковий кровообіг прогресивно погіршується, результатом чого є ішемія і загибель нефронів [2].

Таким чином, значні порушення уродинаміки при гострій обструкції ВСШ з розвитком сечового стазу

і внутрішньомискової гіпертензії спричиняють виникнення виражених гемодинамічних розладів нирки. Порушення внутрішньониркового кровотоку викликають комплекс патофізіологічних реакцій, результатом яких є пошкодження ниркової паренхіми, що зумовлює розвиток системних метаболічних порушень, вторинного запального процесу в нирковій тканині і стійкої втрати функції нирки (Білий Л. Є., 2009, 2010).

Тому гостро стоять питання профілактики, раннього виявлення і своєчасного лікування нефролітиазу, станів і захворювань, що призводять до розвитку СКХ, і підвищення ефективності протирецидивного лікування.

Методи лікування хворих на СКХ можна розділити на дві основні групи: консервативні та оперативні. Вибір методу залежить від загального стану хворого, його віку, від клінічного перебігу захворювання, величини та локалізації каменя, від анатомо-функціонального стану нирки. Консервативна терапія не розглядається як альтернатива видалення каменя сучасними методами оперативного лікування, а є одним з етапів комплексного лікування МКБ, що включає застосування лікарських препаратів на основі буферних комплексів, які злужнюють сечу [1].

Сеча є біологічно активним середовищем, яке знаходиться у нестабільному стані. В нормі сеча являє собою пересичений сольовий розчин, що знаходиться в стані динамічної рівноваги. Встановлено, що низка речовин, таких як гіпурова кислота, ксантин, хлорид натрію, цитрати, солі магнію, неорганічний пірофосфат, неорганічні іони цинку, марганцю, кобальту та інші впливають на колоїдну стабільність сечі, сприяють підтримці солей в розчинному стані і пере-

шкоджають їх кристалізації. Так, у результаті цього в сечі створюється досить стійка колоїдно-кристалічна система, що перешкоджає кристалізації солей в певному інтервалі рН (6,5-7,2). При зміні рН сечі і перенасиченні її солями виникає дисбаланс, наслідком якого є кристалізація солей, агрегація кристалів з утворенням макролітів з подальшим формуванням конкрементів. У більшості випадків сечокисла, кальцій-оксалатна і кальцій-фосфатна форми СКХ характеризуються відповідними значеннями рН сечі. Так, при сечокиислому уrolітіазі рН сечі менше або дорівнює 5,5; при кальцій-оксалатній формі захворювання рН сечі знаходиться в межах 5,5-6,5; при кальцій-фосфатній формі значення перевищують 7,0 [15].

Відомо, що однією з найважливіших вимог до засобів уrolітолітичної дії є наявність у них буферних властивостей, тобто спроможності протягом певного часу утримувати рН сечі у межах, що дає реальну можливість провести корекцію рН сечі і створити умови для виділення надлишку солей, які беруть участь у формуванні конкрементів і розчиненні дрібних конкрементів [6].

Розуміння патогенезу уrolітіазу скеровувало науковців протягом багатьох років на пошук механізму злучення сечі та розчинення конкрементів. Ще у 1549 р. Мікельанжело за рекомендацією свого лікаря розчиняв камені у своїх нирках шляхом споживання лужної води з джерела Ф'юджі. Ця вода до сьогоднішнього часу рекомендована для лікування та профілактики сечокиислої літіазу.

Багато хімічних розчинів були використані для злучення сечі, однак найбільшим їх недоліком була нестабільність у разі тривалого зберігання. У 1965 р. відбулася революційна подія у лікуванні каменів сечової кислоти. За ініціативи професора Алкена-батька фірмою Dr. Madaus & Co був розроблений препарат у вигляді суміші лимонної кислоти, цитрату калію та натрію під назвою Ураліт-У. При застосуванні всередину цей препарат змінював реакцію сечі і дозволяв успішно розчиняти переважну більшість каменів сечової кислоти. До сьогодні цей препарат широко використовується не тільки з метою злучення сечі для лікування та профілактики сечокиислої літіазу, а й при інших захворюваннях, за яких відзначається зниження кислотно-лужного стану сечі чи крові [12].

На фармацевтичному ринку України також присутній препарат Блемарен, який у складі має суміш лимонної кислоти, калію гідрокарбонату та натрію цитрату. В результаті встановлення оптимального значення рН сечі при прийомі препаратів які містять буферний комплекс, створюються сприятливі умови для припинення росту та розчинення сечокислих і змішаних конкрементів. Препарати з буферним комплексом знижують секрецію іонів кальцію шляхом стимулювання екскреції ендogenous цитрат-іону, усуваючи при цьому умови для утворення конкрементів,

що містять кальцій, які становлять більшу частину всіх конкрементів при СКХ. У результаті метаболізму цитрату (солі сильного лугу і слабкої кислоти) відбувається злучення сечі, при цьому залишок цитрату окиснюється з утворенням CO_2 і бікарбонату. У нормі бікарбонат з фільтрату реабсорбується повністю, але каналцева реабсорбційна ємність може бути обмежена, якщо концентрація бікарбонатів у плазмі перевищує 28 ммоль/л. За цих умов бікарбонат буде з'являтися у сечі й викликати підвищення рН сечі [7].

При пероральному прийомі цитратних комплексів можна досягти дозозалежної нейтралізації або злучення сечі. Внаслідок цього підвищується ступінь дисоціації, а разом з тим – розчинення сечової кислоти або цистину. Концентрація бікарбонату в сироватці крові є регулюючим фактором секреції цитрату клітинами ниркових каналців. При надлишку бікарбонату і при підвищенні внутрішньоклітинного рН в клітинах ниркових каналців відбувається уповільнення каналцевого метаболізму цитратів, зниження зворотної реабсорбції і підвищення виділення цитрату сечею. Злучення сечі, посилення виділення цитрату і зниження виділення кальцію викликають зменшення кількості оксалату кальцію в сечі, оскільки цитрат у слабо лужному середовищі утворює розчинні сполуки з кальцієм. Крім цього, цитрат-іон є найважливішим фізіологічним інгібітором кристалізації оксалату кальцію, а також фосфату кальцію і агрегації цих кристалів [10].

Науковцями НПЦ «Борщагівський ХФЗ» запропоновано оригінальний комбінований засіб Фларосукцин, який у своєму складі містить як буферний комплекс сукцинатів натрію, калію та магнію, так і рослинні компоненти, які проявляють спазмолітичну, протизапальну, діуретичну та протизапальну дію [8, 9].

У роботах Thomas J. і співавт. (1971) в експерименті встановлено, що сукцинати чинять аналогічний вплив на розвиток СКХ як і цитрати, попереджаючи розвиток СКХ і жовчнокам'яної хвороби, викликаючи тривалим введенням етиленгліколю, сприяючи формуванню високорозчинних комплексів з кальцієм, збільшуючи тим самим інгібуючу активність сечі [18].

В основі лікувально-профілактичних властивостей бурштинової кислоти та її сполук лежить модифікуючий вплив на процеси тканинного метаболізму – клітинне дихання, іонний транспорт, синтез білків. Бурштинова кислота є природним метаболітом організму, у клітинах (мітохондріях) у формі активного сукцинату вона відіграє роль енергетичного субстрату, бере участь у біосинтетичних реакціях деяких жирних кислот, порфіринів, глюкози. Доведені позитивні ефекти застосування солей бурштинової кислоти в клінічній практиці: антиоксидантна, антитоксична, гепатопротекторна, антитромботична дія. Препарати бурштинової кислоти здатні усувати або зменшувати метаболічний ацидоз. Дослідженнями вчених встановлено позитивний вплив гемодіалізу із

застосуванням сукцинатовмісного діалізуючого розчину, що дозволило виявити ряд неописаних раніше протективних механізмів дії сукцинату, а саме зниження рівня неорганічних фосфатів, кальцію, натрію, креатиніну, сечовини, сечової кислоти, зниження катаболізму білка та альдостерону у крові хворих на хронічну хворобу нирок [13].

Ниркова тканина завдяки особливостям кровотоку і високій потребі в кисні надзвичайно чутлива до гіпоксії. Проксимальні канальці, зокрема область товстої висхідної петлі, зазвичай знаходяться на межі гіпоксичного стану, тому навіть помірне зниження ниркового кровообігу спричиняє наростання гіпоксії в цій області, що, в свою чергу, призводить до пошкодження клітин канальців і до інтерстиції. Однією з моделей, яка призводить до ішемічного пошкодження нирок, є обструктивна уropатія, зокрема СКХ. Так, за даними Ю. М. Єсілевського присутність конкременту в ізольованій чашечці призводить до порушення мікроциркуляції сосочково-чашкової зони з розвитком локальної ішемії, запускає цілий каскад гемодинамічних і запальних змін, що призводять у подальшому до розвитку склеротичних процесів у паренхімі нирок [4].

В експериментальних роботах М. Н. Кондрашової, Є. І. Маєвського, А. С. Розенфельда (2001, 2009) було показано, що за допомогою субстратної підтримки мітохондріальної енергетики можна купірувати метаболічний ацидоз, який розвивається на тлі гіпоксії. З усіх досліджених субстратів найбільш ефективним з точки зору зменшення метаболічного ацидозу виявився сукцинат. При гіпоксії, коли частково збережена доставка кисню, найбільш віддалені від кисню піридин-нуклеотиди – НАД і НАДФ, як правило, відновлені на 100 %, тоді як частина флавопротеїдів і цитохромна ділянка дихального ланцюга залишаються значною мірою окисленими. Такі розбіжності у ступені відновленості піридин-нуклеотидів і флавопротеїдів дозволяють припустити, що в умовах гіпоксії є можливість для переважного окиснення бурштинової кислоти, оскільки сукцинатдегідрогеназа на відміну від більшості інших дегідрогеназ є флавінзалежним ферментом [11].

Бурштинова кислота прискорює оборот циклу Кребса, підвищуючи енергетичну забезпеченість клітини, збільшує споживання кисню тканинами і покращує тканинне дихання [16].

Сукцинат є метаболічним посередником синтезу проінсуліну, який посилює секрецію інсуліну, викликаючи екзоцитоз гранул В-клітин острівків підшлункової залози в експерименті. Інсулін, у свою чергу, стимулює метаболізм екзогенного сукцинату до амінокислот з подальшим їх включенням до складу протеїнів [19].

Таким чином, бурштинова кислота дозволяє не тільки підтримувати кислотно-лужну рівновагу в організмі за рахунок буферних властивостей слабкої кис-

лоти, а й інтенсифікувати синтез АТФ в мітохондріях, поповнюючи внутрішньоклітинний запас енергії.

Застосування сукцинатного буферного комплексу в комбінованому засобі для корекції рН сечі дозволяє не тільки більш фізіологічно впливати на даний показник, а й стійко утримувати його у необхідних межах і є оригінальним підходом, оскільки з цієї метою, як правило, використовуються цитрати [17].

Дані літератури вказують на можливий протективний ефект магнію відносно кальцієвого уrolітіазу. Так, відомо, що магній здатен утворювати комплекси з оксалатами в просвіті кишечника і в сечі, пригнічувати утворення кристалів оксалату кальцію *in vitro* і збільшувати екскрецію цитратів з сечею при застосуванні магнію у вигляді цитратних солей [14]. У рандомізованому трирічному дослідженні на 64 пацієнтах було встановлено, що спільний прийом цитратів магнію і калію достовірно знижує частоту рецидивів кальцій-оксалатного уrolітіазу, а окремо цитрат магнію здатен індукувати гіперкальціурію у пацієнтів з уrolітіазом, тоді як калієві цитрати володіють протилежною дією [5]. Оскільки новий комбінований засіб Фларосукцин на відміну від Блемарену і Ураліту-У у складі буферного комплексу містить сукцинат калію, магнію та натрію, застосування Фларосукцину з подібним комплексом фармакологічних властивостей в терапії СКХ та ряду інших захворювань сечовидільної системи є дуже перспективним підходом.

Враховуючи те, що Фларосукцин у своєму складі має як буферну суміш, так і рослинний компонент, можна припустити, що за різнобічністю механізмів впливу на перебіг СКХ та за підсумковим рівнем клінічної ефективності він не тільки не буде поступатись, а навіть може перевершувати ефективність комбінованої терапії препаратами буферної дії та рослинного походження, наприклад, такого розповсюдженого в консервативній терапії СКХ поєднання засобів, як комбіноване застосування Блемарену та Фітолізіну.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Авдошин В. П. Литолитическая и комбинированная терапия уратного литиаза / [В. П. Авдошин, В. Е. Родоман, Г. П. Колесников и др.] // Вестник Рос. университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2011. – № 3. – С. 103-107.
2. Белый Л. В. Выделительный ацидоз как индикатор тяжести ишемического повреждения почек в условиях острого мочевого стаза / Л. В. Белый, Д. А. Соловьев, Д. Н. Болучевский // Вестник новых мед. технол. – 2012. – Т. XIX, № 4. – С. 63-64.
3. Возіанов О. Ф. Динаміка захворюваності та поширеності сечокам'яної хвороби серед доросло-

- го населення України / [О. Ф. Возіанов, С. П. Пасечніков, Н. О. Сайдакова та ін.] / Здоровье мужчины. – 2010. – № 2 (33). – С. 17-24.
4. Глыбочко П. В. Эндотелиальная дисфункция у больных мочекаменной болезнью / [П. В. Глыбочко, А. А. Свистунов, А. Н. Росоловский и др.] // Урол. – 2011. – № 3. – С. 3-10.
 5. Голованов С. А. Способны ли препараты магния снижать риск рецидивирования мочекаменной болезни? / С. А. Голованов, А. В. Сиваков // Эксперимент. и клин. урол. – 2011. – № 4. – С. 28-32.
 6. Голованов С. А. Кристаллообразующая активность мочи при оксалатном уролитиазе / С. А. Голованов, В. В. Дзеранов // Эксперимент. и клин. урол. – 2010. – № 2. – С. 24-29.
 7. Дзюрак В. С. Використання цитратної суміші Блемарен у лікуванні та профілактиці кальційоксалатного нефролітіазу / В. С. Дзюрак // Урол. – 2001. – № 3. – С. 65-72.
 8. Єрмоленко Т. І. Експериментальне дослідження буферних властивостей сольових компонентів урологічних засобів / Т. І. Єрмоленко, Т. С. Сахарова, О. О. Андреева // Укр. біофармац. журн. – 2012. – № 5-6 (22-23). – С. 87-91.
 9. Жариков А. Ю. Роль антиоксидантной терапии в фармакологической коррекции экспериментального нефролитиаза / [А. Ю. Жариков, О. С. Талалаева, Я. Ф. Зверев и др.] // Нефрол. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 53-58.
 10. Зверев Я. Ф. Модуляторы оксалатного нефролитиаза. Ингибиторы кристаллизации / Я. Ф. Зверев, А. Ю. Жариков, В. М. Брюханов, В. В. Лампатов // Нефрол. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 29-49.
 11. Кондрашова М. Н. Взаимодействие процессов пепреаминирования и окисления карбоновых кислот при различных функциональных состояниях тканей / М. Н. Кондрашова // Биохимия. – 1991. – Т. 56, вып. 3. – С. 388-404.
 12. Пташник Т. Ефективність хемолітичної терапії препаратом «Ураліт-У» у лікуванні обструктивних каменів сечової кислоти / Т. Пташник, Б. Борис, І. Пирожок, Р. Шеремета // Здоровье мужчин. – 2009. – № 1. – С. 147-150.
 13. Смирнов А. В. Кадиопротективные эффекты сукцинатсодержащего диализирующего раствора / [А. В. Смирнов, О. Б. Нестерова, Р. В. Голубев и др.] // Нефрол. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 69-78.
 14. Спасов А. А. Влияние солей магния на течение экспериментального кальций-оксалатного уролитиаза / А. А. Спасов, И. Н. Иежица, М. В. Харитонов, М. С. Кравченко // Урол. – 2011. – № 2. – С. 23-29.
 15. Шестаев А. Ю. Влияние оптимизации pH мочи на нуклеацию малорастворимых камнеобразующих соединений / А. Ю. Шестаев, С. Н. Левковский, А. А. Янцев, В. Е. Григорьев // Вестник Рос. военномед. академии. – 2011. – № 4 (36). – С. 83-87.
 16. Correa P. Succinate is a paracrine signal for liver damage / [P. Correa, E. A. Kruglov, M. Thompson et al.] // S. Hepatol. – 2007. – Vol. 47, № 2. – P. 262-269.
 17. He W. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G – protein – coupled receptors / [W. He, F. J. Miao, D. C. Lin et al.] // Nature. – 2004. – Vol. 429. – P. 188-193.
 18. Thomas J. Nouvelles recherches sur le traitement de la lithiase experimentale du rat a l'ethylene-glycol / [J. Thomas, E. Thimas, L. Balan et al.] // Rein et Foie. Mal. Nutr. – 1971. – Vol. 13. – P. 155-160.
 19. Toma I. Succinate receptor GPR 91 provides a direct link between high glucose levels and rennin release in murine and rabbit kidney / I. Toma, J. Kang, A. Sipos // J. Clin. Invest. – 2008. – Vol. 118 (7). – P. 2526-2534.

УДК 616.62-003.7-085.254.7-085.015.44-08-039.71**Т. И. Ермоленко****ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БУФЕРНЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕНИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

В настоящее время фармакология изучает и разрабатывает способы медикаментозной коррекции нарушений функций органов и систем, в том числе и функций почек через влияние на активность клеточных систем энергопродукции – митохондрий. Средствами, оптимизирующими функции митохондрий органов и тканей, вовлеченных в патологический процесс, являются регуляторы энергетического обмена, содержащие субстраты цикла трикарбоновых кислот (лимонной, янтарной) и их соли или их композиции с биофлавоноидами. В статье охарактеризованы фармакодинамические особенности цитратных и сукцинатных буферных комплексов в эффективном лечении и профилактике мочекаменной болезни.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; цитратные и сукцинатные буферные комплексы; реакция мочи; литолиз конкрементов

UDC 616.62-003.7-085.254.7-085.015.44-08-039.71**T. I. Yermolenko****THE PECULIARITIES OF THE BUFFER MEANS APPLICATION IN THE TREATMENT OF UROLITHIASIS**

These days pharmacology studies and develops the methods of drug correction of dysfunctions of organs and organ systems, including kidney function, by influencing the activity of cellular energy production - the mitochondria. The means of optimizing mitochondrial function of organs and tissues involved in the disease process are the regulators of energy metabolism, substrates containing tricarboxylic acid cycle (citric, succinic acid) and their salts or their composition with bioflavonoids. In this article the pharmacodynamic features and succinic citrate buffer systems in the effective treatment and prevention of urolithiasis have been studied.

Key words: urolithiasis; citrate buffer and succinic complexes; reaction of urine; litoliz calculus

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.

E-mail: ermolenko_tamara@mail.ru.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 12.05.2014 р.

УДК 611.61:613.693 - 615.322

Е. Н. ЗАЙЦЕВА

ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ

КОМПЛЕКСНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДИУРЕТИКОВ И ИСКУССТВЕННОЙ СИЛЫ ТЯЖЕСТИ КАК НОВЫЙ МЕТОД СТИМУЛЯЦИИ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Одной из актуальных задач современной фармакологии является поиск новых методов лечения острой почечной недостаточности. Диуретики – одна из групп лекарственных средств, обладающих нефропротекторными свойствами. Кроме того, в настоящее время в клинике активно внедряется метод гравитационного воздействия на организм больного с лечебной целью. Экспериментальным путем ранее нами было доказано, что изолированное гравитационное воздействие 3g в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного оказывает стимулирующее влияние на выделительную функцию почек. Поэтому применение комбинации диуретика и гравитационного воздействия представляет большой научный и практический интерес.

Ключевые слова: диуретики; искусственная сила тяжести; радиальные ускорения; экскреторная функция почек

ВСТУПЛЕНИЕ

Сегодня поиск нового комплексного метода стимуляции выделительной функции почек является актуальным. Это обосновано достаточно широко распространенной патологией мочевыделительной системы среди населения и планеты в целом [3]. Стимуляция почечной экскреции воды, электролитов, продуктов белкового обмена, а параллельно с этим и нефротоксических агентов, как известно, является одним из способов нефропротекции.

Поиск лекарственных средств, обладающих мочегонной активностью, был проведен среди таких природных источников, как гуминовые вещества пелоиды и вещества растительного происхождения. В ранних исследованиях нами было установлено, что среди большого числа гуминовых веществ пелоидов гумат магния в дозе 5 мг/кг при подкожном введении оказывал выраженное стимулирующее действие на выделительную функцию почек за 24 ч эксперимента, проявляя при этом калийсберегающие свойства [4]. В то же время сухой экстракт травы зверобоя в дозе 20 мг/кг при внутривенном введении оказался наиболее эффективным препаратом в своей группе растительных средств и не уступал по эффективности гумату магния, стимулируя выделительную функцию почек за 24 ч опыта [6].

В качестве второго компонента комплексного метода воздействия на экскреторную функцию по-

чек мы избрали искусственную силу тяжести. В ходе анализа различных режимов гравитационного воздействия оптимальным режимом, стимулирующим почечную экскрецию воды, натрия, калия и креатинина, было определено воздействие радиального ускорения 3g в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного [1, 5].

Так как каждый компонент в отдельности стимулирует экскреторную функцию почек, мы предположили возможность усиления диуретического и салуретического эффектов природных диуретиков путем их комбинации с оптимальным гравитационным воздействием.

Цель настоящего исследования – провести анализ диуретической и салуретической активности природных диуретиков на фоне воздействия оптимального радиального ускорения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводились с использованием центрифуги ультракороткого радиуса с закрепленными на ней изогнутыми клетками-пеналами для животных [7, 8]. Опыты были поставлены на белых лабораторных крысах обоего пола на фоне внутривенного введения водной нагрузки в объеме 5 % от массы тела животного. Всего было выполнено 24 серии опытов, в каждой серии по 10 животных. В ходе экспериментов исследовали влияние на выделительную функцию почек следующих лекарственных средств природного происхождения: гумата магния в дозе

© Зайцева Е. Н., 2014

5 мг/кг при подкожном введении, сухого экстракта травы зверобоя в дозе 20 мг/кг при внутривенном введении на фоне воздействия искусственной силы тяжести [2, 3]. В качестве препарата сравнения был взят классический диуретик гипотиазид в стандартной дозе 20 мг/кг, который вводился внутривенно. Животным контрольной и опытной группы вводились исследуемые препараты (в идентичном объеме воды), опытная группа дополнительно подвергалась воздействию искусственной силы тяжести 3g в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного в течение 10 минут. После всех манипуляций животные контрольной и опытной группы рассаживались на 24 ч по индивидуальным обменным клеткам для сбора мочи.

Определялась почасовая (1-й ч, 2-й ч, 3-й ч, 21 ч) почечная экскреция воды, натрия и калия (методом пламенной фотометрии на ПАЖ-1), креатининурез (фотоэлектроколориметрически на КФК-3). Результаты обрабатывались статистически при помощи программ Microsoft Excel 2010 «Пакет анализа» и Statistica 8,0 по критерию Манна Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате были получены следующие данные. Гумат магния в дозе 5 мг/кг на фоне воздействия центробежного ускорения 3g в 1-й ч опыта достоверно угнетал почечную экскрецию натрия на 24 %, креатинина – на 60 % в сравнении с монотерапией препаратом. Во 2-й ч экспериментального периода в опытной группе оставались сниженными натрийурез на 31 % и креатининурез на 40 %. На 3-й ч наблюдений картина почечной экскреции несколько изменилась: диурез снизился на 20 %, натрийурез – на 43 %, калийурез – на 37 %, а креатининурез при этом изменялся недостоверно. За 21 ч опытного периода гумат магния на фоне гравитационного воздействия проявил себя как стимулятор выделительной функции почек: возросла почечная экскреция воды на 24 %, натрия – на 153 % и калия – на 55 %, креатининурез при этом снижался.

Следовательно, комбинированное применение гумата магния и оптимального режима гравитационного воздействия за 21 ч исследования приводит к возрастанию диуреза и салуреза за счет снижения канальцевой реабсорбции воды и электролитов.

При исследовании сухого экстракта травы зверобоя в дозе 20 мг/кг на фоне воздействия искусственной силы тяжести 3g в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного было установлено: в 1 ч эксперимента в опытной группе отмечалось значительное увеличение диуреза на 106 %, натрийуреза – на 157 %, калийуреза – на 219 %, креатининурез при этом изменялся недостоверно. Следовательно, под действием искусственной силы тяжести в первую очередь препарат влияет на канальцевый аппарат почек. Во 2-й ч исследования в опыт-

ной группе животных отмечалось изолированное снижение натрийуреза. За 3-й ч экспериментального периода сухой экстракт травы зверобоя не давал достоверных изменений в почечной экскреции воды, электролитов и креатинина. В заключительный период за 21 ч эксперимента произошло изолированное уменьшение экскреции креатинина на 43 % в опытной группе животных.

Следовательно, сухой экстракт травы зверобоя на фоне оптимального воздействия искусственной силы тяжести проявил себя в 1 ч опытного периода наиболее ярко: привел к значительной стимуляции диуреза, в основном за счет угнетения канальцевой реабсорбции.

Гипотиазид, введенный непосредственно перед воздействием искусственной силы тяжести 3g в направлении вектора центробежного ускорения к почкам животного, приводит в 1 ч исследования к изолированному снижению калийуреза на 41 %. Во 2-й ч эксперимента достоверно снижается натрийурез в опытной группе. В ходе 3-го ч отмечается недостоверное возрастание всех исследуемых показателей почечной экскреции. Наиболее характерным для гипотиазида стал заключительный этап эксперимента, 21 ч исследования, в течение которого отмечалось выраженное достоверное увеличение показателей диуреза на 64 %, натрийуреза – на 97 %, креатининуреза на 104 %, показатели калийуреза при этом изменялись недостоверно по сравнению с эффектом диуретика без воздействия центробежного ускорения.

Вышесказанное свидетельствует о том, что гипотиазид на фоне оптимального гравитационного воздействия за 21 ч опытного периода в отличие от монотерапии гипотиазидом стимулирует выделительную функцию почек как за счет стимуляции клубочковой фильтрации, так и за счет угнетения канальцевой реабсорбции.

Сравнивая описанные 3 схемы комбинированного лечения, стимулирующие экскреторную функцию почек, необходимо подчеркнуть ряд важных моментов. Комбинация гумата магния и искусственной силы тяжести оказывает свое действие по истечении 24 ч исследования подобно комбинации с препаратом сравнения гипотиазидом. Однако есть и существенная разница в действии этих двух схем, которая состоит в том, что схема с гуматом магния не стимулирует процесс фильтрации в почках. В свою очередь, комбинация сухого экстракта травы зверобоя и оптимального гравитационного воздействия наиболее эффективна в 1 ч исследования, действует данная схема преимущественно на канальцевую реабсорбцию.

ВЫВОДЫ

1. Комбинированное применение природных диуретиков и оптимального режима гравитационного воздействия в значительной степени увеличи-

- чивает мочегонную активность отдельно взятых лекарственных средств и искусственной силы тяжести.
2. Гумат магния в дозе 5 мг/кг на фоне оптимального режима центробежного ускорения за 21 ч исследования достоверно увеличивает диурез и салурез исключительно за счет угнетения канальцевого аппарата почек.
 3. Сухой экстракт травы зверобоя в дозе 20 мг/кг совместно с оптимальным гравитационным воздействием за 1 ч экспериментального периода стимулирует почечную экскрецию воды и электролитов в основном за счет снижения канальцевой реабсорбции.
 4. Пат. № 2456002 РФ (Ru), МКИ А 61 К 9/06. Мочегонное средство / А. В. Дубищев, Н. П. Аввакумова, Е. Н. Зайцева, Л. Е. Меньших. – Заявка № 2011109970/15. – Заявл.: 16.03.2011. Оpubл.: 20.07.2012. – Бюл. № 20. – 4 с.
 5. Пат. № 2494703 РФ (Ru), МКИ А 61 К 35/00. Способ получения диуреза у лабораторных животных. Заявитель и патентообладатель Е. Н. Зайцева. Заявка № 2012104055/14. – Заявл.: 06.02.2012. Оpubл.: 10.10.2013. – Бюл. № 28. – 4 с.
 6. Пат. № 2485966 РФ (Ru), МКИ А 61 К 9/06, А 61 К 35/00. Лекарственное средство, обладающее мочегонной активностью / Е. Н. Зайцева, А. В. Дубищев, В. А. Куркин, Л. Н. Зими́на. Заявка № 2011154415/15. – Заявл.: 29.12.2011. Оpubл.: 27.06.2013. – Бюл. № 18. – 3 с.
 7. Пат. на полезную модель № 112827 РФ (Ru). Устройство для создания повышенных нагрузок на лабораторных животных / Е. Н. Зайцева, А. Р. Зайцев. Заявка № 2011138627/13. – Заявл.: 20.09.2011. Оpubл.: 27.01.2012. – Бюл. № 3. – 2 с.
 8. Пат. на полезную модель № 93674 РФ (Ru). Устройство для изучения влияния повышенных нагрузок на лабораторных животных / Е. Н. Зайцева, А. Р. Зайцев, А. В. Дубищев. Заявка № 2009149546/22. – Заявл.: 30.12.2009. Оpubл.: 10.05.2010. – Бюл. № 13. – 3 с.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Зайцева Е. Н. Искусственная сила тяжести – модулятор экскреторной функции почек / Е. Н. Зайцева // Аспирантский вестник Поволжья. Медицина. – 2012. – № 5-6. – С. 275-278.
2. Котельников Г. П. Экспериментальное обоснование гравитационной терапии: [монография] / [Г. П. Котельников, А. В. Яшков, А. Н. Махова и др.]. – М.: Медицина, 2005. – 280 с.
3. Наточин Ю. В. Патолофизиология почки / Ю. В. Наточин. – М.: Бином; С.Пб.: Невский диалект, 2001. – 336 с.

УДК 611.61:613.693 - 615.322**О. М. Зайцева****КОМПЛЕКСНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ДІУРЕТИКІВ ТА ШТУЧНОЇ СИЛИ ТЯЖІННЯ ЯК НОВИЙ МЕТОД
СТИМУЛЯЦІЇ ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК**

Однією з актуальних задач сучасної фармакології є пошук нових методів лікування гострої ниркової недостатності. Діуретики являють собою групу лікарських препаратів, що мають нефропротекторні властивості. Крім того, сьогодні активно впроваджується до клінічної практики метод гравітаційного впливу на організм хворого з лікувальною метою. Експериментальним шляхом нами раніше доведено, що ізольований гравітаційний вплив 3g у напрямку вектора центробіжного прискорення до нирок тварини чинить стимулювальний вплив на видільну функцію нирок. Тому застосування комбінації діуретика та гравітаційного впливу становить значний науковий та практичний інтерес.

Ключові слова: діуретики; штучна сила тяжіння; радіальні прискорення; екскреторна функція нирок

UDC 611.61:613.693 - 615.322**E. N. Zaitseva****COMPLEX USE OF DIURETICS AND ARTIFICIAL GRAVITY AS A NEW METHOD OF STIMULATION OF
EXCRETORY FUNCTION OF THE KIDNEYS**

One of the topical problems of modern pharmacology is the search of new methods of treatment of acute renal failure. Diuretics is one of the groups medicines, which have nephroprotective properties. Currently, the method of gravitational effect on the patient's body aimed the treatment is actively implemented to the clinic now. Experimentally earlier it was proved that isolated gravitational influence of 3g in the direction of the vector centrifugal acceleration to the animal kidneys has a stimulating effect on the excretory function of the kidneys. Therefore, the application of such combination of diuretic preparation and gravitational effect is of great scientific and practical interest.

Key words: diuretics; artificial gravity; radial acceleration; excretory function of the kidneys

Адрес для переписки:

443091, РФ, г. Самара, ул. Стара-Загора, д. 177, кв. 26.

E-mail: 13zen31@mail.ru.

Зайцева Е. Н.

Поступила в редакцию 21.05.2014 г.

УДК 615.272.4.015.4:616.61-008.64-005.4

В. Г. ЗЕЛЕНЮК

Буковинський державний медичний університет

ЗВ'ЯЗОК НЕФРОПРОТЕКТОРНИХ ТА ПЛЕЙОТРОПНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СТАТИНІВ ПРИ ІШЕМІЧНО-РЕПЕРФУЗИВНІЙ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

В експерименті на білих щурах встановлені нефропротекторні властивості статинів (аторвастатину, ловастатину, симвастатину), які реалізувались у підвищенні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), відновленні канальцевої реабсорбції та зменшенні протеїнурії завдяки нормалізації прооксидантно-антиоксидантного балансу та попередженні ушкодження мембран мітохондрій клітин проксимальних канальців.

Ключові слова: статини; гостра ниркова недостатність; ішемічно-реперфузивне ушкодження

ВСТУП

Ішемія з реперфузією нирок є поширеним серед експериментальних моделей методом індукції гострої ниркової недостатності (ГНН), яка включає механізми ушкодження клітин канальців нирок внаслідок виснаження запасів кисню та АТФ, що веде до прогресування порушень енергетичного обміну [6], викликає втрату мікрроворсинок щіткової облямівки та міжклітинних зв'язків, руйнування цитоскелету із порушенням функціонування Na^+/K^+ -АТФази та розвитком оксидативного стресу [11]. Активація процесів ліпопероксидації є однією з причин ураження мембран мітохондрій, їх загибелі і, як наслідок, прогресування порушення енергетичного обміну, що ускладнюється подальшою активацією процесів перекисного окиснення, обумовлених надходженням кисню в клітини при реперфузії, внаслідок чого утворюється велика кількість вільних радикалів [10, 13].

Одним із напрямів фармакотерапії гострої ниркової недостатності є використання лікарських засобів з антиоксидантними властивостями [16, 21]. Статини, попри свою основну гіполіпідемічну дію, здатні виявляти антиоксидантні, протизапальні та імуномодуляторні ефекти, нормалізуючи функцію ендотелію [14, 18, 22]. Пригнічуючи синтез ліпопротеїнів низької щільності та, відповідно, утворення їх окиснених форм, що поглиблюють ішемію [19], статини здатні суттєво покращувати перебіг ГНН.

Мета дослідження – встановити зв'язок між нефропротекторними та плеїотропними властивостями деяких статинів (аторвастатин, ловастатин, симвастатин) при ішемічно-реперфузивній ГНН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на 40 нелінійних статевозрілих білих щурах-самцях масою 140-180 г, які знаходились в умовах віварію з підтриманням постійної температури та вологості, вільним доступом до води та їжі. Тварин розподілили на 5 груп (n=8): I – контрольна група, яку складали псевдооперовані тварини; II – група нелікованих тварин, у яких моделювали ГНН; III, IV, V – групи тварин, яким вводили досліджувані препарати (аторвастатин, ловастатин, симвастатин) у дозі 20 мг/кг. Статини вводили протягом 3 днів до проведення операції внутрішньошлунково в 1 % розчині крохмалю з розрахунку 1 мл суспензії препарату на 100 г маси тіла. Ішемію моделювали із дотриманням умов асептики під загальною анестезією (етамінал-натрій, 40 мг/кг): виконували серединну лапаротомію, виділяли кожну нирку, накладаючи на ниркову ніжку затискач з метою перетискання артерії, вени та сечоводу терміном на 75 хв з наступною герметизацією черевної порожнини та дотриманням температурного режиму [4, 20]. Після видалення затискача черевну порожнину пошарово ушивали з наступною 24-годинною реперфузією та оцінкою функціонального стану нирок за умов індукованого діурезу (ентеральне введення питної води в об'ємі 5 % від маси тіла, збір сечі протягом 2 год). Після цього виводили тварин із експерименту шляхом декапітації під тіопенталовим (80 мг/кг) наркозом з метою забору крові та нирок [15].

Концентрацію креатиніну в плазмі крові визначали за методом Поппера у модифікації Мерзона, у сечі – за методом Фоліна [8], вміст білка в сечі – за реакцією із сульфосаліциловою кислотою [7]. Стан прооксидантно-антиоксидантного балансу оцінюва-

© Зеленюк В. Г., 2014

Таблиця 1

**ВПЛИВ СТАТИНІВ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ЩУРІВ ПРИ ІШЕМІЧНО-РЕПЕРFUЗИВНІЙ
ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ (ГНН) (M±m, n=8)**

Показники	Контроль	Патологія (ГНН)	ГНН + аторвастатин	ГНН + ловастатин	ГНН + симвастатин
Діурез, мл/2 год	2,93 ± 0,15	2,24 ± 0,09**	2,97 ± 0,11 ^{##}	2,79 ± 0,26 ^{##}	2,99 ± 0,16 ^{##}
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	669,3 ± 97,1	223,5 ± 36,9**	601,1 ± 68,2 ^{##}	569,9 ± 47,8 ^{##}	636,3 ± 62,4 ^{##}
Реабсорбція води, %	95,99 ± 0,45	89,94 ± 1,87**	95,64 ± 0,39 ^{##}	95,73 ± 0,49 ^{##}	95,91 ± 0,36 ^{##}
Концентрація білка в сечі, г/л	0,022 ± 0,008	0,056 ± 0,004*	0,029 ± 0,003 ^{##}	0,031 ± 0,004 ^{##}	0,023 ± 0,003 ^{##}
Екскреція Na ⁺ , ммоль/2 год	2,06 ± 0,38	3,51 ± 0,34*	1,72 ± 0,25 ^{##}	2,10 ± 0,39*	1,68 ± 0,23 ^{##}
Проксимальний транспорт Na ⁺ , ммоль/2 год	15,61 ± 2,42	4,85 ± 0,83**	18,86 ± 0,75 ^{##}	10,88 ± 1,45 ^{##}	15,51 ± 1,60 ^{##}
Дистальний транспорт Na ⁺ , ммоль/2 год	0,59 ± 0,3	0,44 ± 0,02*	0,58 ± 0,03 ^{##}	0,43 ± 0,04	0,63 ± 0,04 ^{##}
Фракційна екскреція Na ⁺ , %	0,51 ± 0,09	2,38 ± 0,46**	0,15 ± 0,02 ^{##}	0,27 ± 0,07 ^{##}	0,13 ± 0,02 ^{##}
Екскреція K ⁺ , ммоль/2 год	25,50 ± 2,60	15,13 ± 2,18*	26,23 ± 1,24 [#]	23,73 ± 2,39	24,79 ± 2,33 [#]
Активність ГТП у сечі, ммоль/(год*л)	0,09 ± 0,01	4,43 ± 0,42**	0,70 ± 0,08 ^{##}	0,81 ± 0,08 ^{##}	0,50 ± 0,11 ^{##}

Примітка (тут і в табл. 2). Статистично значущі відмінності: 1. з даними групи інтактного контролю – * (p ≤ 0,05), ** (p ≤ 0,01); 2. з даними групи модельної патології (ГНН) – # (p ≤ 0,05), ^{##} (p ≤ 0,01); ГТП – γ-глутамілтранспептидаза.

ли за рівнем малонового діальдегіду (МДА) [9] та активністю глутатіонпероксидази (ГП) в тканині нирок [1]. Концентрацію іонів калію та натрію в сечі і плазмі крові оцінювали методом полум'яної фотометрії на «ФПЛ-1» (Україна) [8]. Концентрацію β-ліпопротеїнів (β-ЛП) у плазмі крові визначали турбідиметричним методом Бурштейна-Самая [2]. Стан енергетичного забезпечення нирок визначали за активністю сукцинатдегідрогенази (СДГ) [5]. Ступінь каналцевої мембранної патології [12, 17] оцінювали за активністю γ-глутамілтранспептидази (ГТП) [3]. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми «Statistica 6.0» з використанням параметричного t-критерію Стюдента (при нормальному розподілі) та непараметричного U-критерію Манна-Уїтні (при невідповідності нормальному розподілу). Кореляційний аналіз вибірок здійснювали за коефіцієнтом Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Ішемія нирок з подальшою реперфузією призвела до виникнення олігурії. Так, у групі нелікованих тварин діурез зменшувався на 31 % порівняно з гру-

пою контролю, а застосування статинів забезпечувало відновлення сечовиділення до показника групи псевдооперованих тварин (табл. 1). При моделюванні патології відзначали значне у 3 рази падіння ШКФ. Уведення аторвастатину сприяло підвищенню ШКФ у 2,7 рази, ловастатину – у 2,5 рази, симвастатину – у 2,8 рази. У нелікованих тварин із ГНН спостерігали збільшення екскреції іонів натрію на 70 %, пов'язане із глибоким порушенням каналцевої реабсорбції. Це підтверджується підвищенням фракційної екскреції іонів натрію до 2,4 %, що свідчить про розвиток гострого каналцевого некрозу. Статини сприяли нормалізації електролітовидільної функції нирок, зменшуючи екскрецію іонів натрію, а також його фракційну екскрецію нижче 1 %, що відповідає показникам норми. У нелікованих тварин значно у 3,2 рази погіршувався проксимальний транспорт іонів натрію та в меншій мірі дистальний транспорт – в 1,3 рази. Досліджувані препарати відновлювали реабсорбцію іонів натрію, при чому аторвастатин покращував проксимальний транспорт відносно групи контролю на 21 %. Введення статинів сприяло зменшенню гіперкаліємії, яка розвинулась при ішеміч-

Таблиця 2

ВПЛИВ СТАТИНІВ НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ БАЛАНС (M±m, n=8)

Показники	Контроль	Патологія (ГНН)	ГНН + аторвастатин	ГНН + ловастатин	ГНН + симвастатин
Вміст МДА у тканині нирок, ммоль/г	33,19 ± 1,52	54,87 ± 2,35**	40,07 ± 2,04 ^{##}	47,21 ± 4,46	35,31 ± 2,88 ^{##}
Активність ГП у тканині нирок, ммоль/мг білка	214,86 ± 9,46	82,67 ± 7,07**	157,84 ± 11,46 [#]	129,87 ± 15,13 [#]	189,35 ± 12,9 ^{##}

Примітка: МДА – малоновый діальдегід; ГП – глутатіонпероксидаза.

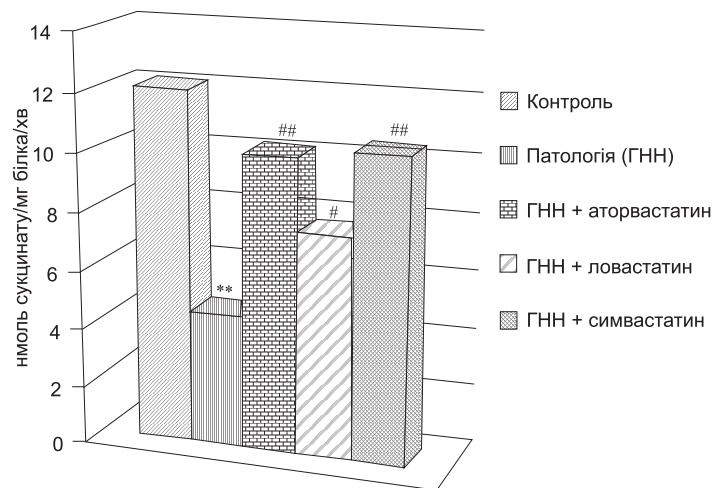


Рис. 1. Активність сукцинатдегідрогенази у тканині нирок щурів.

Примітка (тут і в рис. 2). Статистично значущі відмінності: 1 – з даними групи інтактного контролю – * ($p \leq 0,05$), ** ($p \leq 0,01$); 2 – з даними групи модельної патології (ГНН) – # ($p \leq 0,05$), ## ($p \leq 0,01$); ГНН – гостра ниркова недостатність.

но-реперфузивній ГНН за рахунок підвищення екскреції іонів калію на 64 % в середньому для усіх препаратів. Аналогічну тенденцію спостерігали і щодо відновлення під впливом препаратів рівня реабсорбції води до показника групи контролю. Концентрація білка в сечі нелікованих тварин із ГНН перевищувала показник контрольних тварин у 2,5 рази, а застосування статинів сприяло значному зменшенню протеїнурії, причому найкращий результат відзначили в групі симвастатину – у 2,4 рази проти 1,9 рази та 1,8 рази в групах аторвастатину та ловастатину відповідно.

Про тяжкість перебігу ГНН свідчить також підвищення активності ГТП у 49 разів порівняно з групою контролю (табл. 1), що корелює із зростанням фракційної екскреції іонів натрію ($r=0,71$), зменшенням екскреції іонів калію ($r=0,81$) та протеїнурією ($r=0,69$). Значне зменшення активності ГТП під впливом статинів вказує на їх здатність сприяти захисту нефроцитів каналців при ішемічній ГНН, обмежуючи розвиток канальцевого некрозу та втрату щіткової облямівки.

Розвиток ішемічно-реперфузивної ГНН супроводжувався порушенням прооксидантно-антиоксидантного балансу в тканині нирок: вміст МДА зростав на 65 %, активність ГП зменшувалась у 2,6 рази (табл. 2). При застосуванні статинів відзначали зменшення рівня МДА на 34 % та збільшення активності ГП на 92 % (в середньому для усіх препаратів), причому кращі результати спостерігали в групі симвастатину – на 55 % та у 2,3 рази відповідно. Ушкодження мембран мітохондрій вільними радикалами, зумовлене розвитком ренальної ішемії, призвело до порушень енергетичного обміну та зменшення активності СДГ у тканині нирок у 2,6 рази (рис. 1), що підтверджується наявністю від'ємного кореляційного зв'язку між вмістом МДА у тканині нирок та активністю СДГ ($r=-0,88$), а також прямою залежністю між активністю ГП та СДГ ($r=0,72$). Завдяки пригніченню процесів вільнорадикального окиснення вдалося досягти позитивної тенденції у відновленні активності СДГ під впливом статинів: у 2,2 рази в групі аторвастатину, в 1,7 – ловастатину і 2,3 рази – симвастатину. Такий вплив препаратів можна пов'язати із зменшенням вмісту

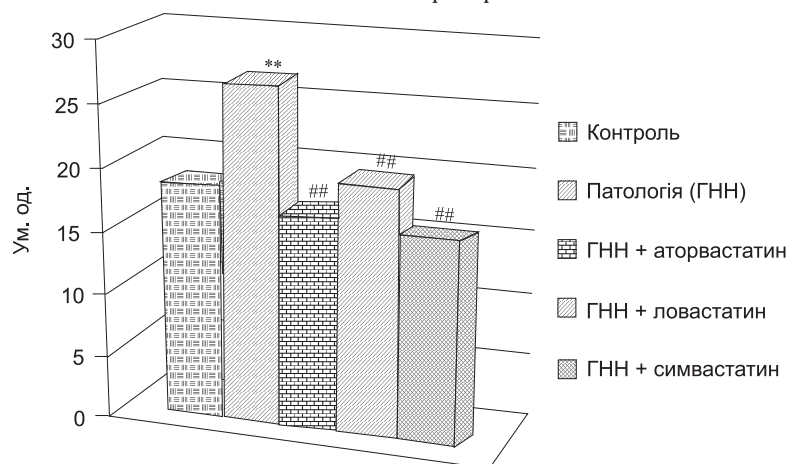


Рис. 2. Вміст β-ліпопротеїнів у плазмі крові щурів.

β -ЛП у плазмі крові щурів у середньому на 53 % (рис. 2), оскільки окрім свого атерогенного впливу β -ЛП здатні модифікуватись у окиснені форми та погіршувати перебіг ГНН, про що свідчить збільшення їх вмісту при патології на 50 % та зв'язок із рівнем МДА ($r=0,46$), активністю ГП ($r=-0,86$), ШКФ ($r=-0,56$) та концентрацією білка в сечі ($r=0,35$). Серед застосованих препаратів найбільш виразний гіполіпідемічний ефект продемонстрував симвастатин, на що вказує менший на 25 % рівень β -ЛП у плазмі крові порівняно із аторвастатином та ловастатином.

ВИСНОВОК

За умов розвитку ішемічно-реперфузивної ГНН статини (аторвастатин, ловастатин, симвастатин) виявляють нефропротекторну активність у дозі 20 мг/кг завдяки відновленню екскреторної функції нирок, нормалізації прооксидантно-антиоксидантного балансу та енергетичного обміну в нефроцитах, а серед досліджуваних препаратів симвастатин продемонстрував кращу ефективність, що можна пояснити його вищою ліпофільністю та сильнішим в умовах цього експерименту антиатерогенним ефектом.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Геруш І. В. Стан глутатионової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настоянки ехінацеї пурпурової / І. В. Геруш, І. Ф. Мецишен // Вісник проблем біохімії та медицини. – 1998. – № 7. – С. 10-15.
- Горячковский А. М. Клиническая биохимия. – Одесса: Астропринт, 1998. – 608 с.
- Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2-х т. / В. С. Камышников. – Мн: Беларусь, 2002. – Т. 1. – 495 с.
- Методи експериментального моделювання ураження нирок при фармакологічних дослідженнях: [метод. рекомендації ДФЦ України] / [С. Ю. Штриголь, В. М. Лісовий, І. А. Зупанець та ін.] – К., 2009. – С. 9-10.
- Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. М. И. Прохоровой. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 272 с.
- Митохондриальная регуляция продукции активных форм кислорода и азота в клетках почки крысы при ишемии/реперфузии / [Е. Ю. Плотников, М. Ю. Высоких, Д. В. Цвиркун и др.] // Докл. РАН. – 2005. – Т. 400, № 5. – С. 80-83.
- Михеева А. И. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56 / А. И. Михеева, И. А. Богодарова // Лаб. дело. – 1969. – № 7. – С. 441-442.
- Рябов С. И. Функциональная нефрология / С. И. Рябов, Ю. В. Наточин. – СПб.: Лань, 1997. – 304 с.
- Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии / Ред. В. Н. Орехович. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
- Abraham P. Depletion of the cellular antioxidant system contributes to tenofovir disoproxil fumarate-induced mitochondrial damage and increased oxidative-nitrosative stress in the kidney / P. Abraham, H. Ramamoorthy, B. Isaac // J. of Biomed. Sci. – 2013. – Vol. 20. – P. 1-15.
- Ashtiyani S. C. The study of the effects of post treatment with rosmarinus officinalis aqueous extract the first 48 hours after renal ischemia/reperfusion in rats / [S. C. Ashtiyani, M. Zohrabi, A. Hassanpoor et al.] // Zahedan J. Res. Med. Sci. – 2013. – Vol. 15, № 6. – P. 1-7.
- Calbrera-Abreu J. C. γ -Glutamyltransferase: value of its measurement in paediatrics / J. C. Calbrera-Abreu, A. Green // Ann. Clin. Biochem. – 2002. – Vol. 39. – P. 22-25.
- Collard C. D. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury / C. D. Collard, S. Gelman // Anesthesiol. – 2001. – Vol. 94, № 6. – P. 1133-1138.
- Davington J. The antioxidant effects of statins / J. Davington, R. F. Jacob, R. P. Mason // Coron Artery Dis. – 2004. – Vol. 15, № 5. – P. 251-258.
- European convention for the protection of the vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
- Luciak M. Antioxidants in the treatment of patients with renal failure / M. Luciak // Ann. Academiae Medicae Bialostocensis. – 2004. – Vol. 49. – P. 157-161.
- Okada T. Crystal structures of gamma-glutamyl-transpeptidase from Escherichia coli, a key enzyme in glutathione metabolism, and its reaction intermediate / [T. Okada, H. Suzuki, K. Wada et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 103, № 17. – P. 6471-6476.
- Pella D. Pleiotropic effects of statins / D. Pella, R. Rybar, V. Mechirova // Acta Cardiol. Sin. – 2005. – Vol. 21. – P. 190-198.
- Ramsammy L. Effect of gentamicin on lipid peroxidation in rat renal cortex / [L. Ramsammy, K. Y. Ling, C. Josepovitz et al.] // Biochem. Pharmacol. – 1985. – Vol. 34, № 21. – P. 3895-3900.
- Singh Amrit Pal. Animal models of acute renal failure / [Amrit Pal Singh, Arunachalam Muthuraman, Amteshwar Singh Jaggi et al.] // Pharmacol. Reports. – 2012. – № 64. – P. 31-44.
- Singh D. Antioxidants in the prevention of renal disease / D. Singh, R. Kaur, V. Chander, K. Chopra // J. Med. Food. – 2006. – Vol. 9, № 4. – P. 443-450.
- Stoll L. L. Antioxidant effects of statins / L. L. Stoll, M. L. McCormick, G. M. Denning, N. L. Weintraub // Drugs Today (Barc). – 2004. – Vol. 40, № 12. – P. 975-990.

УДК 615.272.4.015.4:616.61-008.64-005.4**В. Г. Зеленюк****СВЯЗЬ НЕФРОПРОТЕКТОРНЫХ И ПЛЕЙОТРОПНЫХ СВОЙСТВ СТАТИНОВ
ПРИ ИШЕМИЧНО-РЕПЕРФУЗИОННОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

В эксперименте на белых крысах установлены нефропротекторные свойства статинов (аторвастатина, ловастатина, симвастатина), реализовавшиеся в повышении скорости клубочковой фильтрации, восстановлении канальцевой реабсорбции и уменьшении протеинурии благодаря нормализации прооксидантно-антиоксидантного баланса и предупреждению повреждения мембран митохондрий клеток проксимальных канальцев.

Ключевые слова: статины; острая почечная недостаточность; ишемично-реперфузионные поражения

UDC 615.272.4.015.4:616.61-008.64-005.4**V. G. Zeleniuk****INTERCONNECTION OF RENOPROTECTIVE AND PLEIOTROPIC PROPERTIES OF STATINS UNDER
ISCHEMIA-REPERFUSION ACUTE RENAL FAILURE**

In the experiment on white rats the renoprotective properties of statins (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) have been found, which were realized in the increase of the glomerular filtration rate, recovery of tubular reabsorption and reduction of proteinuria by normalization of prooxidant-antioxidant balance and prevention of proximal tubular cells' mitochondrial damage.

Key words: statins; acute renal failure; ischemic-reperfusion injury

Адреса для листування:
58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2.
E-mail: vzeleniuk@gmail.com.
Буковинський державний медичний університет

Надійшла до редакції 22.05.2014 р.

УДК 616.61-002.3-053.2-085

В. В. Лапшин, В. Б. Давиденко, А. О. Сыровая

Харьковский национальный медицинский университет

ЛЕЧЕНИЕ ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

Выделены и проанализированы основные особенности диагностики и лечения пиелонефрита у детей. Описана методика интенсивного лечения пиелонефрита после операций по поводу врожденного гидронефроза путем сочетания внутриорганного диадинаморефа и местного применения озонированного раствора. Кратко изложены перспективы применения озона в детской оперативной урологии.

Ключевые слова: обструктивный пиелонефрит; госпитализм; гидронефроз; озонотерапия; реабилитация; доплерография мочеточника

ВСТУПЛЕНИЕ

Здоровью детей придается большое значение в программе ВОЗ «Здоровье для всех в XXI столетии». В Украине в межотраслевой комплексной программе «Здоровье нации», государственных программах «Репродуктивное здоровье нации» на период до 2015 г. и др. обращается внимание на приоритетность сохранения здоровья подрастающего поколения.

Пиелонефрит в детском возрасте очень частое заболевание, чреватое хронизацией процесса и целым рядом серьезных осложнений вплоть до почечной недостаточности, артериальной гипертензии. Поэтому его адекватное лечение является залогом здоровья подрастающего поколения.

Известен первичный (необструктивный) и вторичный (обструктивный) пиелонефрит. Первый развивается в исходно здоровой почке, второй – на фоне органических или функциональных изменений уродинамики (гидронефроз ПМР, мегауретер и др.) или обменных нефропатий. В нашей практике преобладает вторичный пиелонефрит (до 90 % больных). Вероятно, низкий процент такой формы заболевания в общепедиатрических отделениях объясняется недостаточным объемом проводимого специального обследования, что во многих случаях определяет не вполне адекватное, упрощенное лечение пиелонефрита.

В литературе и педиатрической практике часто встречается термин «инфекция мочевых путей» или «уроренальная инфекция» [1]. Нам такой термин представляется слишком общим, упрощающим подход к выбору лечения. Как и многие урологи, считаем, что в каждом конкретном случае следует стремиться к быстрейшему установлению топического диагноза.

До начала лечения необходимо точно знать, что послужило причиной пиурии и интоксикации – пие-

лонефрит, цистит, дивертикулит, уретрит, баланопостит, вульвовагинит или сочетанное воспаление. Выбор лечения в указанных ситуациях будет совершенно различным. Термин «инфекция мочевых путей» свидетельствует о симптоматике, а не о локализации патологического процесса, своеобразии и особенностях течения болезни. Такой подход можно сравнить, например, с выставлением при остром аппендиците диагноза «инфекция брюшной полости» с рекомендацией консервативного лечения.

Лечение пиелонефрита, возникшего на фоне нарушения уродинамики, простым эмпирическим назначением противомикробных препаратов совершенно недостаточно и, как правило, приводит к хронизации процесса. Временный лечебный эффект, получаемый в виде снижения температуры и улучшения анализа мочи, демобилизует врача, а главное, родителей ребенка в плане необходимости проведения глубокого урологического обследования, что нередко ведет к невыявлению серьезной патологии, требующей хирургического лечения, к формированию ее необратимых запущенных форм, инвалидизации больного. Такой сценарий в своей практике, к сожалению, мы наблюдали и наблюдаем достаточно часто.

Применение мощных антибактериальных средств при остром пиелонефрите без восстановления пассажа мочи может вызвать тяжелейшие осложнения в виде бактериемического шока с возможным фатальным исходом. Под действием лекарств происходит гибель микрофлоры, в почке и находящейся в ней моче накапливается эндотоксин, который путем пиелоvenозных и пиелолимфатических рефлюксов попадает в кровь в огромном количестве благодаря интенсивному почечному кровотоку и повышенному внутрилоханочному и внутрипаренхимному давлению.

Итак, одной из главных проблем является недостаточный профессионализм в создании и применении оптимального алгоритма обследования и лече-

ния больных пиелонефритом, во многом обусловленный излишне широким кругом врачей, занимающихся этой патологией.

На сегодняшний день существуют и другие проблемы.

I. Современная фармацевтическая промышленность предлагает огромное количество антибиотиков и противомикробных средств для лечения различных инфекций. Их обилие затрудняет ориентацию врача в выборе наиболее действенного препарата. Поэтому на практике используется лишь малая часть предлагаемого арсенала. С другой стороны, многие противомикробные средства не показаны или ограниченно показаны к применению в детском возрасте (например, фторхинолоны и др.), что еще более сужает круг возможностей врача педиатрической практики. В аннотациях к некоторым из них фигурируют противопоказания к применению до того или иного возраста, причем без каких-либо объяснений причин. Можно предположить, что испытания их у более молодых пациентов просто не проводились. Встречаются также записи примерно следующего содержания: «Применение данного средства у детей до такого-то возраста должно быть не более опасным, чем само заболевание». Как это измерить? Это также осложняет выбор врачом препарата.

II. Бактериологическое исследование мочи в рядовой клинике проводится не всегда своевременно и адекватно из-за недостаточного набора испытуемых антибиотиков, а также довольно длительного ожидания результатов анализа. Это в значительной степени определяет большую частоту эмпирического лечения пиелонефрита, т. е. основанного на знаниях врачом характеристики наиболее вероятных возбудителей и потенциальной чувствительности к данному препарату. Считаем, что антимикробная терапия не должна проводиться «вслепую», необходим обязательный бактериологический контроль. На практике мы решаем этот вопрос, назначая бактериологическое исследование мочи сразу после поступления ребенка в стационар, затем начинается антимикробная терапия, а после получения посева мочи вносятся соответствующие коррективы в назначения. В лечении пиелонефрита мы применяем полусинтетические пенициллины, цефалоспорины трех поколений, монобактамы, аминогликозиды, карбапенемы, фторхинолоны (с осторожностью), макролиды, клорамфениколы, уроантисептики (триметоприм, невидграмон, оксифинолины, нитрофураны). Широко используются в период реабилитации препараты растительного происхождения (канефрон-Н, нефрофит). Отвары трав, препараты из клюквы.

III. Многие антибиотики требуют внутривенного или внутримышечного введения. Первое предусматривает установку внутривенной канюли (манипуляция проводится обычно под наркозом), второе

вызывает психическую травматизацию ребенка из-за значительных болевых ощущений, чреватуя возможными следовыми реакциями (появление вторичного энуреза, заикания). Препаратов перорального применения в детской дозировке сравнительно мало, а для ребенка, особенно в период выздоровления, такой метод введения препарата считаем предпочтительным. В неосложненных случаях пиелонефрита вполне возможно отказаться от парентерального пути применения лекарств.

IV. Не существует четкого протокола лечения и обследования больных с пиелонефритом. Следствием этого может быть недостаточное обследование и упрощенное лечение, опасность которого была освещена выше.

V. Не выработаны достаточно объективные критерии выздоровления, предлагаются различные сроки диспансерного наблюдения, отсутствует должная преемственность в лечении пиелонефрита между урологами и педиатрами.

VI. До конца не разработаны нормативные документы, в соответствии с которыми можно направлять детей на санаторно-курортное лечение. Особые трудности при этом возникают в лечении маленьких детей, поскольку санатории соответствующими специалистами, как правило, не располагают.

VII. Нередко в генезе пиелонефрита имеет место хламидийная инфекция. При этом обычная микрофлора ассоциируется с хламидиями (чаще всего *Ch. trachomatis*). Данное обстоятельство затрудняет выбор лечения. На практике хламидийная инфекция далеко не всегда диагностируется, иногда потому, что врач даже не ставит такой задачи. Однако данные свидетельствуют, что *Ch. trachomatis* выделяется из уретры у 53 % девочек, больных пиелонефритом [2]. Необходимо сделать обязательным исследование детей с пиелонефритом на предмет хламидийной флоры.

VIII. Общеизвестно значительное распространение в последние годы туберкулеза, в т. ч. среди детей. При данной инфекции возможно поражение мочевого пузыря со специфическим пиелонефритом и дальнейшим исходом в деструктивные формы туберкулеза почек. Начальные фазы мочевого туберкулеза могут протекать с симптоматикой банального пиелонефрита, цистита, о чем необходимо постоянно помнить, и при стойких формах последних исследовать мочу с целью выявления микобактерий.

IX. Вульвовагиниты у девочек и баланопоститы у мальчиков на фоне фимоза могут, с одной стороны, быть причиной восходящей инфекции и пиелонефрита, с другой – симулировать пиелонефрит из-за попадания в мочу инфекции из наружных гениталий. В данной ситуации важен тщательный осмотр половых органов, необходимо проведение двухстаканной пробы и адекватное лечение видимых проявлений воспаления гениталий. Кроме того, риск вос-

ходящей мочевой инфекции возрастает во много раз при наличии воспаления в препуциальном мешке или преддверии влагалища. Инфицированию почек в данной ситуации у детей также способствует анатомо-физиологическая незрелость почек и мочевыводящих путей в сочетании с несовершенством иммунного статуса, особенно в раннем возрасте. Опасны воспаления наружных гениталий и при наличии пузырно-мочеточникового рефлюкса. При возникающей рефлексорной задержке мочи, прерывании мочеиспускания из-за болевых ощущений часть бактерий из уретры может быть перемещена в мочевой пузырь обратным током мочи, т. к. при закрытии наружного уретрального сфинктера мочевой пузырь и проксимальный отдел уретры на определенный промежуток времени образуют единую камеру [4]. Для профилактики восходящей инфекции и хронической задержки мочи как причин пиелонефрита показана максимально ранняя ликвидация фимоза либо вульвовагинита и сужения наружного отверстия уретры у девочек. Предпочтительным считаем не бескровное расправление фимоза, которое может при ненадлежащем уходе вызвать рецидив, а оперативное лечение в виде циркумцизии. Кроме того, расправление фимоза, проводимое без адекватной анестезиологической защиты, оставляет у детей тяжелые следовые психические реакции. Следует также заметить, что врачи терапевтического профиля, курируя больных с пиелонефритом, далеко не всегда осматривают их гениталии. Это нередко бывает причиной невыявления этиологических факторов в возникновении и поддержании пиелонефрита. Мы же неоднократно наблюдали быстрое купирование воспалительного процесса в почках, а также исчезновение пиелозктазий после ликвидации воспаления и обструкции в зоне дистального отдела уретры.

Х. В клинической практике широко используются инвазивные методы исследования (цистография, цистоскопия), без которых сегодня невозможно обойтись. Данные методы, несмотря на все предосторожности, несут в себе опасность инвазии в мочевые пути инфекции. Здесь негативную роль играет госпитализм, из-за чего инфицирование может происходить штаммами бактерий, полирезистентными к антибактериальным препаратам. Кроме того, опасность может представлять микрофлора, сапрофитирующая в дистальных отделах уретры и вносимая в мочевой пузырь при катетеризации.

XI. Проведение реконструктивных операций на почках и мочевых путях (гидронефроз, мегауретер, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и др.) в ряде случаев предусматривает введение трубчатых дренажей в полости лоханки мочевого пузыря, просвет мочеточников. Это также из-за неизбежного госпитализма может явиться причиной попадания инфекции в мочевые пути. К имевшейся ранее инфекции, встречающейся в некоторых случаях, добавляется госпи-

тальная флора, давая ассоциацию, малочувствительную к большинству существующих препаратов. Именно поиск путей разрешения данной проблемы сегодня для нас наиболее актуален.

Одним из направлений, уменьшающих опасность инфицирования и реинфицирования мочевой системы, по нашему мнению, является начало лечения в более ранние сроки (до возможного появления пиелонефрита и нефросклероза), а также минимальное применение трубчатых дренажей. Так, при лечении неинфицированного гидронефроза до III степени и уверенности в герметичности лоханочно-мочеточникового анастомоза стараемся отказаться от нефростомы и интубации мочеточника. При лечении ПМР у девочек мочевой пузырь ушивается наглухо, однако отказаться от интубации мочеточников (из-за опасности послеоперационного отека) и уретрального катетера мы пока не решаемся.

Вторым направлением считаем интенсификацию лечения послеоперационного пиелонефрита у детей именно благодаря наличию у них трубчатых дренажей в полости почки и мочеточников.

Наряду с высокой оперативной техникой, применением приемов, микрохирургии и совершенных шовных материалов, адекватного отведения мочи существенную роль в профилактике названных негативных явлений может играть своевременная противовоспалительная и противомикробная терапия с максимальным насыщением воспаленных тканей необходимым лекарственным препаратом.

И обострение пиелонефрита, и инфицирование верхних мочевых путей из-за наличия дренажных трубок являются весьма распространенным осложнением у детей, оперированных ЛМС в связи с врожденным гидронефрозом. Кроме потери в результате микробного воспаления части микроструктур в почке, до того пораженной нефросклерозом, страдает и процесс заживления в сформированном лоханочно-мочеточниковом анастомозе ЛМА. Заживление протекает не столь совершенно, с нежелательным рубцеобразованием, замедляется формирование нейромышечных взаимоотношений между лоханкой и мочеточником. Поэтому в своей работе мы попытались уменьшить негативные последствия установки дренажей, используя их для доставки в почку антибиотиков и противомикробных средств.

Целью нашего исследования стал поиск путей эффективной и достаточно простой доставки антибиотика или антисептического раствора (озон) к тканям, наиболее в них нуждающимся, т. е. к зоне оперативного вмешательства (лоханка, ЛМА, паренхима почки).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использование антибиотиков и противомикробных препаратов, вводимых традиционными путями, может быть не таким эффективным, как хотелось бы,

в связи с неизбежными после операции нарушениями микроциркуляции в почке, лоханке, ЛМА, замедлением лимфооттока от оперированного органа. Данное обстоятельство в известной мере затрудняет доставку препарата в очаг воспаления и может препятствовать созданию в больных тканях его необходимой концентрации.

Нам представляется, что применение в данной ситуации внутриорганного электрофореза, а лучше диадинамофореза, может быть весьма эффективным и одновременно достаточно простым. Об основных преимуществах этого метода мы сообщили в соответствующей статье [3].

В последнее время в послеоперационном периоде у наших больных с гидронефрозом мы стали практиковать в сочетании с электрофорезом антибиотика применение озонотерапии.

Высокой бактерицидной активностью по отношению к большинству микроорганизмов, особенно анаэробов, обладают озонированные растворы с концентрацией озона 6-8 мг/л, которые, в свою очередь, не оказывают повреждающего действия на тканевые структуры и способствуют благоприятному течению воспалительного процесса, а также усилению процессов перекисного окисления липидов и активации антиоксидантной системы организма. Целесообразность клинического применения озона в последнее время обоснована рядом фундаментальных исследований его биологических свойств [5, 6].

В клинической практике озон используется в виде газовых смесей, озонированных жидкостей и масел. Медицинский озон представляет собой смесь озона и кислорода с концентрацией озона 0,05-5 %. Озонированные жидкости используют как для местного, так и для общего применения.

Для непосредственной санации мочевыводящих путей и мочи с высокой эффективностью мы используем капельное введение в лоханку и мочеточник озонированного физиологического раствора. Эта методика не требует больших объемов антисептика и длительного воздействия, что очень важно в условиях малых объемов лоханки и мочеточников у детей.

С целью непосредственной санации мочевых путей нами предпринимается инфузия озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 6-8 мг/л.

Озонирование физиологического раствора осуществляется непосредственно перед его применением с помощью универсального медицинского аппарата для озонотерапии.

Введение озонированного физиологического раствора в микроиригатор, находящийся в лоханке и мочеточнике, проводится капельно со скоростью введения от 10 до 100 мл раствора в час в течение 30 минут в зависимости от возраста ребенка и размеров лоханки. При санации мочевых путей озонированным раствором важным является экспозиция

контакта раствора с мочой и находящейся в ней микрофлорой.

Всего применяется 5-6 сеансов местной озонотерапии, начиная с первых суток после операции. Побочных явлений, связанных с введением озонированного физиологического раствора в мочевые пути, у детей отмечено не было.

Использование озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 6-8 мг/л для промывания полостной системы почки позволяет в течение 4-5 суток осуществить стойкую санацию мочи, повысить оксигенацию зоны анастомоза, что способствует его более совершенному заживлению.

Считаем применение озонирования полостной системы почки в послеоперационном периоде весьма перспективным и технически доступным. Кроме того, мы планируем применение орошающей озонотерапии после операций на мочевом пузыре в связи с ПМР, мегауретером, нейрогенным мочевым пузырем.

Критериями оценки эффективности лечения являются: улучшение состояния больного, нормализация температуры тела, показателей клинических исследований крови и мочи, данных УЗИ, бактериологии мочи.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Метод озонотерапии применен у 22 детей с гидронефрозом. При этом не наблюдалось каких-либо побочных негативных эффектов, болевых ощущений и т. п. У всех пациентов через 1-2 сеанса улучшались показатели микроскопии осадка мочи. Моча для исследования бралась как из внутрипочечного дренажа, так и при мочеиспускании после соответствующего туалета отверстия уретры. У 12 больных через 2 сеанса, а у 7 через 3-4 сеанса бактерии в дренажной моче исчезли. У 3 детей при мочеиспускании в моче высевался возбудитель в меньшем на порядок количестве, чем до начала лечения озоном. Возможно, микрофлора попадала в мочу из других отделов мочевой системы, например, из второй почки. Данные УЗИ в динамике свидетельствовали о достоверном уменьшении отека почечной паренхимы, лоханки, анастомоза, отсутствии застоя мочи в лоханке и улучшении эвакуации ее в мочеточник.

Считаем, что местная озонотерапия может найти конструктивное применение в послеоперационном интенсивном противомикробном лечении у детей, оперированных по поводу врожденного гидронефроза. Технически задача облегчается тем, что по ходу операции обнажается часть почки, лоханка, лоханочно-мочеточниковый сегмент, прилоханочный отдел мочеточника, вскрывается лоханка и просвет мочеточника. Такой ситуацией логично воспользоваться для углубленного и наиболее объективного гистологического исследования тканей, а также бактериологического анализа почечной паренхимы и мочи в полости лоханки. Кроме того, бактериологи-

чески может исследоваться резецируемый в ходе операции патологический лоханочно-мочеточниковый сегмент. Привлекает внимание тот факт, что при бактериологическом исследовании удаленного ЛМС (6 наблюдений) роста бактерий не было, хотя моча и паренхима почки в 4 случаях из них были инфицированы. Это позволяет нам высказать предположение о том, что инфекция при пиелонефрите не всегда распространяется на лоханку, во всяком случае ее дистальные отделы.

Логично использовать идею озонотерапии как средства улучшения трофики и кислородообеспечения тканей. Это, в свою очередь, оптимизирует процесс заживления по линии швов, а, значит, является профилактикой избыточного рубцеобразования, столь опасного для функционирования анастомоза.

После удаления дренажей и последующей выписки из стационара противомикробное лечение проводится традиционным путем. Считаем необходимым проводить постоянную антимикробную терапию после оперативной коррекции гидронефроза до времени полного рассасывания шовного материала на участке анастомоза. Для применяемого нами викрила этот период составляет 1,5-2 месяца. В течение этого времени швы рассасываются полностью и должен исчезнуть отек анастомоза. При несоблюдении этих сроков возрастает риск послеоперационной инфекции и формирования стриктуры анастомоза.

В дальнейшем при нормальных показателях микроскопии мочи и отсутствии патологического уровня бактериурии проводятся курсы фитотерапии. Весьма эффективно санаторное лечение на курорте «Бермингоды». Через год обязательно проводится полное контрольное урологическое обследование ребенка, доплерографическое исследование проходимости ЛМА. Считаем доплерографию наиболее объективным методом оценки проходимости ЛМА.

ВЫВОДЫ

1. Исход оперативного лечения гидронефроза у детей напрямую зависит не только от высокой оперативной техники, но и от адекватной и интенсивной противовоспалительной терапии в послеоперационном периоде.

2. Оптимальным является сочетанное применение внутриорганный диадинамофореза с местной озонотерапией.
3. Улучшению результатов лечения и профилактики послеоперационного пиелонефрита и анастомозита способствует местное орошение полости лоханки раствором озона в физрастворе с концентрацией 6-8 мг/л со скоростью введения от 10 до 100 мл раствора в час в течение 30 минут в зависимости от возраста ребенка и размеров лоханки.
4. Возможность получения мочи непосредственно из лоханки по дренажу, а также бактериологическое исследование почечных тканей позволяет максимально точно идентифицировать возбудителей пиелонефрита и, следовательно, предпринять наиболее эффективную терапию, уменьшив при этом опасность манифестации обструктивного пиелонефрита.
5. Перспективным представляется применение озонотерапии после антирефлюксных операций на открытом мочевом пузыре.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Волосовец А. П., Кривопустов С. П. Антибактериальная терапия инфекций мочевой системы у детей: [лекции для врачей]. – К., 2003. – С. 34.
2. Запруднов А. М. Уродинамика у детей с хроническим пиелонефритом, ассоциированным с хламидиозом / А. М. Запруднов, А. П. Ерохин, Ю. П. Съемщикова // Детская хирургия. – 2002. – № 1. – С. 13-16.
3. Лапшин В. В. Профилактика и лечение послеоперационного пиелонефрита при хирургической коррекции гидронефроза у детей / [В. В. Лапшин, В. Б. Давиденко, В. В. Вьюн и др.] // Врачебная практика. – 2001. – № 2. – С. 91-93.
4. Муратов И. Д. Гнойный баланопостит у детей / И. Д. Муратов, П. П. Кузьмичев // Детская хирургия. – 2002. – № 1. – С. 36-39.
5. Тондій Л. Д., Ганічев В. В., Козін Ю. І. Основні принципи та методи озонотерапії в медицині: [навч. посіб]. – Х., 2001.
6. Чекман И. С., Сырочая А. О., Макаров В. А. и др. Озон и озонотерапия: [монография]. – Х.: «Цифрова друкарня № 1», 2013. – 140 с.

УДК 616.61-002.3-053.2-085**В. В. Лапшин, В. Б. Давиденко, А. О. Сирова****ЛІКУВАННЯ ПІЄЛОНЕФРИТУ У ДІТЕЙ**

Відокремлені та проаналізовані основні особливості діагностики та лікування пієлонефриту у дітей. Надана методика інтенсивного лікування пієлонефриту після операцій у зв'язку з уродженим гідронефрозом шляхом сполучення внутрішньоорганного діадинамофорезу і місцевого використання озонованого розчину. Коротко викладені перспективи використання озону в дитячій оперативній урології.

Ключові слова: обструктивний пієлонефрит; госпіталізм; гідронефроз; озонотерапія; реабілітація; доплерографія сечоводу

UDC 616.61-002.3-053.2-085**V. V. Lapshin, V. B. Davidenko, A. O. Syrovaya****PYELONEPHRITIS TREATMENT IN CHILDREN**

The main problems of diagnostics and treatment of pyelonephritis in children have been emphasized and analysed. The method of intensive care after operative treatment of pyelonephritis, caused by congenital hydronephrosis, by combination of intraorganic diadinamophoresis and local application of ozonated saline solution is described. The perspectives of the use of ozone in operative pediatric urology are briefly considered.

Key words: obstructive pyelonephritis; hospitalism; hydronephrosis; ozone therapy; rehabilitation; ureter's dopplerography

Адреса для листування:

61022, м. Харків, пр. Леніна, 4.

Харківський національний медичний університет

Надійшла до редакції 20.05.2014 р.

УДК 615.254.7

Е. В. Литвинова

Национальный фармацевтический университет

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ФИТОПРЕПАРАТОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Охарактеризованы эффективность и безопасность отечественных фитопрепаратов для профилактики и лечения мочекаменной болезни. Обоснованы фармакоэкономические аспекты их применения для лечения уролитиаза. Продемонстрированы фармакоэкономические преимущества отечественных фитопрепаратов, являющихся доминантной альтернативой в профилактике и лечении мочекаменной болезни.

Ключевые слова: эффективность; мочекаменная болезнь; фитотерапия; фармакоэкономический анализ

ВСТУПЛЕНИЕ

Урологические заболевания занимают значительное место в клинической практике. Так, ежегодная заболеваемость мочекаменной болезнью (МКБ) в мире составляет около 3 % среди взрослого населения и продолжает прогрессивно возрастать, наиболее часто она встречается у лиц трудоспособного возраста. Пиковый возраст камнеобразования у мужчин составляет 30 лет; женщины имеют бимодальное распределение возраста с пиками в 35 и 55 лет. Частота рецидива после освобождения от конкрементов в течение последующих 5-7 лет составляет приблизительно 50 %. Число больных МКБ постоянно увеличивается, на сегодняшний день это около 30-40 % всех урологических пациентов. Необходимо отметить, что возраст начала заболевания становится все моложе и соотношение полов (до недавнего времени преобладали мужчины) становится почти одинаковым [1].

Актуальность лечения и профилактики МКБ связана с изменением факторов риска камнеобразования в соответствии с изменениями в привычках, характере питания, образе жизни и социально-экономическом уровне населения. Сообщается, что МКБ является частью более крупной «метаболической картины», обычно ассоциирующейся с ожирением, дислипидемией и артериальной гипертензией [9].

Следует отметить, что экономические затраты на лечение урологических заболеваний продолжают неуклонно расти. Согласно мнению ряда авторов существует два основных направления для решения

подобных проблем и сокращения заболеваемости. Первое касается оптимизации хирургического и консервативного лечения, второе направление заключается в предотвращении рецидивов заболевания. При этом особое значение приобретают совершенствование диетических рекомендаций и разработка новых препаратов.

Среди основных методов комплексного лечения больных мочекаменной болезнью важную роль отводят средства растительного происхождения. Предпочтение указанных препаратов связано с широким спектром фармакологического действия, минимальными побочными эффектами при длительном применении, с возможностью использования у пациентов всех возрастных групп.

Проблемы создания фитопрепаратов для лечения мочекаменной болезни являются предметом изучения многих отечественных и зарубежных ученых. Так, специфические аспекты диуретического, противовоспалительного, спазмолитического, противомикробного, литолитического действия отечественных фитопрепаратов для лечения мочекаменной болезни рассматривались в работах профессоров Зупанца И. А., Литвиненко В. И., Масловой Н. Ф., Штрыголя С. Ю. и др. [3-5, 8, 10].

Применение фитопрепаратов в клинической практике уролога позволяет повысить качество жизни больных, однако значительная финансовая нагрузка на пациентов требует не только детальной оценки клинической эффективности и безопасности препаратов, но и экономической оценки эффективности их применения при лечении урологических заболеваний.

Такая оценка возможна на основании сравнения стоимости лечения различными лекарственными средствами, представленными на фармацевтическом рынке Украины. Ермоленко Т. И. и соавт. доказана фармакоэкономическая эффективность лечения МКБ при применении препарата «Фларосукцин» по альтернативной схеме [2]. В то же время исследований, посвященных комплексной оценке фармакоэкономических аспектов применения фитопрепаратов при профилактике и лечении МКБ, до настоящего времени проведено не было.

Целью работы был анализ эффективности, безопасности и фармакоэкономических аспектов применения отечественных фитопрепаратов для лечения мочекаменной болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились с использованием баз данных Украинского патентного ведомства, ГП «Государственный экспертный центр» МЗ Украины, наукометрических баз, еженедельника Аптека в сети Интернет.

Согласно АТС классификации средства, применяемые в урологии, принадлежат к группе G04, к которым относятся: G04BC – средства, способствующие растворению мочевых конкрементов, G04BD – средства для лечения частых позывов к мочеиспусканию и недержания мочи, G04BX – прочие средства, применяемые в урологии. В настоящее время на рынке Украины зарегистрировано 24 торговых марок препаратов, способствующих растворению мочевых конкрементов. Из них отечественные лекарственные средства составляют 75 %, а 25 % – препараты зарубежного производства.

Существующая доказательная база позволяет утверждать, что применение отечественных фитопрепаратов, способствующих растворению и выведению мочевых конкрементов, позволяет повысить эффективность комплексной терапии пациентов с МКБ. Имеется ряд данных доклинического и клинического использования указанных препаратов.

Сообщается, что по выраженности действия на выделительную функцию почек, а также по влиянию на электролитный обмен, по спазмолитической активности Фларосукцин (ЗАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод») достоверно превосходит препараты сравнения «Фитолизин» и «Канефрон Н» в опытах на половозрелых и неполовозрелых животных. Указанное выгодно отличает Фларосукцин от известных препаратов с нефропротекторными свойствами и позволяет характеризовать его как эффективный нефропротектор, обладающий фармакотерапевтическим влиянием на различные звенья патогенеза заболеваний почек и мочевыводящих путей, а также способствующего растворению и предотвращению образования мочевых конкрементов. Высокая фармакотерапевтическая активность

средства Фларосукцин непосредственно связана с синергическим эффектом действия всех его компонентов – растительного экстракта и буферного комплекса. Фларосукцин характеризуется также как средство, не обладающее побочными эффектами. Таким образом, доклинические исследования подтвердили, что Фларосукцин имеет широкий спектр действия и высокий уровень специфической фармакологической активности, в результате чего достигается комплексное влияние на различные звенья патогенеза заболеваний почек и мочевыводящих путей при сокращении сроков лечения [8]. Рандомизированные клинические исследования «Изучение переносимости I фазы разных доз (одноразовых и многократных)» на здоровых добровольцах подтвердили хорошую переносимость препарата на базе Клинико-диагностического центра НФаУ.

Другим препаратом, положительно зарекомендовавшим себя на фармацевтическом рынке Украины, является Уронефрон (ПАО «Фармак») в различных лекформах (сироп, гель, капли, таблетки), что делает лекарственное средство удобным для применения у пациентов всех возрастных групп, включая детей, и повышает его комплаенс. Имеются данные изучения эффективности фитопрепарата Уронефрон при лечении 64 больных хроническим пиелонефритом в сочетании с МКБ. Результаты клинических исследований показали хорошую терапевтическую безопасность и переносимость Уронефрона у всех пациентов. Побочных действий и аллергических реакций за время наблюдения не выявлено. Также не отмечено отрицательных эффектов, которые можно было бы объяснить сочетанием приема Уронефрона и антибактериальных препаратов. Более того, дополнительное назначение Уронефрона усиливало антимикробное действие базовой терапии. Таким образом, применение Уронефрона в комплексном лечении больных хроническим пиелонефритом на фоне МКБ способствует более быстрому и эффективному уменьшению воспалительных процессов в лоханках почек и снижению бактериурии по сравнению с традиционной терапией. Полученные результаты позволяют высоко оценить положительное действие препарата относительно уменьшения камнеобразования у больных хроническим пиелонефритом и МКБ. Следует отметить, что каждая из представленных лекарственных форм препарата Уронефрон эффективна, безопасна и не уступает препарату Фитолизин, паста (Polpharma) [6, 11].

На протяжении многих лет на фармацевтическом рынке Украины широким спросом пользуется препарат Фитолит (ООО «ФК «Здоровье»). Клинические исследования препарата Фитолит были проведены в трех клиниках Украины: отдел мочекаменной болезни Института урологии АМН Украины (г. Киев); кафедра урологии Киевской медицинской академии последипломного образования врачей им. П. Л. Шупи-

Таблица 1

**ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЕ РЕСУРСЫ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПАНИЙ
В СФЕРЕ ЛЕЧЕНИЯ МКБ**

Препарат	Номер патента, дата подачи заявки	Название изобретения	Производитель
Фларосукцин, сироп	99024, 13.12.2010	Средство растительного происхождения для лечения и профилактики заболеваний почек и мочевыводящей системы	ЗАО НПЦ «БХФЗ»
Фитолизин плюс, паста	11919, 11.07.2005	Способ получения лекарственного средства на основе фитоэкстракта	ПАО «Фармак»
Уронефрон, сироп	42334, 03.03.2009	Средство для лечения и профилактики урологических заболеваний для перорального применения	ПАО «Фармак»
Уронефрон, гель	42611, 03.03.2009	Средство для лечения и профилактики урологических заболеваний в форме геля для перорального применения	ПАО «Фармак»
Фитолит, таблетки	20530, 24.10.1995	Средство для лечения уролитиаза	ООО «ФК «Здоровье»
Уролесан, сироп	15931, 08.02.2006	Лекарственное спазмолитическое средство «Сироп уролесан»	Корпорация Артериум, ПАО «Галичфарм»

ка; отделение нефрологии Института терапии НАМН Украины (г. Харьков). Результаты клинического исследования препарата Фитолит во всех трех лечебных учреждениях свидетельствуют, что препарат является эффективным средством для лечения и профилактики мочекаменной болезни. Особенно эффективен Фитолит для отхождения мочевого песка и солей, фрагментов камней после применения экстракорпоральной ударноволновой литотрипсии почек. Более высокий уролизисный эффект проявляется при длительности заболевания до 2 и от 2 до 5 лет, а также при размере конкрементов не более 0,6 см в диаметре. Фитолит проявляет болеутоляющий эффект при почечной колике. В настоящее время зарегистрирован препарат Фитолит форте (ООО «ФК «Здоровье»), содержащий удвоенную дозу активного фармацевтического ингредиента [12].

Более 20 лет применяется в урологии препарат Уролесан, капли (корпорация Артериум, ПАО «Галичфарм»), в состав которого входит 5 растительных компонентов. Уролесан применяют по 8-10 капель на кусочки сахара, что создает определенные неудобства при его применении. В связи с указанным в настоящее время разработана удобная лекформа – сироп Уролесан (корпорация Артериум, ПАО «Галичфарм»), который по фармакологической эффективности и безопасности не уступает лекарственной форме капли Уролесан.

Таким образом, данные, полученные разными группами исследователей, показывают высокую эффективность и безопасность применения отечественных фитопрепаратов в составе комплексного лечения, а также при профилактике МКБ. Препараты эффективны, хорошо переносятся больными, не вызывают побочных эффектов. Правильный подбор схем лечения снизит число рецидивов и необходимость выполнения повторных манипуляций по деструкции, а также уменьшит финансовые затраты при использова-

нии высокотехнологических лечебных мероприятий. Спазмолитическое и диуретическое действие препаратов способствует самоотхождению мелких конкрементов и санации мочевыводящих путей у больных с МКБ.

На фармацевтическом рынке Украины присутствуют и импортные лекарственные препараты, применяемые в комплексной терапии МКБ: фитопрепараты (Фитолизин, паста, Polpharma; Цистон, таблетки, Himalaya и др.) и солевые смеси (Блемарен, Espargma; Уралит-У, Madaus GmbH и др.).

Следует отметить монопольное право отечественных фармацевтических компаний на производство следующих инновационных препаратов: Фларосукцин, Уронефрон, Фитолизин плюс, Фитолит, Уролесан. Сведения о их патентной охране приведены в табл. 1. Это позволяет фармацевтическим компаниям получать стабильные доходы на рынке в долгосрочном периоде.

В сравнительном аспекте проведен фармакоэкономический анализ стоимости курса лечения отечественными и зарубежными препаратами, способствующими растворению мочевых конкрементов, в том числе растительного происхождения. Учитывая уровень доходов населения Украины, часто фармакоэкономические параметры являются определяющими при выборе лечения больного. Средневзвешенная розничная стоимость лекарственных средств в Украине по состоянию на март 2014 г. определена по данным еженедельника «Аптека». Оценивали также коэффициент ликвидности цены и коэффициент адекватности платежеспособности указанных препаратов [7]. В анализ были включены препараты, для которых в литературе в достаточной степени освещены механизмы фармакологического действия, клиническая эффективность, побочные действия, проведены контролируемые доказательные исследования. Полученные данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЕРАПИИ ОТЕЧЕСТВЕННЫМИ
И ЗАРУБЕЖНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ МКБ**

Препарат, лекформа, производитель	Суточная доза	Стоимость курса лечения, грн	K _{лп}	K _{ас} , %
Блемарен, табл. шип., Esparma	2-6 табл.	603,72	0,25	17,76
Канефрон Н, табл., Bionorica	2 табл. /3 р.	288,42	0,17	8,48
Уралит-У, гран. д/оральн. р-ра, Madaus GmbH	10 г	441,54	0,15	12,99
Уролесан, сироп, Артериум, ПАО «Галичфарм»	5 мл /3 р.	142,17	0,40	4,18
Уронефрон, сироп, ПАО «Фармак»	15-20 мл	178,80	0,14	5,26
Фитолизин плюс, паста, ПАО «Фармак»	5 г / 3-4 р.	298,44	0,10	8,78
Фитолизин, паста, Polpharma	5 г / 3-4 р.	349,08	0,14	10,27
Фитолит, табл., ООО «ФК «Здоровье»	2-3 табл. / 3 р.	197,12	0,23	5,80
Фларосукцин, сироп, ЗАО НПЦ «БХФЗ»	10 мл / 3 р.	366,8	ДН	10,79
Цистон, табл., Himalaya	2 табл. / 3 р.	141,22	0,21	4,16
Цитал, сироп, Euro Lifecare	15-30 мл / 2-3 р.	447,93	0,18	13,18

Примечание:

1) K_{лп} – коэффициент ликвидности цены (отношение разницы между максимальной и минимальной ценой к минимальной цене на препарат);

2) K_{ас} – коэффициент адекватности платежеспособности (отношение средней цены препарата за определенный период (месяц, квартал, год) к средней заработной плате за определенный период (месяц, квартал, год), %);

3) ДН – данные не выявлены.

В результате проведенных расчетов установлено, что стоимость курса лечения препаратами Фитолизин плюс (ПАО «Фармак»), Фитолит (ООО «ФК «Здоровье»), Уролесан (корпорация Артериум, ПАО «Галичфарм»), Уронефрон (ПАО «Фармак»), Фларосукцин (ЗАО НПЦ «БХФЗ») является экономически выгодной для потребителя по сравнению с известными зарубежными средствами. Полученные данные свидетельствуют о рациональной коммерциализации интеллектуальных ресурсов отечественных фармацевтических компаний, их обоснованной ценовой политике, а также преимуществах позиционирования указанных препаратов на фармацевтическом рынке Украины. Таким образом, отечественные фитопрепараты для лечения МКБ доступны по ценам для украинской системы здравоохранения.

По показателю коэффициента ликвидности наиболее доступными для населения являются следующие препараты: Фитолизин плюс и Уронефрон (ПАО «Фармак»), Фитолизин (Polpharma). Низкий коэффициент адекватности платежеспособности обеспечивает доступность препарата и гарантирует его продажу в условиях низкого платежеспособного спроса населения. Анализ коэффициента адекватности платежеспособности выявил преимущества следующих препаратов: Фитолизин плюс, Уронефрон (ПАО «Фармак»), Фитолит (ООО «ФК «Здоровье»), Уролесан, (корпорация Артериум, ПАО «Галичфарм»), Цистон (Himalaya).

Таким образом, результаты исследований подтвердили не только клиническое преимущество отечественных фитопрепаратов, способствующих растворению мочевых конкрементов, но и их экономическое превалирование над другими препаратами.

ВЫВОДЫ

1. Опыт доклинического и клинического применения отечественных фитопрепаратов Фитолизин плюс, Уронефрон (ПАО «Фармак»), Фитолит (ООО «ФК «Здоровье»), Уролесан, (корпорация Артериум, ПАО «Галичфарм»), Фларосукцин (ЗАО НПЦ «БХФЗ») для профилактики и лечения МКБ в различных лекформах подтвердил их высокую терапевтическую эффективность, благоприятный профиль безопасности, хорошую переносимость, комплаентность и возможность существенно повысить качество жизни пациентов.
2. Получены убедительные доказательства превосходящей или, по меньшей мере, сопоставимой клинической и доклинической эффективности комплексной терапии МКБ отечественными фитопрепаратами по сравнению с традиционными зарубежными лекарственными средствами.
3. Наряду с широким спектром действия, благоприятным профилем безопасности, подтвержденным многолетней практикой широким клиническим применением выявлены очевидные экономические преимущества указанных отечественных фитопрепаратов. Это объясняет их присутствие в современных схемах лечения и свидетельствует о значительной роли в современной терапии МКБ.
4. Учитывая распространенность МКБ, перспективным является дальнейшая разработка и внедрение в медицинскую практику отечественных многокомпонентных фитопрепаратов в современных лекарственных формах, воздействующих на различные стороны патологического процесса,

купирование и предупреждение осложнений, возникающих при МКБ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Аляев Ю. Г. Мочекаменная болезнь: современные методы диагностики и лечения: [руководство] / Под ред. Ю. Г. Аляева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 216 с.
2. Єрмоленко Т. І. Фармакоєкономічна оцінка консервативної терапії сечокам'яної хвороби із застосуванням нового вітчизняного уролітика «Фларосукцин» / Т. І. Єрмоленко, Т. С. Жулай // Клінічна фармація. – 2011. – № 3. – С. 17-20.
3. Зупанец І. А. Изучение переносимости препарата «Фларосукцин» с участием здоровых добровольцев / И. А. Зупанец, Т. С. Жулай // Клінічна та експериментальна фармакологія метаболічних коректорів, органопротекція, доказова медицина: [матер. VI Всеукр. наук.- практ. конф. за міжнар. участю з клін. фармакол., присвяч. 90-річчю проф. О. О. Столярчука], 1-11 листопада 2010 р. – Вінниця: ВНМУ, 2010. – С. 221-214.
4. Лечение заболеваний почек фитохимическими препаратами / [Н. В. Попова, В. И. Литвиненко, Н. Ф. Маслова и др.] // Фітотерапія. Часопис. – 2011. – № 4. – С. 40-44.
5. Маслова Н. Ф. Фармакологические свойства фларосукцина – нового комбинированного препарата для предупреждения и удаления мочевых конкрементов / Н. Ф. Маслова, А. С. Шаламай // Буковинський мед. вісник. – 2012. – № 3. – С. 161-163.
6. Маслова Н. Ф. Экспериментальные фармакологические исследования новой лекарственной формы – препарата «Уронефрон», таблетки / [Н. Ф. Маслова, Т. Н. Носальская, Н. С. Никитина и др.] // Фармаком. – 2012. – № 1/2. – С. 87-95.
7. Мнушко З. М. Методики оцінки рівня конкурентоспроможності лікарських препаратів: [метод. рекомендації] / З. М. Мнушко, Ю. В. Попова. – К., 2007. – 26 с.
8. Пат. 99024 Україні, МКИ А 61 К 36/481, А 61 К 36/185, А 61 К 31/194. Засіб рослинного походження для лікування та профілактики захворювань нирок і сечовивідної системи / [І. І. Новік, Н. Ф. Маслова, Т. М. Носальська та ін.]. – № а201014906. – Заявл.: 13.12.2010. Опубл.: 25.06.2012.
9. Россоловский А. Н. Мочекаменная болезнь: эволюция представлений / А. Н. Россоловский, О. Л. Березинец, Б. И. Блюмберг // Бюл. мед. интернет-конф. – 2014. – № 1. – С. 84-86.
10. Товчига О. В. Вплив екстракту яглиці звичайної на перебіг нефротоксичної ниркової недостатності в експерименті / О. В. Товчига, С. Ю. Штриголь, С. І. Степанова // Експеримент. і клін. медицина. – 2007. – № 1. – С. 32-37.
11. Топчий И. И. Терапевтические эффекты фитопрепарата Уронефрон у больных хроническим пиелонефритом в сочетании с мочекаменной болезнью / И. И. Топчий, Т. Д. Щербань, П. С. Семеновых // Мед. аспекты здоровья мужчины. – 2012. – № 1. – С. 35-39.
12. Фитолит – время выводит камни // Мед. газета «Здоровье Украины». – 2003. – № 65. – [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://health-ua.com/articles/81.html> – Заглавие с экрана.

УДК 615.254.7**О. В. Літвінова****АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ І ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ВІТЧИЗНЯНИХ ФІТОПРЕПАРАТІВ У ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ СЕЧОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ**

Охарактеризовано ефективність і безпеку вітчизняних фітопрепаратів для профілактики і лікування сечокам'яної хвороби. Висвітлені фармакоекономічні аспекти їх застосування для лікування уролітіазу. Продемонстровані фармакоекономічні переваги вітчизняних фітопрепаратів, які є домінантною альтернативою у профілактиці та лікуванні сечокам'яної хвороби.

Ключові слова: ефективність; сечокам'яна хвороба; фітотерапія; фармакоекономічний аналіз

UDC 615.254.7**E. V. Litvinova****EFFECTIVENESS' ANALYSIS AND PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF DOMESTIC PHYTOPREPARATIONS ADMINISTRATION IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF UROLITHIASIS**

The efficacy and safety of domestic phytopreparations in prevention and treatment of urolithiasis have been characterized. Pharmacoeconomic aspects of their administration for the treatment of urolithiasis have been discussed. It has been shown that the domestic phytopreparations have pharmacoeconomic advantages and are the dominant alternative in the prevention and treatment of urolithiasis.

Key words: efficacy; urolithiasis; phytotherapy; pharmacoeconomic analysis

Адреса для листування:

61140, м. Харків, вул. О. Невського, 18.

Тел. (057) 771-81-47. E-mail: hlitvinova@mail.ru.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 13.05.2014 р.

УДК 616.62-003.7-06:616.61 -002.3] -07-037-036.17

С. Н. ШАМРАЄВ, О. Г. КРИВОБОК, С. О. СОХІН, А. В. КОВАЧ, А. І. САГАЛЄВИЧ

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЦИДИВУ КАМЕНЕУТВОРЕННЯ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ

З метою оцінки значущості окремих факторів каменеутворення в патогенезі рецидивного перебігу і їхнього комплексного урахування в прогнозуванні сечокам'яної хвороби проведений аналіз 197 історій хвороби хворих на рецидивний уролітіаз. На підставі окремих анамнестичних, клінічних даних і показників інструментальних і лабораторних методів дослідження розроблений табличний метод прогнозування станів, що характеризують рецидивний перебіг сечокам'яної хвороби. За сумою балів оцінюваних ознак у хворих визначають шукану прогнозовану подію – рецидив або 5-річну ремісію хвороби. Результати розробленого методу мають точність 96 %, а сам метод доцільно використовувати на етапі метафілактики у хворих із сечокам'яною хворобою.

Ключові слова: сечокам'яна хвороба; рецидивування; прогноз

ВСТУП

Сечокам'яна хвороба (СКХ), ускладнена калькулезним пієлонефритом, відноситься до найбільш поширених і часто рецидивуючих захворювань, що представляють важливу проблему медичного і соціального значення [1, 4, 5].

У теперішній час причини каменеутворення і роль багатьох каменеутворювальних чинників у патогенезі рецидивного перебігу нефролітіазу вивчені недостатньо. Через відсутність ефективних методів лікування і метафілактики СКХ при її рецидивному перебігу доводиться вдаватися до повторних хірургічних втручань, які в 20-30 % випадків призводять до різних ускладнень, у 10-15 % випадків закінчуються нефректомією і в 3 % – летальним результатом [1, 3, 6].

Метою дослідження була оцінка прогностичної значущості окремих чинників каменеутворення і їх комплексний облік у патогенезі рецидивного перебігу сечокам'яної хвороби.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами проаналізовані історії хвороб 197 пацієнтів, які мали рецидивний тип перебігу сечокам'яної хвороби і лікувалися в клініці урології Донецького національного медичного університету з 2000 по 2009 рр. Із загальної кількості хворих чоловіків було 42,1 %, жінок – 57,9 %, віком 25-50 років було 70 % (138 осіб), 51-65 років – 30 % (59 осіб). За типами каменеутворення хворі були розподілені таким чином:

Кальцієві камені:

а) кальцієвооксалатні – 32,9 %;

б) кальцієвофосфатні – 30,5 %.

2. Магнієві камені – 19,8 %.

3. Сечокислі камені – 12,7 %.

4. Білкові камені:

а) цистинові – 3 %;

б) ксантинові – 1 %.

Всім хворим проведені загальноклінічні дослідження: збір анамнезу, огляд хворого, лабораторні (клінічний аналіз сечі і крові, біохімічний аналіз крові, коагулограма, група крові, резус-фактор), інструментальні, рентгенологічні, радіоізотопні, ультразвукові методи. Для визначення типу каменя проведення спектрального аналізу. Бактеріологічні дослідження сечі і крові, включаючи ідентифікацію виділеної культури бактерій і визначення чутливості до антибіотиків, проводили за стандартними методами [1, 6].

У 86 % хворих під час надходження до лікарні виявлений пієлонефрит. Всім пацієнтам проведено лікування, що включало комплекс консервативних заходів (антибіотикотерапія, знеболення, спазмолітики, детоксикація, інтенсивна терапія) і оперативне лікування (уретеролітотомія, нефростомія, дистанційна літотрипсія). Всі хворі виписані на амбулаторне доліковування, де їм всім проведена метафілактика.

Нами спільно з лікарями поліклініки проведений аналіз випадків рецидиву сечокам'яної хвороби у хворих обстеженої групи, які виписалися більше 5 років тому. Встановлено, що таких хворих було 156 осіб. З цього числа пацієнтів у 65 осіб (41,7 %) рецидиву не було. Всі особи без рецидиву були запрошені до поліклініки і обстежені в необхідному обсязі (огляд, клінічний і біохімічний аналіз крові і сечі, рентге-

нологічні, ультразвукові, бактеріологічні методи дослідження). Група хворих з п'ятирічною ремісією складала групу порівняння. За статтю, віком і типом каменеутворення група порівняння статистично не відрізнялася від основної групи хворих ($p > 0,05$).

При розробці методу прогнозування вибрані відповідно до груп хворих із сечокам'яною хворобою два стани, взяті за об'єкт прогнозу: «загострення» і «стан тривалої (5-річної) ремісії».

Оцінку ознак хвороби у всіх пацієнтів проводили методом Вальда [2] по формулах:

$$+ DK = 10 \cdot \log \left(\frac{P_1}{P_2} \right), \quad (1)$$

$$- DK = 10 \cdot \log \left(\frac{P_3}{P_4} \right), \quad (2)$$

де: ДК – діагностичний коефіцієнт (виражається в позитивній і негативній шкалі значень): позитивні значення ДК вказують на переважання в групі ознак першої прогнозованої події – загострення; негативні, навпаки – на переважання стану тривалої ремісії; P_1 – частота (%) випадків загострення хвороби за наявності ознаки (або критерію ознаки); P_2 – частота (%) випадків ремісії хвороби при наявності ознаки (або критерію ознаки); P_3 – частота (%) випадків загострення хвороби при відсутності ознаки (при невиконанні значень критерію ознаки); P_4 – частота (%) випадків ремісії хвороби за відсутності ознаки (при невиконанні значень критерію ознаки).

У двох групах пацієнтів проаналізовані етіологічно і патогенетично значущі ознаки сечокам'яної хвороби, підтверджені сучасними дослідниками: «дисбаланс компонентів їжі», що споживається, «порушення водного режиму», «візуалізація резидуальних конкрементів і (або) аномалії розвитку сечовидільної системи», «зміни складу і фізико-хімічних властивостей сечі» (з переліком показників), «наявність супутніх захворювань» (з їх переліком). По всіх ознаках хвороби дані їх конкретні цифрові величини, вказаний діапазон значень, проведено роз'яснення деяких понять у додатку до таблиці оцінюваних ознак (див. таблицю).

Результати дослідження статистично оброблені на персональному комп'ютері з використанням ліцензійного пакету прикладної статистики «Statistica for Windows» виробництва фірми StatSoft Inc.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Виразеність ДК у двох прогностичних групах пацієнтів з СКХ, розрахованих відповідно до формул 1 і 2, наведена в таблиці. Згідно з основним правилом, що входить у метод прогнозування [2], слід, виходячи з показників тестованого хворого, провести по таблиці оцінку цих показників і знайти суму всіх зна-

Таблиця

ОЦІНКА ЧИННИКІВ РИЗИКУ РЕЦИДИВНОГО ПЕРЕБІГУ СЕЧОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ

№ п/п	Чинники ризику	ДК (бали)
1	Дисбаланс компонентів їжі ¹ , що споживається:	
	є	5,0
	немає	-3,0
2	Порушення водного режиму ² :	
	є	4,0
	немає	-2,0
3	Візуалізація резидуальних конкрементів і (або) аномалії розвитку сечовидільної системи:	
	є	5,0
	немає	-1,0
4	Зміна складу і фізико-хімічних властивостей сечі:	
	а) еритроцитурія (еритроцити > 9 в п/з)	
	є	3,0
	немає	-3,0
	б) лейкоцитурія (лейкоцити > 7 в п/з)	
	є	4,0
	немає	-3,0
	в) підвищення відносної щільності сечі (> 1026)	
	є	4,0
	немає	-3,0
	г) порушення рН сечі (< 5,5; > 7,0)	
	є	4,0
	немає	-4,0
5	д) інфікованість сечі (мікробів > 15 в п/з)	
	є	6,0
	немає	-2,0
	Наявність супутніх захворювань:	
	а) ІХС і (або) гіпертонічна хвороба	
	є	2,0
	немає	-2,0
	б) ожиріння і (або) цукровий діабет	
	є	2,0
	немає	-1,0
	в) хвороби шлунково-кишкового тракту в активній стадії (виразкова хвороба, холецистит, панкреатит, коліт і ін.)	
	є	2,0
	немає	-1,0
	г) осередки хронічної інфекції ЛОР-органів	
	є	3,0
	немає	-1,0
	д) хвороби суглобів і (або) подагра	
	є	1,0
	немає	-1,0

Примітка: ¹ – надмірне надходження в організм пуринів або оксалатів у складі рослинної їжі, вживання вітаміну Д₃ і кальцію в терапевтичних дозах, аскорбінової кислоти більше 3 г/доб; ² – вживання води в об'ємі менше 1,5 л/добу, інтенсивна фізична праця, високе потовідділення.

чень. Якщо сума всіх значень ДК буде > 20, то з вірогідністю 95 % можна говорити про те, що у хворого наявне загострення сечокам'яної хвороби. Якщо, навпа-

ки, сума всіх значень ДК буде < -20, то з вірогідністю 95 % можна говорити про те, що у хворого тривала ремісія.

Розглянемо декілька прикладів прогнозування рецидиву каменеутворення у хворих з СКХ на етапі метафілактики.

Приклад 1. Через 8 місяців після виписки хворої А. 38 років із клініки урології, проведення в поліклініці двох курсів антибіотикотерапії, вітаміно- і дієтотерапії з приводу оксалатного типу каменеутворення і пієлонефриту проведено контрольне обстеження. На момент обстеження дисбаланс компонентів їжі, що споживається, не виявлено, водний режим не порушений.

У чашково-мисковій системі є конкременти, виявлені раніше (резидуальні камені), в сечі еритроцитурія (> 9 еритроцитів в п/з), лейкоцитурія (> 7 лейкоцитів в п/з), підвищення оптичної щільності, рН > 7,0, в сечі > 15 м/о в п/з. У хворої ожиріння, гіпертензія, хронічний тонзиліт.

Відповідно до наявних ознак хвороби по таблиці проведена оцінка цих ознак і знайдена сума балів у вигляді показника «К».

$$K = \sum DK_i = -3 - 2 + 5 + 3 + 4 + 4 + 4 + 6 + 2 + 2 - 1 + 3 - 1 = 26.$$

Висновок: оскільки у хворої А. К = 26, що перевищує число «20», то це дає 95 % вірогідності прогнозованої події, і слід думати, що проведена на догоспітальному етапі метафілактика недостатня і найближчим часом можливий рецидив захворювання. У теперішній час у хворої є загострення хронічного пієлонефриту.

Приклад 2. У хворого В., 26 років рецидивний тип уролітіазу і хронічний пієлонефрит, з клініки виписаний 1 рік тому. Метафілактика проведена 6 місяців тому. На момент обстеження дисбаланс компонентів їжі, що споживається, не виявлено, водний режим не порушений. У чашково-мисковій системі за даними УЗД змін немає. У сечі еритроцитурії немає, поодинокі лейкоцити, мікробів немає, фізико-хімічні властивості сечі в межах норми. В анамнезі виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки, загострення немає.

Відповідно до наявних ознак хвороби по таблиці проведена оцінка цих ознак і знайдена сума балів у вигляді показника «К».

$$K = \sum DK_i = -3 - 2 - 1 - 3 - 3 - 3 - 4 - 2 - 2 - 1 - 1 - 1 - 1 = -27.$$

Висновок: оскільки у хворого В. К = -27, що менше числа «-20», то це дає 95 % вірогідності події «тривала (більше 5 років) ремісія», і слід думати, що проведена на догоспітальному етапі метафілактика була ефективною і загострення СКХ протягом 5 років не очікується. Проте для того, щоб і надалі рецидиву хвороби не було, хворий повинен перебувати на обліку в поліклініці і знаходитись під контролем фахівців з виконанням чергових заходів метапрофілактики.

Точність методу, перевірена на контрольній вибірці з 50 історій хвороби пацієнтів, які лікувалися в клініці в 2000-2003 рр., і пацієнтів, що поступили на повторне лікування в період 2001-2007 рр. і які не були включені в основну групу, взяту за основу при розробці методу прогнозування, становила 96 %. У 2-х осіб прогноз був невизначеним (знаходився в інтервалі $20 > K > -20$).

В цілому, прогнозування станів, що характеризують рецидивний перебіг СКХ на етапі метафілактики, дозволяє обґрунтовувати терміни початку профілактики каменеутворення і пієлонефриту у хворого, а також оцінювати саме якість уже проведеної метафілактики або її окремих компонентів.

Таким чином, результати даного дослідження показали, що на підставі оцінки окремих клінічних, спеціальних інструментальних і лабораторних показників можна прогнозувати події, пов'язані із загостренням і ремісією каменеутворення у хворих на СКХ. Результати розробленого методу мають високу точність, а сам метод доцільно використовувати на етапі метафілактики у хворих на СКХ.

ВИСНОВКИ

1. Нині причини великого числа факторів каменеутворення в патогенезі рецидивного перебігу сечокам'яної хвороби вивчені недостатньо.
2. Рецидив сечокам'яної хвороби виникає при сукупній дії на організм ряду причин і факторів, зокрема при дисбалансі компонентів їжі, що споживається, характерному порушенню водного режиму, при наявності певних аномалій розвитку сечовидільної системи, порушеннях фізико-хімічних властивостей сечі, появі резидуальних конкрементів. Це в значній мірі спричиняють супутні захворювання (гіпертонічна хвороба, ожиріння, ряд захворювань шлунково-кишкового тракту).
3. Математична оцінка згаданих ознак хвороби дозволяє з точністю 96 % прогнозувати з використанням запропонованого нами методу рецидиву каменеутворення.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Вошула В. И. Значение результатов анализа мочевых камней в консультировании пациентов с мочекаменной болезнью / В. И. Вошула, В. В. Пашковский, Т. М. Юрага // Мед. новости. – 2007. – № 10. – С. 73-79.
2. Гублер Е. В. Вычислительные методы распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. – Л.: «Медицина», 1978. – 296 с.
3. Капсаргин Ф. П. Современные подходы хирургического лечения мочекаменной болезни / Ф. П. Капсаргин, Е. Б. Дябкин, А. Г. Бережной // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, № 5. – С. 101-106.

4. Лоран О. Б. Рецидивирующие инфекции мочевых путей. Алгоритм диагностики и лечения: [пособие для врачей] / О. Б. Лоран. – М., 2008. – 32 с.
5. Чиглинцев А. Ю. Структура, минеральный и химический состав мочевых камней / А. Ю. Чиглинцев, Э. Б. Сокол, Д. Ю. Нохрин. – Челябинск, 2010. – 160 с.
6. Яненко Э. К. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни / [Э. К. Якименко, Д. С. Меринов, О. В. Константинова и др.] // Эксперим. и клин. уrol. – 2012. – № 3. – С. 19-24.

УДК 616.62-003.7-06:616.61 -002.3] -07-037-036.17

С. Н. Шамраев, А. Г. Кривобок, С. А. Сохин, А. В. Ковач, А. И. Сагалевиц

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЦИДИВА КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

Для оценки значимости отдельных факторов камнеобразования в патогенезе рецидивного течения и их комплексного учета в прогнозировании мочекаменной болезни проведен анализ 197 историй болезни больных рецидивным уролитиазом. На основании отдельных анамнестических, клинических данных и показателей инструментальных и лабораторных методов исследования разработан табличный метод прогнозирования состояний, характеризующих рецидивное течение мочекаменной болезни. По сумме баллов оцениваемых признаков у больных определяют искомое прогнозируемое событие – рецидив или 5-летнюю ремиссию болезни. Результаты разработанного метода имеют 96 %-ю точность, а сам метод целесообразно использовать на этапе метафилактики у больных мочекаменной болезнью.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь; рецидивирование; прогноз

UDC 616.62-003.7-06:616.61 -002.3] -07-037-036.17

S. N. Shamraev, A. G. Krivobok, S. A. Sohin, A. V. Kovach, A. I. Sagalevich

PREDICTION OF THE STONE RECURRENCE RATE IN COMPLICATED CHRONIC PYELONEPHRITIS

In order to assess the significance of individual factors in the pathogenesis of recurrent kidney stone formation course and their complex consideration in predicting urolithiasis, analysis of medical histories of 197 patients with recurrent urolithiasis was conducted. On the basis of certain anamnestic and clinical data as well as instrumental and laboratory values, tabular method of predicting conditions, that characterize the course of recurrent urolithiasis, has been developed. The amount of assessed points allows to determine the necessary prognosticated event such as relapse or 5-year remission of the disease. Accuracy of the proposed method is 96 %, and its use is reasonable in patients with urolithiasis at the stage of metaphylaxis.

Key words: urolithiasis; recurrence; prediction

Адреса для листування:

м. Донецьк, пр. Ілліча, 14, ДОКТМО, 4 корпус.

E-mail: urology.dsmu@mail.ru.

Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

Надійшла до редакції 19.05.2014 р.

УДК 615.277:616-006.6-06:616.61-008.64-008.331.1-092-092.19

Т. С. Щудрова, І. І. ЗАМОРСЬКИЙ

Буковинський державний медичний університет

ВПЛИВ ОРГАНОСПЕЦИФІЧНИХ ПЕПТИДІВ НА ДЕЯКІ ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ ЦИСПЛАТИН-ІНДУКОВАНОГО УРАЖЕННЯ НИРОК

Досліджено вплив органоспецифічних пептидів на стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги та активність сукцинатдегідрогенази в тканині нирок, а також на активність гамма-глутамілтранс-пептидази в сечі щурів в умовах цисплатин-індукованого ураження нирок. Встановлено, що органоспецифічні пептиди виявляють антиоксидантні властивості, чинять захисний вплив на клітини проксимальних канальців та покращують стан енергетичного обміну в нирках.

Ключові слова: органоспецифічні пептиди; цисплатинова гостра ниркова недостатність; антиоксидантні властивості

ВСТУП

Близько 18-27 % випадків гострої ниркової недостатності (ГНН) є наслідком фармакотерапії [7]. Цисплатин є одним з найбільш потужних хіміотерапевтичних агентів, але головним обмежуючим чинником його застосування є нефротоксичність, яка виникає у третини пацієнтів [11, 12]. Однією з найважливіших ланок патогенезу цисплатин-індукованого ураження нирок є оксидативний стрес, адже головною мішенню для препарату є мітохондрії клітин S3 сегменту проксимальних ниркових канальців, де він викликає порушення функціонування дихального ланцюга та генерацію активних форм кисню (АФК), продукція яких тісно пов'язана з розвитком енергодефіциту [13, 15]. Сукцинатдегідрогеназа (СДГ) є ключовим ферментом циклу Кребса, пов'язаним з генерацією АТФ, тому зниження її активності вказує на uszkodження аеробного метаболізму. Після проникнення в клітину цисплатин зв'язується з глутатіоном та метаболізується γ-глутамілтранс-пептидазою (γ-ГТП) у токсичний реактивний тіол. За даними літератури відомо, що зростання експресії γ-ГТП у нирках призводить до підвищення чутливості до токсичної дії цисплатину [10], а збільшення активності ферменту в сечі є найбільш раннім специфічним маркером ураження проксимальних канальців нирок [14]. Зважаючи на це, актуальним є пошук ренопротекторних препаратів, здатних впливати на основні механізми розвитку цисплатинового ураження нирок та зменшувати нефротоксичність [1].

Ендогенні пептиди володіють широким спектром біологічної дії, впливають на процеси клітинного ро-

сту та розвитку, координують функції багатоклітинних систем. Було встановлено, що короткі пептиди здатні впливати на експресію ядерних та мітохондріальних генів, відповідальних за регуляцію клітинного метаболізму та захисних систем клітин [8]. Однією з найбільш важливих регуляторних функцій ендогенних пептидів є обмеження активації вільнорадикальних процесів, підтримка здатності антиоксидантної системи протидіяти оксидативному стресу [3, 9]. Для дослідження були обрані органоспецифічні пептиди, розроблені у Санкт-Петербурзькому інституті біорегуляції та геронтології РАН: поліпептидний комплекс нирок, а також синтезовані на його основі трипептиди Т-31 (Ala-Glu-Asp) та Т-35 (Glu-Asp-Leu) та близький за структурою до вказаних трипептидів тетрапептид епіфізу епіталон (Ala-Glu-Asp-Gly).

Метою дослідження було вивчення стану прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в нирках, активності СДГ у тканині нирок та активності γ-ГТП у сечі за умов розвитку цисплатинової ГНН та застосування органоспецифічних пептидів у профілактично-лікувальному режимі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди проведено на 42 статевозрілих нелінійних білих щурах масою 150-200 г. Тварин було розподілено на 6 груп (n=7): I група – інтактний контроль, II група – модельна патологія (цисплатинова ГНН). Тваринам III-VI груп протягом 4-х днів до та 3-х днів після введення цисплатину вводили препарати органоспецифічних пептидів: щури III групи отримували пептидний комплекс нирок (300 мкг/кг), IV групи – трипептид Т-35 (3 мкг/кг), V групи – трипептид Т-31 (3 мкг/кг), VI групи – тетрапептид епіталон (7 мкг/кг).

Таблиця

ПОКАЗНИКИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СТАНУ В ТКАНИНІ НИРОК ($M \pm m$)

Показник	Контроль	Модельна патологія (ГНН)	ГНН + пептидний комплекс	ГНН + T-35	ГНН + T-31	ГНН + Епіталон
Активність ГП, нмоль/хв·мг тканини	140,70 $\pm$ 6,07	80,38 $\pm$ 11,06 $p_1 \leq 0.01$	97,78 $\pm$ 5,52	130,67 $\pm$ 7,64 $p_2 \leq 0.01$	124,57 $\pm$ 3,36 $p_2 \leq 0.01$	98,92 $\pm$ 6,52
Активність КТ, мкмоль/хв·г тканини	8,59 $\pm$ 0,02	3,78 $\pm$ 0,67 $p_1 \leq 0.01$	5,64 $\pm$ 0,26 $p_2 \leq 0.01$	4,34 $\pm$ 0,21	4,08 $\pm$ 0,27	6,24 $\pm$ 0,63 $p_2 \leq 0.01$
Вміст МА, мкмоль/г білка	19,08 $\pm$ 0,40	36,41 $\pm$ 1,64 $p_1 \leq 0.01$	27,80 $\pm$ 1,21 $p_2 \leq 0.01$	20,22 $\pm$ 1,00 $p \leq 0.01$	20,26 $\pm$ 1,05 $p_2 \leq 0.01$	26,96 $\pm$ 1,04 $p_2 \leq 0.01$
Вміст ОМБ, о.о.г/г білка	9,47 $\pm$ 0,27	16,71 $\pm$ 0,64 $p_1 \leq 0.01$	10,09 $\pm$ 0,29 $p_2 \leq 0.01$	6,57 $\pm$ 0,24 $p_1 \leq 0.01$ $p_2 \leq 0.01$	7,81 $\pm$ 0,50 $p_1 \leq 0.01$ $p_2 \leq 0.05$	10,61 $\pm$ 0,67 $p_2 \leq 0.01$

Примітки:

- 1) p_1 – показник достовірності різниці з даними інтактного контролю;
2) p_2 – показник достовірності різниці з даними модельної патології.

ГНН викликали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного (в/о) введення цисплатину в дозі 6 мг/кг за 72 год до виведення тварин з експерименту [5]. Евтаназію тварин здійснювали шляхом декапітації під ефірною анестезією.

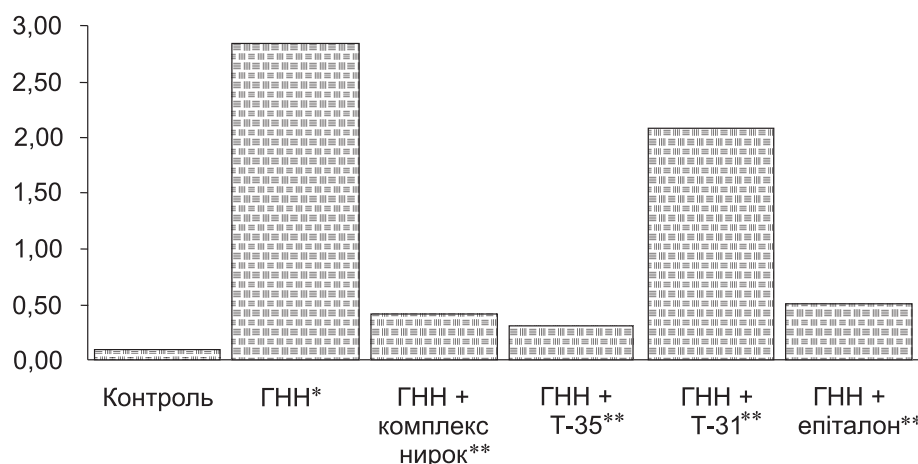
Активність γ -ГТП у сечі визначали за реакцією з L-g-глутаміл-п-нітроанілідом [2]. Стан пероксидації в нирках оцінювали за вмістом малонового альдегіду (МА) та окисно-модифікованих білків (ОМБ), системи антиоксидантного захисту – за рівнем каталази (КТ) та глутатіонпероксидази (ГП) [4]. Активність СДГ у тканині нирок визначали за інтенсивністю відновлення фериціаніду калію [6].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми SPSS Statistica 17.0. Достовірність різниці між показниками оцінювали за допомогою параметричного t -критерію Стьюдента (при нормальному розподілі) та непараметричного U-критерію Манна-Уїтні (при невідповідності нормальному розподілу). Наявність кореляційного зв'язку вста-

новлювали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена. Критичний рівень значення був прийнятий за $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розвиток цисплатинової ГНН супроводжувався значним пригніченням активності ферментативної ланки антиоксидантного захисту (табл.). Активність ГП у тканині нирок зменшилась на 43 %, активність КТ – на 56 % ($p \leq 0,01$). Це супроводжувалося активацією процесів пероксидації білків та ліпідів у нирковій тканині – вміст МА збільшився на 47 %, ОМБ – на 42 % ($p \leq 0,01$). Значний ступінь пошкодження клітин ниркових каналців підтверджувався збільшенням активності γ -ГТП сечі (рис. 1) на 96 % та зменшенням активності СДГ (рис. 2) у тканині нирок на 58 % ($p \leq 0,01$). Введення пептидного комплексу нирок та епіталону не вплинуло на активність ГП тканини нирок, але призвело до збільшення активності КТ в 1,5 рази в III групі тварин, та в 1,6 рази в VI гру-

Рис. 1. Активність γ -ГТП у сечі, нмоль/(год·л).

Примітки (до рис. 1 та 2):

- 1) * – $p < 0,05$ відносно інтактного контролю;
2) ** – $p < 0,05$ відносно модельної патології.

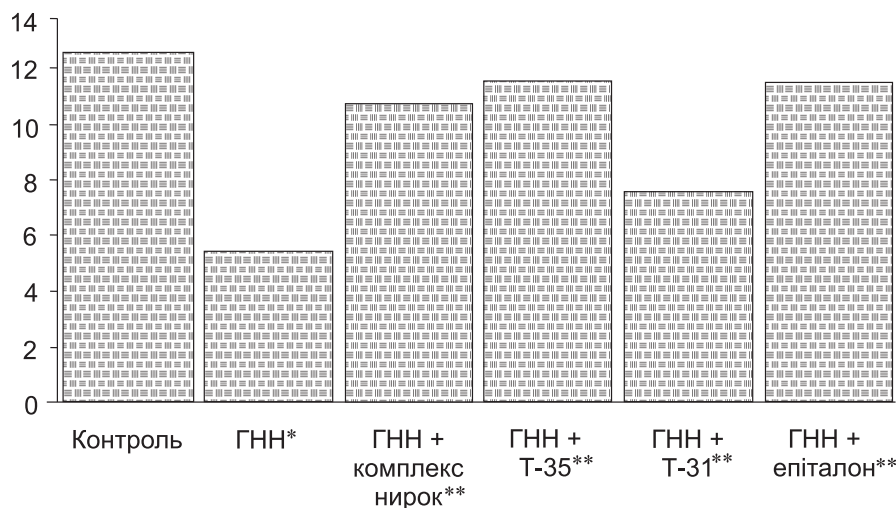


Рис. 2. Активність СДГ у тканині нирок, нмоль сукцинату/мг білка/хв.

пі порівняно з групою модельної патології ($p \leq 0,01$). Протилежний ефект спостерігався при застосуванні олігопептидів нирок: у IV групі щурів активність ГП збільшилась в 1,6 рази, в V групі – в 1,5 рази у порівнянні з групою нелікованих тварин ($p \leq 0,01$). Активність каталази в цих групах достовірно не збільшилась. При аналізі стану прооксидантної системи виявлений коригувальний вплив всіх досліджуваних препаратів на стан пероксидації у тканині нирок. У групі тварин, яким вводили пептидний комплекс нирок, вміст МА достовірно зменшився в 1,3 рази, вміст ОМБ – в 1,7 рази ($p \leq 0,01$) порівняно з групою модельної патології. Застосування епіталону зменшило вміст МА в 1,4 рази, вміст ОМБ – в 1,6 рази ($p \leq 0,01$). Більш виразний ефект спостерігався в IV та V групах тварин (введення олігопептидів нирок T-35 та T-31): вміст МА в тканині нирок достовірно зменшувався в 1,8 рази ($p \leq 0,01$) в обох групах, вміст ОМБ зменшився під впливом T-31 в 2,1 рази порівняно з групою модельної патології та в 1,2 рази порівняно з групою контролю ($p \leq 0,01$). Застосування T-35 призвело до зменшення вмісту ОМБ в 2,5 рази у порівнянні з II групою тварин та в 1,4 рази у порівнянні з I групою ($p \leq 0,01$).

Захисний вплив органоспецифічних пептидів на тканину нирок підтверджувався достовірним зменшенням активності γ -ГТП у сечі тварин III групи у 9,2 рази ($p \leq 0,01$), IV групи – у 14,9 рази ($p \leq 0,01$), V групи – у 2,3 рази ($p \leq 0,05$) та VI групи – у 7,9 рази ($p \leq 0,01$). Збільшення активності СДГ на 50 % ($p \leq 0,01$) у III групі, на 53 % ($p \leq 0,01$) у IV групі, на 26 % ($p > 0,05$) та на 54 % ($p \leq 0,01$) у V та VI групах, відповідно, вказує на покращення стану аеробного метаболізму в нирках під впливом органоспецифічних пептидів.

При застосуванні епіталону було встановлено наявність оберненої кореляційної залежності середньої сили між активністю СДГ та вмістом МДА ($r = -0,7$) та між активністю СДГ та γ -ГТП ($r = -0,7$). У групі тварин, яким вводили T-35, виявлена обернена кореляційна

залежність між активністю ГП та γ -ГТП ($r = -0,5$), між активністю СДГ та γ -ГТП ($r = -0,6$), а також слабка пряма кореляційна залежність між активністю СДГ та ГП ($r = 0,4$). Встановлені кореляційні зв'язки свідчать про вплив олігопептидів на різні ланки патогенезу ГНН.

ВИСНОВКИ

При застосуванні органоспецифічних пептидів в умовах цисплатин-індукованого ураження нирок виявлені їх антиоксидантні властивості, що поєднуються з нормалізуючим впливом на стан енергетичного обміну в тканині нирок та захисним ефектом на клітини проксимальних каналців. Більш виражений нефропротекторний ефект показав олігопептид нирок T-35.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Йолтухівський М. М. Вплив пропаргілгліцину та натрію гідросульфіді на індуковані цисплатином зміни функціонального стану нирок щурів / М. М. Йолтухівський // Вісник ВНМУ. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 257-262.
2. Камышников В. С. Справочник по клинко-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – М., 2009. – 880 с.
3. Козина Л. С. Влияние биологически активных тетрапептидов на свободнорадикальные процессы / Л. С. Козина // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. – 2007. – Т. 143, № 6. – С. 690-692.
4. Магальяс В. М. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії БДМА / В. М. Магальяс, А. О. Михеев, Ю. Є. Роговий. – Чернівці: БДМА, 2001. – 42 с.
5. Методи експериментального моделювання ураження нирок при фармакологічних дослідженнях: [метод. рекомендації] ДФУ України / [С. Ю. Штри-

- голь, В. М. Лісовий, І. А. Зупанець та ін.]. – К., 2009. – С. 9-10.
6. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. М. И. Прохоровой. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 272 с.
7. Пентюк О. О. Нефротоксичність лікарських засобів: клінічні прояви, патофізіологічні механізми та підходи до лікування / [О. О. Пентюк, Н. І. Волощук, О. В. Машевська та ін.] // Рац. фармакотерапія. – 2009. – № 1. – С. 6-15.
8. Хавинсон В. Х., Соловьев А. Ю. Механизм биологической активности коротких пептидов: проникновение в клетку и эпигенетическая регуляция экспрессии генов / [В. Х. Хавинсон, А. Ю. Соловьев, О. А. Ильин и др.] // Усп. совр. биол. – 2013. – № 3. – С. 310-316.
9. Bharti V. K. Cerebral epiphyseal proteins and melatonin modulate the hepatic and renal antioxidant defense of rats / [V. K. Bharti, R. S. Srivastava, P. Subramanian et al.]. – 2011. – Vol. 2011. – P. 142-148.
10. Hanigan M. Cisplatin nephrotoxicity: molecular mechanisms / M. Hanigan, P. Devarajan // Cancer Ther. – 2003. – Vol. 1. – P. 47-61.
11. Miller R. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity / [R. P. Miller, R. K. Tadagavadi G. Ramesh et al.] // Toxins. – 2010. – Vol. 2. – P. 2490-2518.
12. Pabla N. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies / N. Pabla, Z. Dong // Kidney Int. – 2008. – Vol. 73. – P. 994-1007.
13. Palipoch S. Biochemical and histological study of rat liver and kidney injury induced by cisplatin / S. Palipoch, C. Punsawad // J. Toxicol. Pathol. – 2013. – Vol. 26. – P. 293-299.
14. Saleena U. V. Evaluation of urinary tubular enzymes for the detection of early kidney injury due to cisplatin chemotherapy / [U. V. Saleena, M. S. Athiyaman, F. Donald et al.] // Int. J. Biol. Med. Res. – 2012. – Vol. 3. – P. 2241-2246.
15. Xin Yao Cisplatin nephrotoxicity: a review / [Yao Xin, P. Kessar, N. Kurtzman et al.] // Am. J. Med. Sci. – 2007. – Vol. 334 (2). – P.115-124.

УДК 615.277:616-006.6-06:616.61-008.64-008.331.1-092-092.19

Т. С. Щудрова, И. И. Заморский

ВЛИЯНИЕ ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ НА НЕКОТОРЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА ЦИСПЛАТИН-ИНДУЦИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

Исследовано влияние органоспецифических пептидов на состояние прооксидантно-антиоксидантного равновесия и активность сукцинатдегидрогеназы в ткани почек, а также на активность гамма-глутамилтранспептидазы в моче крыс в условиях цисплатин-индуцированного поражения почек. Установлено, что органоспецифические пептиды проявляют антиоксидантные свойства, оказывают защитное влияние на клетки проксимальных канальцев и улучшают состояние энергетического обмена в почках.

Ключевые слова: органоспецифические пептиды; цисплатиновая острая почечная недостаточность; антиоксидантные свойства

UDC 615.277:616-006.6-06:616.61-008.64-008.331.1-092-092.19

T. S. Shchudrova, I. I. Zamorskii

INFLUENCE OF THE ORGANSPECIFIC PEPTIDES ON SOME PATHOGENETIC MECHANISMS OF THE CISPLATIN-INDUCED KIDNEY INJURY

The influence of the organospecific peptides on prooxidant-antioxidant balance, succinate dehydrogenase activity in kidney tissue and gamma-glutamyl transpeptidase activity in rats' urine under the conditions of cisplatin-induced kidney injury was studied. It was estimated that organospecific peptides show the antioxidant properties, render the protective effect on the proximal tubular cells and improve the energy metabolism in kidneys.

Key words: organospecific peptides; cisplatin-induced acute kidney failure; antioxidant properties

Адреса для листування:

58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2.

E-mail: tshchudrova@gmail.com.

Буковинський державний медичний університет

Надійшла до редакції 21.05.2014 р.

УДК 615.61-008-64+615.22-019

О. М. Горошко

Буковинський державний медичний університет

ВПЛИВ ЛІПІНУ ЯК ОСНОВИ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ФОРМИ КВЕРЦЕТИНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ЩУРІВ ПРИ БАГАТОРАЗОВОМУ ВВЕДЕННІ

Вважається, що перспективним напрямком підвищення вибіркової дії лікарського засобу є створення носія, який здатний утримувати лікарську (діючу) речовину в своїй структурі і цілеспрямовано доставляти до необхідного органу з подальшим її вивільненням, що знижує токсичність та захищає речовину від нейтралізуючої дії фізіологічного середовища. Увага багатьох дослідників у фармакотерапії звернута на практичне використання ліпосом, які є носіями діючих речовин. Таким препаратом є ліпосомальна форма кверцетину – ліпофлавіон, у якому ліпін є основою і носієм діючої речовини. В результаті експерименту встановлено, що ліпін як унікальна система доставки збільшує біодоступність ліпосомальної форми, а також за рахунок синергізму ефектів кверцетину та ліпосомальної форми фосфатидилхоліну зростають нефропротекторні властивості ліпофлавіону.

Ключові слова: ліпін; ліпофлавіон; функції нирок; гостра ниркова недостатність

ВСТУП

При створенні системи доставки лікарських речовин з використанням біополімерів особливе значення приділяють сполукам наноматеріалів-носіїв. Такі сполуки за даними V. Mohanraj et al. [15] мають лише їм притаманні властивості, а саме: можливість здійснювати міжклітинний і внутрішньоклітинний транспорт препарату завдяки малим розмірам частинок та розгалуженості їх поверхні; контрольоване вивільнення субстанції з лікарських форм та цілеспрямовану дію препарату; стабільність субстанції в технологічній схемі приготування лікарської форми; доставку лікарського засобу до біомішені [3]; можливість різних способів введення. За формою, способом розміщення та вивільнення діючої речовини виділяють два види носіїв [7, 9]: наноутворення, що мають монолітні сферичні форми, які містять субстанції по всій масі наночастинки або тільки на її поверхні; наноматеріали, що мають порожнисті сферичні контейнери, наповнені рідиною з розчинними субстанціями.

Ліпосомальний препарат ліпін – це лікарський засіб природного походження, що представляє собою ліофілізований яєчний фосфатидилхолін. Окрім того, згідно з даними літератури ліпін є мембраностабілізатором, відноситься до структурних антиоксидантів, які реалізують свій ціленаправлений захисний вплив на оболонку клітин завдяки властивостям вбудовуватись у плазматичні мембрани [14].

Велика увага дослідників приділяється нетоксичним поліфенольним сполукам флавоноїдам (кверцетину), біологічна активність яких *in vivo* зв'язана з їх здатністю опосередковано (через антиоксидантний ефект) модулювати цитокіновий потенціал, відновлювати остеобластогенез через активацію, незалежну від рецепторів естрогену, взаємодіяти з вільними радикалами, обривати ланцюгові вільнорадикальні реакції, інактивувати ліподіоксиди, ліпоксиди, змінювати активність різних ферментів [10, 12, 16].

Донедавна порівняно нешироке застосування препаратів кверцетину було обумовлено його низькою біодоступністю. Поєднання кверцетину з ліпосомами дало можливість посилити проникність кверцетину в тканини та розширити діапазон його застосування [2, 6].

Мета роботи полягала у з'ясуванні у порівняльному аспекті впливу ліпіну як основи ліпосомальної основи кверцетину – ліпофлавіону на функціональний стан нирок у щурів за умов гліцеролової моделі гострої ниркової недостатності (ГНН) при тривалому використанні.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди виконувалися на 28 неплідних білих безпородних щурах (масою 120-180 г). ГНН викликали внутрішньом'язовим введенням 50 % розчину гліцерину у дозі 8 мг/кг [13]. Ліпофлавіон (Біолік, Харків) вводили у дозі 8 мг/кг внутрішньоочеревинно впродовж 7 днів. Ліпін вводили аналогічно у дозі, рівній вмісту його у ліпофлавіні. Для оцінки функціонального стану нирок за умов індукованого діурезу зби-

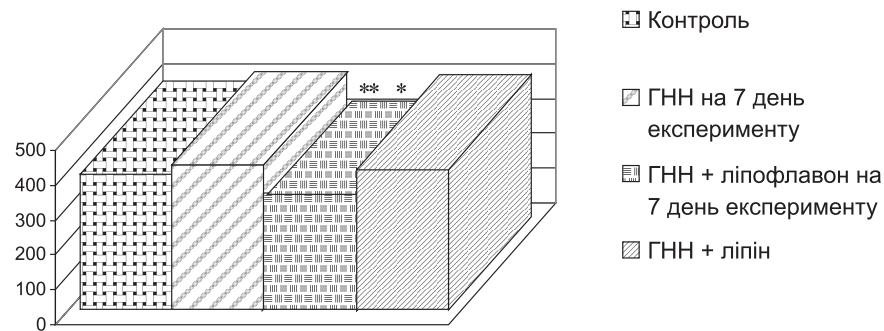


Рис. Швидкість клубочкової фільтрації (мл/хв) у щурів при корекції гліцерової ГНН досліджуваними препаратами. Статистично значущі зміни ($p \leq 0,05$)

* – щодо даних контролю; ** – щодо даних за умов гострої ниркової недостатності.

рали сечу протягом 2 год в обмінних клітках, після чого проводили забір крові шляхом декапітації щурів на 7 день експерименту.

Функціональний стан нирок оцінювали за показниками екскреторної функції нирок (діурез, швидкість клубочкової фільтрації, концентрація креатиніну в плазмі крові та сечі, екскреція білка), іонорегулювальної функції нирок (показники ниркового транспорту натрію і калію).

Концентрацію креатиніну в сечі визначали за методом Фоліна [1], у плазмі – фотоколориметрично [11], вміст білка в сечі – за кількісним сульфосаліциловим методом [4], концентрацію натрію і калію в плазмі крові і у сечі – методом полум'яної фотомет-

рії [8]. Показники діяльності нирок розраховували за формулами Ю. В. Наточина [5].

Результати досліджень обробляли статистично за допомогою програми «Statgraphics» з використанням t-критерію Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що на даній моделі ГНН проходили глибокі зміни функціонального стану нирок. Порушення екскреторної функції нирок виявлялось у поліурії. Концентрація креатиніну в сечі була достовірно вищою за контроль. Ушкодження каналців нефрону підтверджувалось значним підвищенням концентрації білка в сечі.

Таблиця

ВПЛИВ ЛІПОФЛАВОНУ ТА ЛІПІНУ НА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ НИРОК У ЩУРІВ ЗА УМОВ ГЛІЦЕРООВОЇ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ТРИВАЛОМУ ВИКОРИСТАННІ ($M \pm m$, $n=7$)

Показник	Контроль	ГНН	ГНН + ліпофлавон	ГНН + ліпін
Діурез, мл/2 год	$3,89 \pm 0,20$	$4,00 \pm 0,19$	$3,15 \pm 0,13$ $p_2 < 0,01$	$3,44 \pm 0,14$ $p_2 < 0,01$
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	$0,56 \pm 0,03$	$0,68 \pm 0,01$ $p_1 < 0,01$	$0,62 \pm 0,05$	$0,68 \pm 0,01$
Концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л	$49,0 \pm 5,3$	$55,49 \pm 1,12$ $p_1 < 0,001$	$48,20 \pm 1,66$ $p_2 < 0,05$	$48,46 \pm 3,14$ $p_2 < 0,01$
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	$6,77 \pm 0,42$	$11,60 \pm 0,64$ $p_1 < 0,01$	$6,20 \pm 0,56$ $p_2 < 0,01$	$8,70 \pm 0,29$ $p_2 < 0,01$
Екскреція іонів калію, ммоль/2 год	$29,6 \pm 1,7$	$46,6 \pm 4,0$ $p_1 < 0,01$	$16,2 \pm 2,1$ $p_2 < 0,01$	$29,9 \pm 1,47$ $p_2 < 0,01$
Концентрація білка в сечі, г/л $\times 10^{-3}$	$0,2 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,04$ $p_1 < 0,05$	$0,21 \pm 0,02$ $p_2 < 0,01$	$0,16 \pm 0,01$ $p_2 < 0,01$
Екскреція білка, мг/2 год	$0,05 \pm 0,007$	$0,14 \pm 0,004$ $p_1 < 0,05$	$0,07 \pm 0,007$ $p_2 < 0,01$	$0,04 \pm 0,005$ $p_2 < 0,01$
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	$0,34 \pm 0,04$	$0,76 \pm 0,09$ $p_1 < 0,001$	$0,54 \pm 0,01$ $p_2 < 0,01$	$0,47 \pm 0,04$ $p_2 < 0,01$
Екскреція іонів натрію, ммоль/2 год	$1,53 \pm 0,23$	$2,27 \pm 0,16$ $p_1 < 0,001$	$1,54 \pm 0,20$ $p_2 < 0,01$	$1,63 \pm 0,15$ $p_2 < 0,01$
Дистальний транспорт іонів натрію, ммоль/2 год	$660,6 \pm 41,2$	$583,8 \pm 31,2$	$414,27 \pm 22,0$ $p_2 < 0,01$	$504,3 \pm 19,4$
Реабсорбція іонів натрію в проксимальному відділі нефрону, ммоль/2 год	$8,35 \pm 1,23$	$6,69 \pm 0,4$ $p_1 < 0,001$	$4,87 \pm 0,5$ $p_2 < 0,05$	$6,68 \pm 0,2$

Примітки:

1) p_1 – показник вірогідності різниці з даними контролю;

2) p_2 – показник вірогідності різниці з даними за гострої ниркової недостатності без введення препаратів.

Так, за даними експерименту досліджувані препарати знижували діурез практично у 1,2 рази порівняно з показниками нелікованих щурів (таблиця), що свідчить про можливість препаратів повертати здатність нирок до виведення водного навантаження. У тварин з ГНН швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) збільшувалась на 7-й день у 1,02 рази, а використання ліпофлаону зменшувало даний показник у 1,23 рази порівняно з патологією (рисунок), повертаючи показник до рівня контролю. Ліпін достовірно не зменшував ШКФ.

Концентрація креатиніну в плазмі крові зменшувалась при використанні обох препаратів, а в сечі залишалась високою порівняно з контролем. Концентрація та екскреція білка зменшувалась порівняно з нелікованими тваринами при використанні ліпофлаону та ліпіну відповідно у 3,5 і 1,5 рази та 2 і 1,4 рази. При лікуванні щурів з ГНН ліпофлаоном концентрація іонів калію в сечі зменшувалась у порівнянні з нелікованими тваринами на 7 день у 1,8 рази. Екскреція цього іону аналогічно зменшувалась у 2,8 рази. При використанні ліпіну концентрація іонів калію в сечі зменшувалась порівняно з нелікованими тваринами в 1,3 рази та екскреція цього іону аналогічно зменшувалась у 1,5 рази на 7 день експерименту.

Тривале введення ліпофлаону у лікувальному режимі позитивно впливало й на іонорегуляторну функцію нирок, про що свідчить зменшення екскреції іону натрію в сечі порівняно з нелікованими тваринами у 1,5 рази та ліпіну в 1,39 рази.

При цьому ліпофлаон відновлював дистальний та проксимальний транспорт іону натрію. Дія ліпіну при цих показниках не виявлялася.

За показниками даного експерименту слід відмітити, що ліпофлаон значно краще відновлює екскреторну та іонорегуляторну функцію нирок при експериментальній ГНН порівняно з ліпіном.

Враховуючи дані експерименту, можна вважати, що ліпін як унікальна система доставки дозволяє збільшити концентрацію кверцетину (основна діюча речовина ліпофлаону) у вогнище запалення завдяки високій біодоступності ліпосомальної форми, а також за рахунок синергізму ефектів кверцетину та ліпосомальної форми фосфатидилхоліну зросли нефропротекторні властивості ліпофлаону.

ВИСНОВКИ

1. За експериментальної гліцеролової моделі ГНН виявляються порушення екскреторної та іонорегуляторної функції нирок.
2. Введення щурам ліпофлаону зменшує ступінь порушених функцій нирок шляхом повернення здатності нирок до виведення водного навантаження, зменшення екскреції білка, а також позитивного впливу на процеси канальцевого транспорту іонів калію і натрію.

3. Ліпін у дозі рівній його вмісту у ліпофлаоні значно менше впливає на функцію нирок при тривалому використанні за умов гліцеролової нефропатії, однак підсилює дію ліпосомальної форми кверцетину (ліпофлаону) за рахунок збільшення біодоступності субстанції, а також потенціювання дії.
4. Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні фармакологічного ефекту препаратів у залежності від лікарської форми.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Берхин Е. Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена / Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов. – Барнаул, 1972. – 199 с.
2. Жилиев С. О. Порівняльний аналіз впливу кверцетину і ліпофлаону на показники енергетичного обміну у головному мозку щурів з моделлю черепно-мозкової травми / С. О. Жилиев, С. Ю. Штриголь // Запорожский мед. журн. – 2013. – № 2 (77). – С. 21-24.
3. Ігнатенко Т. С. Показники якості життя у хворих на хронічний гломерулонефрит з супутньою ІХС / Т. С. Ігнатенко // Питання експеримент. та клін. медицини. Зб. статей. – 2012. – Т. 3, вип. 16. – С. 66-69.
4. Михеева А. И. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56 / А. И. Михеева, И. А. Богдарова // Лаб. дело. – 1969. – № 7. – С. 441-442.
5. Наточин Ю. В. Физиология почки: формулы и расчеты / Ю. В. Наточин. – Л.: Наука, 1974. – 59 с.
6. Пикалюк В. С. Ультрамикроскопическое строение печени под воздействием гипергравитации в эксперименте / В. С. Пикалюк, Э. А. Гафарова, М. А. Кривенцов // Клін. анатомія та оперативна хірургія. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 36-40.
7. Романовский Б. В. Нанокмозиты как функциональные материалы / Б. В. Романовский, Е. В. Макшина // Сорос. образ. журн. – 2004. – № 8 (2). – С. 50.
8. Рябов С. И. Функциональная нефрология / С. И. Рябов, Ю. В. Наточин. – СПб.: Лань, 1997. – 304 с.
9. Чекман І. С. Нанотехнології, нанофармакологія, застосування нанопрепаратів у фармакології / І. С. Чекман // Буковинський мед. вісник. – 2012. – Т. 16, № 3 (63). Ч. 2. – С. 234-235.
10. Шахмаев А. Е. Получение липосомальных форм гидрофобных антиоксидантов / А. Е. Шахмаев, Ю. М. Краснопольский // Вісник НТУ «ХПІ». – 2012. – № 66 (972). – С. 141-157.
11. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / Под ред. Н. У. Тица. – М.: Лабинформ, 1997. – С. 277-278.
12. Chander V. Reversal of experimental myogloburic acute renal failure in rats by quercetin, a bioflavonoid / V. Chander, D. Singh, K. Chopra // Pharmacologie. – 2004. – Vol. 2773, № 1. – P. 49-56.

13. Jennings R. B. Lethal myocardialis chemic injury / R. B. Jennings, K. A. Reimer // Amer. J. Pathol. – 1982. – Vol. 122. – P. 219-231.
14. Mohanraj V. Nanoparticles / V. Mohanraj, Y. Chen // Trop. J. Pharm. Res. – 2005. – Vol. 5 (1). – P. 501.
15. Repine J. E. Oxidant stress and chronic obstructive pulmonary disease / [J. E. Repine, A. Bast, I. Lankhorst et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 156. – P. 341-357.
16. Tabak C. Chronic obstructive pulmonary disease and intake of catechins, flavonols, and flavones: the MORGEN Study / [C. Tabak, C. Ijja, C.W. Arts et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164. – P. 61-64.

УДК 615.61-008-64+615.22-019**А. М. Горошко****ВЛИЯНИЕ ЛИПИНА КАК ОСНОВЫ ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМЫ КВЕРЦЕТИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У КРЫС ПРИ МНОГОКРАТНОМ ВВЕДЕНИИ**

Считается, что перспективным направлением повышения избирательности действия лекарственного средства является создание носителя, который способен удерживать лекарственное вещество в своей структуре и целенаправленно доставлять к необходимому органу с последующим его высвобождением, что снижает токсичность и защищает вещество от нейтрализующего действия физиологической среды. Сейчас внимание многих исследователей в фармакотерапии обращено на практическое использование липосом, которые и являются носителями действующих веществ. Таким препаратом является липосомальная форма кверцетина – липофлавонол, в котором липин является основой и носителем действующего вещества. В результате эксперимента можно сделать вывод, что липин как уникальная система доставки увеличивает биодоступность липосомальной формы, а также за счет синергизма эффектов кверцетина и липосомальной формы фосфатидилхолина улучшаются нефропротекторные свойства липофлавонола.

Ключевые слова: липин; липофлавонол; функция почек; острая почечная недостаточность

UDC 615.61-008-64+615.22-019**О. М. Goroshko****THE INFLUENCE OF LIPIN AS A BASIS OF QUERCETIN LIPOSOMAL FORM ON KIDNEY FUNCTION IN RATS AFTER REPEATED ADMINISTRATION**

It is considered that a perspective way to increase the selectivity of drug action is to create a carrier that can keep an active ingredient in its structure and purposefully deliver it to the the required organ with the following release which reduces toxicity and protects the substance from the neutralizing action of the physiological environment. At this time, the attention of many researchers is paid to the practical use of liposomes as the carriers of active ingredients in pharmacotherapy. Among such drugs there is a liposomal form of quercetin – the drug lipoflavon in which Lipin is the base and carrier of active ingredient. Experimental data allow to assume that Lipin as an unique delivery system increases the bioavailability of liposomal form and, through synergical effects of quercetin and phosphatylcholine liposomal form, enhances the renoprotective properties of lipoflavon.

Key words: Lipin; Lipoflavon; renal function; acute renal failure

Адреса для листування:

58002, м. Чернівці, Театральна пл., 2.

Буковинський державний медичний університет

Надійшла до редакції 22.05.2014 р.

УДК 591.1.+57.082.25

Г. А. Корощенко, А. П. Гайдарова, Р. И. Айзман, М. А. Суботялов

ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный педагогический университет»

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФИТОПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ГОМЕОСТАЗА ОРГАНИЗМА ПРИ ПАТОЛОГИИ

В экспериментах на животных оценена эффективность применения фитопрепаратов «Куркума» и «Теджас» при экспериментальных моделях аллоксан-вызванного сахарного диабета 1 типа и острой почечной недостаточности. Было показано, что изучаемые фитопрепараты, используемые в виде пищевых биоактивных добавок, способствуют нормализации углеводного и водно-солевого обмена у крыс. Это проявлялось в уменьшении или восстановлении концентрации глюкозы, креатинина, мочевины и ионно-осмотических показателей плазмы крови, а также улучшении фильтрационно-реабсорбционных процессов в почках и усилении их экскреторной функции. Параллельно отмечалось улучшение морфологической характеристики органов-мишеней – поджелудочной железы и почек.

Ключевые слова: фитотерапия; «Куркума»; «Теджас»; водно-солевой обмен; углеводный обмен; острая почечная недостаточность; сахарный диабет; поджелудочная железа

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время при сахарном диабете и почечной недостаточности в клинике используется в основном медикаментозная фармакологическая коррекция нарушений гомеостатических показателей и органов-мишеней, ответственных за них – поджелудочной железы и почек. В то же время имеются сведения о возможности применения биоактивных добавок для уменьшения гомеостатических нарушений [4, 5], что может привести к улучшению качества жизни пациентов. Проводятся исследования по возможности применения куркумы для снижения уровня сахара в крови [1], а «Теджаса» – для коррекции водно-солевого гомеостаза [5]. Однако физиологические механизмы воздействия этих добавок на разные звенья систем регуляции углеводного и водно-минерального баланса в норме и патологии не изучались. Поэтому представлялось важным изучить механизмы влияния фитопрепаратов (куркумы и «Теджаса») на регуляцию углеводного и водно-минерального баланса в экспериментальных моделях сахарного диабета 1 типа и острой почечной недостаточности на крысах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленных задач были проведены эксперименты на крысах-самцах линии *Wistar* массой 200-250 г, находившихся на стандартном

лабораторном рационе. Для моделирования сахарного диабета крысам вводился 10 % раствор аллоксана из расчета 0,1 мл/100 г массы тела. Все животные (n=80) были поделены на три группы. Первая группа являлась контрольной и ее составляли интактные крысы. У животных 2 и 3 групп моделировали аллоксановый диабет. Крыс 1-ой и 2-ой групп содержали на стандартном корме без ограничения потребления воды, тогда как в корм животных 3-ей группы добавляли пищевую добавку «Куркума» из расчета 2 % от массы корма. В составе химических компонентов экстрактов куркумы обнаружены углеводы (4,7-8,2 %), эфирные масла (2,44 %), жирные кислоты (1,7-3,3 %), куркуминоиды (куркумин, деметоксикуркумин и бисдеметоксикуркумин), содержание которых составляет приблизительно 2 %, хотя может достигать 2,5-5,0 % от сухой массы, а также другие полипептиды, такие как турмерин (0,1 % сухого экстракта) [10].

Для моделирования острой почечной недостаточности (ОПН) крысам в бедренные мышцы обеих конечностей вводили 50 % раствор глицерина из расчета 10 мл на 1 кг массы тела [8]. Все животные были поделены на 3 группы: 1-я – контроль (К) (n=12); 2-я группа – животные с экспериментальной моделью ОПН (ОПН) (n=12); 3-я группа – крысы с ОПН, в корм которых добавляли пищевую добавку «Теджас» из расчета 2 % от массы корма (ОПН+Т) (n=12). Фитопрепарат «Теджас» разработан на основе принципов традиционной Аюрведической медицины [11]. В состав препарата входят лекарственные растения – Со-

Таблица 1

СОДЕРЖАНИЕ САХАРА В КРОВИ КРЫС (мг %) ($M \pm m$)

Группы животных	Фоновая проба	1-е сутки	3-и сутки	6-е сутки
Контроль	79,85 $\pm$ 6,2	65,5 $\pm$ 1,3	71,4 $\pm$ 3,4	80,0 $\pm$ 1,2
Аллоксан + ст. корм	90,7 $\pm$ 2,2	330,2 $\pm$ 3,2*	380,4 $\pm$ 2,4*	290,7 $\pm$ 5,7*
Аллоксан + куркума	74,8 $\pm$ 5,6	219,3 $\pm$ 1,0* ^Δ	124 $\pm$ 3,0	95,6 $\pm$ 2,8

Примечание в данной и последующих таблицах: * – достоверные отличия от контроля; Δ – достоверное отличие в экспериментальных группах.

riandrum sativum, Cuminum cyminum, Foeniculum vulgare в виде мелкодисперсного измельчения.

Кориандр посевной (*Coriandrum sativum*). Наибольшую органотропность кориандр проявляет в отношении почек, но действует и на другие органы мочевыводящей системы, различные инфекционно-воспалительные заболевания мочевого пузыря, уретры, почечных лоханок, а также аллергические заболевания [2].

Кумин тминовый (*Cuminum cyminum*) способствует усвоению не только пищи, но и лекарственных растений, усиливая их действие. Эффективен при отеках и при мочекаменной болезни. Считается эффективным ранозаживляющим средством [2].

Фенхель обыкновенный (*Foeniculum vulgare*). Наличие в фенхеле флавоноидов (гликозидов кверцетина и кемпферола) позволяет рассчитывать на сосудодилатирующее действие. Фенхель обыкновенный в процессе применения проявляет секретолитические, спазмолитические, диуретические, сосудорасширяющие, антисептические эффекты [6, 9].

Препараты из фенхеля перспективны для лечения болезней почек и мочевыводящих путей, так как они обладают мочегонным, противомикробным, противовоспалительным, спазмолитическим действием и оказывают влияние на минеральный обмен [3].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования оценивалось влияние куркумы на уровень сахара в крови. По данным табл. 1 можно проследить динамику развития сахарного диабета у крыс 2-й и 3-й групп.

Уже на 1-е сутки после инъекции аллоксана содержание сахара в крови животных 2-ой и 3-ей групп было достоверно выше, чем в контроле. При этом животные экспериментальных групп выглядели вялыми, потребляли большое количество воды. Необходи-

мо отметить, что уровень сахара в крови 3-й группы животных был достоверно ниже по сравнению с аналогичными показателями крыс 2-й группы, употреблявших стандартный корм.

На 3 и 6 сутки после приема пищевой добавки «Куркума» уровень сахара в крови крыс 3-ей группы не отличался от показателей здоровых крыс 1-ой группы. Во 2-й экспериментальной группе уровень сахара в крови был достоверно выше показателей крыс 1-й и 3-й групп как на 3-и, так и на 6 сутки наблюдения.

Следовательно, в условиях приема порошка растения *Curcuma longa* происходит быстрая нормализация уровня сахара в крови крыс с аллоксан-индуцированным сахарным диабетом.

На следующем этапе эксперимента оценивалось влияние куркумы на уровень сахара в моче. Из табл. 2 видно, что общая динамика уровня сахара в моче крыс была аналогична изменению концентрации сахара в крови.

Наряду с этим отмечено, что на протяжении всего периода наблюдения уровень сахара в моче крыс 3-й группы был достоверно выше контрольных значений, и только на 6-е сутки эксперимента этот показатель в данной группе животных оказался достоверно ниже показателей крыс 2-й группы.

Таким образом, можно заключить, что применение порошка растения *Curcuma longa* на фоне сахарного диабета способствует нормализации уровня сахара как в крови, так и в моче экспериментальных крыс. Возможно, что у животных, получавших куркуму, уменьшение экскреции глюкозы с мочой связано как с уменьшением концентрации глюкозы в крови (табл. 1), так и с улучшением функции почек. Однако проведенные исследования функции почек не выявили какого-либо влияния фитопрепарата на экскреторную функцию органа. Следовательно, кур-

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ САХАРА В МОЧЕ КРЫС (мг %) ($M \pm m$)

Группы животных	Фоновая проба	1-е сутки	3-и сутки	6-е сутки
Контроль	0,64 $\pm$ 0,01	0,60 $\pm$ 0,2	0,80 $\pm$ 0,075	0,76 $\pm$ 0,13
Аллоксан + ст. корм	0,60 $\pm$ 0,03	11,61 $\pm$ 2,54*	11,75 $\pm$ 1,60*	9,08 $\pm$ 1,50*
Аллоксан + куркума	0,68 $\pm$ 0,03	9,64 $\pm$ 1,96*	4,71 $\pm$ 0,88*	1,83 $\pm$ 0,15* ^Δ

Примечание: см. табл. 1

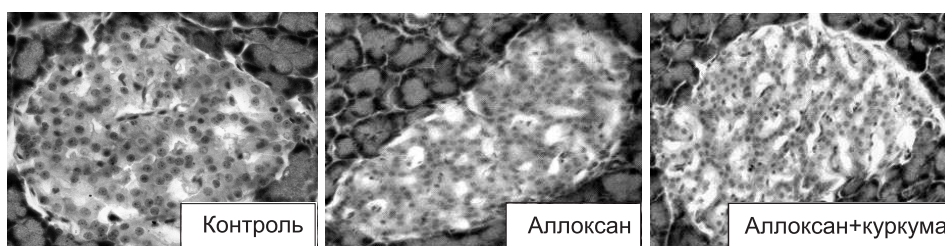


Рис. Морфологическая структура поджелудочной железы крыс
(окраска гематоксилином и эозином). Увеличение 40 × 10.

кума оказывает специфическое влияние на систему регуляции углеводного обмена.

Поскольку в используемой модели сахарного диабета нарушается инкреторная функция поджелудочной железы, представлялось важным оценить изменение концентрации основных глюкорегуляторных гормонов у животных.

Анализ результатов исследования показал, что на фоне аллоксанового диабета уровень инсулина у животных 2-ой экспериментальной группы был достоверно ниже аналогичных показателей интактной группы животных, что совпадает с ранее полученными данными и подтверждает факт развития сахарного диабета [4]. Аналогичная динамика наблюдалась и при исследовании уровня С-пептида. Однако на фоне приема порошка корневища растения *Curcuma longa* уровень исследуемых гормонов в плазме крыс 3-ей группы имел тенденцию к повышению (табл. 3).

Поскольку повышение инкреторной активности поджелудочной железы под влиянием куркумы может быть обусловлено структурными изменениями островкового аппарата органа, была исследована морфология железы крыс в условиях аллоксанового диабета.

Анализ структурной организации поджелудочной железы крыс контрольной группы показал, что структура органа соответствовала норме: клетки расположены довольно равномерно с хорошо контурируемыми ядрами.

У крыс с аллоксановой моделью диабета (2-я группа) происходила атрофия, гиалиноз, уменьшение общего количества ядер. С цитологической стороны наибольшее значение имеет состояние β-клеток островков, наиболее мелких, составляющих в норме около 76 % и несущих в своей протоплазме мелкие зерна. В подавляющей массе случаев диабета эти зерна или отсутствовали, или их количество было значительно уменьшено. Секреторная паренхима железы при диабете атрофична, строение ее стерто. Отложение гликогена в самих ядрах печеночных клеток (главным образом перипортально) сопровождалось их пузырькообразным вздутием.

У животных, в пищу которых добавляли порошок корневища растения *Curcuma longa* (3-я группа), отмечена схожесть в строении с контрольной груп-

Таблица 3

КОНЦЕНТРАЦИЯ ГОРМОНОВ В КРОВИ КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ (M±m)

Группы животных	Инсулин, мЕ/мл	С – пептид, нг/мл
Контроль	3,1 ± 0,23	3,19 ± 0,33
Аллоксан+ ст. корм	1,9 ± 0,18*	2,04 ± 0,3*
Аллоксан+куркума	2,3 ± 0,5	2,23 ± 0,26*

Примечание: см. табл. 1

пой. В образцах поджелудочной железы крыс этой группы увеличилось количество сохранных клеток островковой части, которое выражалось в увеличении количества ядер, снижении частоты встречаемости оптических пустот и увеличении зернистости цитоплазмы (рис.).

Другой фитопрепарат «Теджас» оказывал специфическое влияние на систему регуляции водно-солевого обмена и в качестве органа мишени – на почки.

При ОПН, вызванной инъекцией глицерина, наблюдались отчетливые изменения ионно-осмотических показателей плазмы крови, характерные для данной патологии. Так у животных 2-й (ОПН) группы наблюдалось повышение концентрации креатинина и калия, а также снижение концентрации натрия в плазме крови по сравнению с животными 1-й контрольной группы. Описанные изменения гомеостатических параметров совпадают с литературными данными и являются свидетельством развития ОПН [7, 8]. Однако после приема пищевой добавки «Теджас» у животных 3-й группы было зафиксировано достоверное снижение уровня калия и креатинина по сравнению с животными 2-й группы, не употребляющих фитопрепарат, и приближение этих показателей к контрольным значениям (табл. 3).

Такой эффект фитопрепарата мог быть обусловлен его влиянием на функциональное состояние почек. Поэтому на следующем этапе оценивали гомеостатическую функцию крыс при ОПН в условиях приема фитопрепарата «Теджас».

Необходимо отметить, что анализ фоновых проб мочи позволил выявить, что у крыс 2-й группы наблюдалось достоверное снижение уровня СКФ и относительной реабсорбции жидкости, а показатели диуреза были выше по сравнению с контрольной группой. Однако на фоне приема препарата «Теджас»

Таблица 4

ИОННО-ОСМОТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЛАЗМЫ КРОВИ КРЫС (M±m)

Группы животных	P _{Na} , ммоль/л	P _K , ммоль/л	P _{сг} , мг%	P _{осм} , мосм/л
Контроль	114 ± 7,7	3,0 ± 0,4	0,9 ± 0,02	286,7 ± 2,7
ОПН	106,8 ± 5,0*	4,2 ± 0,1*	1,8 ± 0,05*	293,0 ± 6,2
ОПН+Т	123,2 ± 8,8	3,0 ± 0,2 ^Δ	0,9 ± 0,01 ^Δ	289,4 ± 2,5 ^Δ

Примечание: см. табл. 1

Таблица 5

ВЛИЯНИЕ ФИТОПРЕПАРАТА «ТЕДЖАС» НА ГИДРО- И ИОНОУРЕТИЧЕСКУЮ ФУНКЦИИ ПОЧЕК КРЫС (M±m)

Показатель	Группы животных		
	контроль	ОПН	ОПН+Т
V, ммоль/100г*ч	0,2 ± 0,03	0,3 ± 0,01	0,1 ± 0,05 ^{Δ*}
СКФ, ммоль/100г*ч	17,4 ± 1,1	7,1 ± 1,0*	16,6 ± 0,4 ^Δ
RH ₂ O, %	98,7 ± 0,1	95,8 ± 0,1*	99,4 ± 0,4 ^{Δ*}
U _{Na} *V, ммоль/100г*ч	14,9 ± 1,6	7,8 ± 2,0*	14,4 ± 1,1 ^Δ
U _K *V, ммоль/100г*ч	33,1 ± 5,6	30,8 ± 0,9	15,3 ± 0,7 ^{Δ*}
EF _{Na} , %	0,4 ± 0,1	1,4 ± 0,3*	0,7 ± 0,1*
EF _K , %	64,4 ± 4,9	123,4 ± 11,6 ^Δ	30,1 ± 2,2 ^{Δ*}

Примечание: см. табл. 1

у крыс 3-й группы было зафиксировано достоверное снижение диуреза, повышение уровня СКФ и относительной реабсорбции жидкости, показатели которых приближались к нормальным значениям контрольной группы.

Анализ ионоуретической функции почек крыс показал, что на фоне спонтанного мочеотделения у животных 2-й группы экскреция натрия была достоверно ниже по сравнению с показателями контрольной группы. В то же время на фоне приема фитопрепарата «Теджас» у животных 3-й группы этот показатель не отличался от контроля. При этом экскреция калия у животных 3-й группы была достоверно ниже по сравнению с другими экспериментальными группами.

Можно предположить, что полученные изменения экскреции ионов связаны с изменениями процессов фильтрации и реабсорбции катионов в канальцах нефрона, о чем свидетельствуют изменения экскретируемых фракций натрия и калия.

Таким образом, фитопрепарат «Теджас» способствовал восстановлению почечных функций и показателей водно-солевого обмена при остром нарушении почек.

Полученные данные свидетельствуют о возможности применения фитопрепаратов «Куркума» и «Теджас» для коррекции углеводного и водно-солевого обмена при их нарушениях, вызванных повреждением основных органов, ответственных за данные

показатели гомеостаза. Последующие клинические испытания позволят ответить на вопрос о целесообразности использования данных биоактивных пищевых добавок в комплексной терапии больных с сахарным диабетом и острой почечной недостаточностью.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Айзман Р. И. Использование фитокомпозиции для коррекции углеводного, минерального обменов и функции почек крыс при экспериментальном сахарном диабете / Р. И. Айзман, Г. А. Корощенко, О. С. Когтева, М. А. Суботьялов // Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов: матер. 5-ой Всерос. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2011. – С. 4-5.
2. Барнаулов О. Д. Лекарственные свойства пряностей / О. Д. Барнаулов. – С.Пб.: Изд-во Фонда русской поэзии, 2001. – 210 с.
3. Гажёв Б. Н. Лечение болезней почек и мочевыводящих путей / Б. Н. Гажёв, Т. А. Виноградова, В. К. Мартынов, В. М. Виноградов. – С.Пб.: АОЗТ «Аспект». ИКФ «МиМ – Экспресс», 1996. – С. 256.
4. Герасёв А. Д. Влияние природных цеолитов на функции почек крыс в условиях острой почечной недостаточности / А. Д. Герасёв, С. Н. Лукина, Г. А. Святаш, Р. И. Айзман // Нефрол. и диализ. – 2000. – № 2 (4). – С. 277.
5. Корощенко Г. А. Влияние корневища растения *Curcuma Longa* на углеводный обмен крыс в эксперименте / Г. А. Корощенко, М. А. Суботьялов, А. Д. Герасёв, Р. И. Айзман // Бюл. СО РАМН. – 2011. – № 31 (3). – С. 92-96.
6. Растения и здоровье: [справочник] / Под ред. К. Б. Уланова. Улан-Удэ: Бурятский институт биологии СОРАН, Межрегиональное производственное объединение «Байкал-фарм», 1994. – 180 с.
7. Святаш Г. А. Морфофункциональные особенности почек крыс в норме и при острой почечной недостаточности в условиях цеолитовой диеты: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Г. А. Святаш. – НГПУ. – Новосибирск, 2004. – 29 с.
8. Святаш Г. А. Морфофункциональные особенности почек крыс с острой почечной недостаточностью при использовании цеолитов в качестве пищевой добавки / Г. А. Святаш // Нефрол. и диализ. – 2003. – № 5 (3). – С. 313-314.
9. Shustin L. Role of Down-Regulated CHIF mrNa in Pathophysiology of Hyperkalemia of Acute Tubular Necrosis / L. Shustin, H. Wald, M. M. Popovtzer // Am. J. of Kidney Dis. – 1998. – Vol. 32. – P. 600-604.
10. Srinivas L., Shalini V. K., Shylaja M. Turmerin: a water soluble antioxidant peptide from turmeric (*Curcuma longa*) // Arch. Biochem. Biophys. – 1992. – Vol. 292 (2). – P. 617-623.
11. The Ayurvedic Pharmacopoeia of India. – New Delhi, 2008. – 190 p.

УДК 591.1.+57.082.25**Г. А. Корощенко, А. П. Гайдарова, Р. І. Айзман, М. А. Суботялов****МОЖЛИВІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ФІТОПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ПІДТРИМАННЯ ГОМЕОСТАЗУ ОРГАНІЗМУ ЗА ПАТОЛОГІЧНИХ УМОВ**

У дослідях на тваринах здійснено оцінку ефективності застосування фітопрепаратів «Куркума» і «Теджас» в умовах експериментальних моделей алоксан-спричиненого цукрового діабету 1 типу та гострої ниркової недостатності. Показано, що досліджені фітопрепарати при використанні у вигляді харчових біоактивних добавок сприяють нормалізації вуглеводного та водно-сольового обміну в щурів. Це виявлялося у зменшенні концентрації глюкози, креатиніну, сечовини та іонно-осмотичних показників плазми крові, а також поліпшенні фільтраційно-реабсорбційних процесів у нирках та посиленні їхньої екскреторної функції. Одночасно відмічали покращення морфологічних показників органів-мішеней – підшлункової залози та нирок.

Ключові слова: фітотерапія; «Куркума»; «Теджас»; водно-сольовий обмін; вуглеводневий обмін; гостра ниркова недостатність; цукровий діабет; підшлункова залоза

UDC 591.1. +57.082.25**G. A. Koroshchenko, A. P. Gaydarova, R. I. Aizman, M. A. Subotyalov****POSSIBILITY OF INTAKE PHYTOPREPARATIONS FOR MAINTAINING HOMEOSTASIS AT PATHOLOGY**

In animal studies the efficacy of using herbal remedies «Turmeric» and «Tejas» in experimental models of alloxan – induced type 1 diabetes and acute renal failure has been evaluated. It was shown that the herbal intake as dietary bioactive additives contribute to the normalization of the carbohydrate and water-salt balance in rats. It was manifested in the reduction or recovery of glucose, creatinine, urea and ion-osmotic concentration in blood plasma, as well as improving the filtration- reabsorption processes in the kidney and increasing their excretory functions. Additionally, the improvement of morphological characteristics of the target organs – the pancreas and kidney was demonstrated.

Key words: phytotherapy; «Turmeric»; «Tejas»; water-salt metabolism; carbohydrate metabolism; acute renal failure; diabetes; pancreas

Адрес для переписки:

630126, РФ, г. Новосибирск, ул. Вилюйская, д. 28.

E-mail: svyatashg@mail.ru.

ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный педагогический университет»

Поступила в редакцию 22.05.2014 г.

Работа выполнена в рамках государственного задания на оказание услуг (код проекта 3111).

УДК 616.621.31:577.73:612.46:577.15

Н. І. Волощук

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

ВПЛИВ СТАТІ ТА РІЗНОГО РІВНЯ НАСИЧЕНОСТІ ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ СТАТЕВИМИ ГОРМОНАМИ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ІНТАКТНИХ ЩУРІВ

У дослідженні показано, що самці щурів відрізняються від самок більш низькою фільтраційною функцією нирок, більшою протеїнурією та ензімурією. Активність НАДФН-оксидази, ксантинооксидази, вміст МДА, карбонільних груп білків у нирках самців щурів були вищими, а екскреція нітратів і нітритів та активність СОД та ГПО, а також продукція H_2S – меншими, ніж у самок. Кастрація самців та введення естрогенів самкам підвищували функціональний стан нирок, тоді як овариєктомія самок та введення тестостерону самцям погіршувало його. У самців і у самок щурів показники функціонального стану нирок та метаболічних процесів у них позитивно корелювали з рівнем продуктів пероксидації ліпідів та білків і активністю ферментів – продуцентів активних форм кисню і негативно корелювали з продукцією оксиду азоту та активністю антиоксидантних ферментів.

Ключові слова: статеві відмінності; нирки; тестостерон; естрадіол; оксид азоту; оксидантно-антиоксидантна система; гідрогенсульфід

ВСТУП

Жіночий та чоловічий організм відрізняються один від одного багатьма чинниками як на генетичному, так і на метаболічному та органному рівнях. Одним з органів з виразною статевою детермінацією функцій є нирки. Статевий диморфізм функції нирок є наслідком як секс-специфічної експресії багатьох генів нирок, так і різноспрямованим впливом жіночих та чоловічих гормонів на їх функцію [10, 16]. Приналежність до чоловічої статі обумовлює більшу схильність до ниркових хвороб, більшу чутливість до дії нефротоксичних ліків, зокрема до анальгетиків, аміноглікозидів, цитостатиків та ін. [14, 16]. Молекулярні механізми, що лежать в основі вікових і статевих відмінностей функціонального стану нирок, ще далекі від свого остаточного з'ясування, однак вже зараз можна стверджувати, що важлива роль в їх формуванні належить судинним факторам, у тому числі гормон-контрольованій продукції вазоконстрикторних та вазодилататорних молекул (ейкозаноїдів, оксиду азоту, ангіотензину, активних форм кисню, гідрогенсульфіду та інших), експресії відповідних рецепторів у судинній стінці [12, 16].

Метою роботи було дослідження зв'язку функціонального стану нирок з активністю прооксидантних та антиоксидантних ферментів, вмістом продуктів пероксидації ліпідів та білків, гідрогенсульфіду в нирках самців та самок щурів середнього віку за

умов кастрації, замісної гормональної терапії, надлишкового введення статевих гормонів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди виконані на 220 білих нелінійних щурах обох статей середнього віку (3-4 місяці) з віварію Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, які перебували в стандартних умовах віварію при температурі $22 \pm 5^\circ\text{C}$ з 12-годинним світло/темновим циклом та вільним доступом до води та їжі. Дослідження проводились восени, розпочинались у другій половині дня. Самок щурів у дослід брали в фазі проєструсу, який визначали за допомогою вагінальних мазків.

Кастрацію тварин виконували під каліпсоловим наркозом (10 мг/кг) згідно з загальноприйнятими методиками. Замісну гормонотерапію (ЗГТ) розпочинали через 21 день після кастрації за допомогою тестостерону пропіонату (завод ООО «Фармадон», м. Ростов-на-Дону) 1 мг/кг підшкірно, а також естрадіолу гемігідрату («Естримакс», АО Гедеон Ріхтер) 150 мг/кг внутрішньошлунково протягом 14 днів. В частині дослідів статеві гормони вводили інтактним тваринам. Вміст естрадіолу та тестостерону в гепаринової плазмі крові тварин визначали імуноферментним методом стандартними наборами DRG Estradiol ELISA фірми DRG (USA) та DSLACTIVE Testosterone фірми DSL (USA) згідно з інструкціями фірм-виробників.

Для оцінки функціонального стану нирок визначали активність гамма-глутамілтрансферази (ГГТФ),

© Волощук Н. І., 2014

Таблиця 1

**РІВЕНЬ ТЕСТОСТЕРОНУ, ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ НИРОК
САМЦІВ ЩУРІВ ЗА УМОВ КАСТРАЦІЇ ТА ВВЕДЕННЯ ТЕСТОСТЕРОНУ (M±m, n=8-16)**

Показники	Інтактні щурі	Додаткове введення тестостерону	Гонадектомія	Замісна терапія тестостероном
Тестостерон, нг/дл	126,2 ± 7,37	190,4 ± 12,1*	7,12 ± 0,62*	92,6 ± 5,35*
Білок сечі, мг/8 год	5,37 ± 0,32	6,70 ± 0,29*	3,95 ± 0,31*	4,93 ± 0,28
ГГТФ сечі, нмоль/хв/мл	1,08 ± 0,10	1,33 ± 0,06	0,81 ± 0,07*	1,01 ± 0,06
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	62,6 ± 3,01	67,2 ± 3,10	56,2 ± 2,80	65,4 ± 2,94
Клубочкова фільтрація, мл/хв	0,82 ± 0,03	0,72 ± 0,03*	0,93 ± 0,03*	0,79 ± 0,03
Реабсорбція води, %	97,9 ± 7,12	97,7 ± 0,18	98,2 ± 0,15	97,7 ± 0,15
Нітрити та нітрати, мкмоль/за 8 год	3,16 ± 0,22	2,46 ± 0,18*	3,85 ± 0,17*	2,91 ± 0,15
НАДФН-оксидаза, нмоль/хв на 1 мг білка	2,46 ± 0,19	3,64 ± 0,21*	1,89 ± 0,13*	2,84 ± 0,15
Ксантинооксидаза, нмоль/хв на 1 мг білка	2,30 ± 0,14	3,28 ± 0,18*	1,68 ± 0,14*	2,17 ± 0,10
Ксантиндегідрогеназа, нмоль/хв на 1 мг білка	3,63 ± 0,24	3,80 ± 0,12	3,07 ± 0,23	3,52 ± 0,12
МДА, нмоль/мг білка	7,03 ± 0,36	10,9 ± 0,53*	5,06 ± 0,31*	6,87 ± 0,28
Карбонільні групи білків, нмоль/мг білка	4,70 ± 0,30	7,80 ± 0,73*	3,23 ± 0,20*	4,54 ± 0,26
СОД, нмоль/хв на 1 мкг білка	46,0 ± 2,08	42,0 ± 1,85	52,2 ± 3,31	47,3 ± 2,04
ГПО, нмоль/хв на 1 мг білка	63,6 ± 3,11	57,2 ± 3,18	72,7 ± 3,83	67,1 ± 3,19
H ₂ S, мкмоль/л	73,7 ± 4,36	52,1 ± 4,02*	91,2 ± 5,67*	76,3 ± 2,12
ЦГЛ, нмоль/хв на 1 мг білка	1,35 ± 0,07	0,97 ± 0,06*	1,57 ± 0,04*	1,38 ± 0,11

Примітка. * – вірогідні відмінності (p < 0,05) щодо інтактних самців.

рівень білка та креатиніну в сечі та креатиніну в сироватці крові визначали уніфікованими методами [4]. Продукцію нирками оксиду азоту визначали за екскрецією нітратів і нітритів з сечею за реакцією з реактивом Гріса [2]. Продукцію вазоконстрикторних молекул – супероксидного радикалу та пероксиду водню ми оцінювали за активністю в нирках НАДФН-оксидази та ксантинооксидоредуктази та ферментів, що їх руйнують – супероксиддисмутази (СОД) і глутатіонпероксидази (ГПО). Дію активних форм кисню на біологічні структури в нирках оцінювали за рівнем продуктів пероксидації ліпідів та білків – малонового діальдегіду (МДА) та карбонільних груп білків. Активність СОД визначали за ступенем пригнічення окиснення кверцетину [3]. Вміст МДА визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [1]. Вміст H₂S у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом, активність цистатіонін-г-ліази (ЦГЛ) оцінювали за приростом сульфід-аніону в реакції з N,N-диметил-пара-фенілендіаміном [5]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційного та кореляційного аналізу з використанням пакету прикладних програм «STATISTICA 5,5».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження насиченості щурів статевими гормонами показали, що тестектомія самців викликає зниження рівня тестостерону в 17,7 рази, ЗГТ практично нормалізує його. У самок оваріектомія зменшує рівень естрадіолу в 5,9 рази, наближаючись до нижньої межі чутливості методу визначення гормо-

ну, а замісна гормонотерапія практично відновлює нормальний рівень гормону. Надлишкове введення тестостерону та естрадіолу, відповідно, самцям та самкам збільшує рівень статевих гормонів в 1,5 рази (табл. 1, 2).

В порівнянні з самками у самців реєструється достовірно вищий рівень протеїнурії (на 41 %) та ензимурії (активність ГГТФ в сечі була вищою на 44 %), але менші значення клубочкової фільтрації і екскреції нітратів та нітритів з сечею (на 11,8 та 20,1 %, відповідно). Активність прооксидантних ферментів (НАДФН-оксидази, ксантинооксидази), як і вміст продуктів пероксидації – МДА, карбонільних груп білків у нирках самців щурів були вищими, ніж у самок в 1,32, 1,38, 1,31 та 1,5 рази відповідно. Активність антиоксидантних ферментів (СОД та ГПО) у нирках самців виявилась меншою, ніж у самок в 1,4 та 1,35 рази, відповідно. Крім того, вміст H₂S та активність ЦГЛ у самок перевищували такі у самців на 19,1 та 30,4 %, відповідно.

Гонадектомія самців приводила до зменшення екскреції з сечею білка та ГГТФ на 26,4 та 27,8 %, відповідно, при деякому (на 12,2 %) посиленні клубочкової фільтрації та зростанні на 20 % екскреції з сечею нітритів. В нирках кастрованих самців падала активність НАДФН-оксидази, ксантинооксидази при одночасному зростанні активності антиоксидантних ферментів, гідрогенсульфіду в крові та ЦГЛ в нирках. Оваріектомія самок навпаки збільшувала протеїнурію на 28,2 %, екскрецію ГГТФ – на 41,3 %, викликала падіння клубочкової фільтрації і екскреції нітратів та нітритів на 10,8 та 25,2 % відповідно. За

Таблиця 2

**РІВЕНЬ ЕСТРАДІОЛУ, ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ НИРОК
САМОК ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ЗА УМОВ КАСТРАЦІЇ ТА ВВЕДЕННЯ ЕСТРАДІОЛУ (M±m, n=8-15)**

Показники	Інтактні самки	Додаткове введення естрадіолу	Гонадектомія	Замісна терапія естрадіолом
Естрадіол, нг/дл	5,70 ± 0,15	8,05 ± 0,26*	0,96 ± 0,022*	5,35 ± 0,10
Білок сечі, мг/8 год	3,80 ± 0,21#	2,81 ± 0,25*#	4,87 ± 0,26*#	3,61 ± 0,29#
ГГТФ сечі, нмоль/хв/мл	0,75 ± 0,07#	0,72 ± 0,07#	1,06 ± 0,07*#	0,78 ± 0,07#
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	59,9 ± 3,18	54,7 ± 3,07#	66,1 ± 3,23	58,0 ± 3,27
Клубочкова фільтрація, мл/хв	0,93 ± 0,03#	1,04 ± 0,03*#	0,83 ± 0,03*	0,93 ± 0,03#
Реабсорбція води, %	98,2 ± 0,07	98,3 ± 0,07	98,0 ± 0,13	98,1 ± 0,12
Нітрити та нітрати, мкмоль/за 8 год	3,86 ± 0,20#	4,78 ± 0,20*#	2,87 ± 0,18*#	3,73 ± 0,21#
НАДФН-оксидаза, нмоль/хв на 1 мг білка	1,82 ± 0,13#	1,37 ± 0,14*#	2,43 ± 0,17*#	1,95 ± 0,13#
Ксантинооксидаза, нмоль/хв на 1 мг білка	1,66 ± 0,13#	1,09 ± 0,13*#	2,21 ± 0,14*#	1,66 ± 0,14#
Ксантиндегідрогеназа, нмоль/хв на 1 мг білка	3,56 ± 0,24	2,68 ± 0,30*#	3,84 ± 0,22#	3,26 ± 0,20
МДА, нмоль/мг білка	5,35 ± 0,39#	3,79 ± 0,37*#	7,28 ± 0,42*#	5,46 ± 0,35#
Карбонільні групи білків, нмоль/мг білка	3,08 ± 0,23#	2,13 ± 0,22*#	4,07 ± 0,26*#	3,03 ± 0,24#
СОД, нмоль/хв на 1 мкг білка	64,7 ± 4,65#	85,6 ± 4,91*#	50,4 ± 2,94*	65,4 ± 4,20#
ГПО, нмоль/хв на 1 мг білка	86,2 ± 5,23#	109,2 ± 5,35*#	62,9 ± 4,17*	80,7 ± 4,39#
H ₂ S, мкмоль/л	87,8 ± 4,68#	105,7 ± 6,85*#	76,6 ± 4,34*	85,9 ± 2,36
ЦГЛ, нмоль/хв на 1 мг білка	1,76 ± 0,16#	2,17 ± 0,08*	1,36 ± 0,05*	1,74 ± 0,12

Примітки:

1) * – вірогідні відмінності (p < 0,05) щодо інтактних самок;

2) # – вірогідні відмінності (p < 0,05) між самцями та самками.

цих умов у нирках активність НАДФН-оксидази, ксантинооксидази, МДА, вміст карбонільних груп білків зростали, а активність СОД та ГПО зменшувалась приблизно в 1,3 рази. Зменшувалась також і продукція гідрогенсульфіду. Тобто кастрація чинила протилежний вплив на самців і самок і приводила до зміни статевого паттерну тубулярних і гломерулярних показників, нівелюючи статеві відмінності.

Ми встановили, що тестостерон виступає як фактор, який погіршує роботу нирок, а саме посилює протеїнурію, причому дія гормону виявляється при введенні його як інтактним, так і кастрованим самцям. Зокрема замісна гормонотерапія кастрованих самців піднімала рівень протеїнурії на 24,8 %, екскрецію ГГТФ – на 29,5 %, рівень креатиніну в сироватці крові – на 16,4 %, але пригнічувала клубочкову фільтрацію і екскрецію нітратів та нітритів на 14,1 та 22,2 % у порівнянні з кастрованими самцями без замісної терапії, наближаючи ці показники до значення у некастрованих самців. Нефротоксичний ефект тестостерону виявлявся і при його введенні інтактним самцям. У порівнянні з інтактними щурами, які не отримували тестостерон, протеїнурія виявилась вищою на 24,8 %, екскреція ГГТФ – на 13,8 %, клубочкова фільтрація і сечова екскреція продуктів оксиду азоту були нижчими на 12,2 та 20,1 %, відповідно.

У той же час естрадіол проявив себе як нефропротективний чинник: введення його самкам після оваріектомії приводило до майже повної нормалізації порушених показників. У порівнянні з оваріекто-

мованими самками екскреція білка та ГГТФ була меншою на 25,9 та 26,4 %, а клубочкова фільтрація та виведення нітратів і нітритів були більшими на 12,0 та 28,6 %, відповідно. Захисна дія естрадіолу проявлялась і при його введенні інтактним самкам, що проявлялось зменшенням екскреції білка на 26 % та посиленням клубочкової фільтрації і екскреції нітратів і нітритів на 11,8 та 23,9 %, відповідно.

Замісна гормонотерапія у самців та у самок повертала змінені кастрацією показники оксидантно-антиоксидантної системи практично до вихідних значень, відновлювала відмінності між тваринами різної статі. Надлишкове введення тестостерону сприяло активації НАДФН-оксидази та ксантинооксидази, зростанню вмісту МДА та карбонільних груп білків (на 47,9, 42,6, 55,0 та 65,9 %, відповідно, порівняно з інтактними тваринами) та викликало тенденцію до зниження активності СОД і ГПО. Також було зареєстроване падіння вмісту гідрогенсульфіду в крові та зниження активності H₂S-продукуючих ферментів (на 29,3 та 28,1 % відповідно). Естрадіол діяв протилежно тестостерону – активність прооксидантних ферментів падала, а антиоксидантних ферментів, навпаки, зростала (приблизно на 30 % в порівнянні з тваринами до введення естрадіолу). Активність ЦГ в нирках самок за цих умов зростала на 23,3 %, рівень H₂S в крові збільшувався на 20,3 % порівняно з інтактними тваринами.

Отримані нами результати підтверджують дані літератури щодо впливу статі на функції нирок. Зо-

Таблиця 3

КОРЕЛЯЦІЙНИЙ ЗВ'ЯЗОК АКТИВНОСТІ ПРООКСИДАНТНИХ ТА АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ, ВМІСТУ ПРОДУКТІВ ПЕРОКСИДАЦІЇ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ НИРОК ЩУРІВ (n=111-120)

Показники	Білок сечі	ГГТФ сечі	Креатинін сироватки крові	Клубочкова фільтрація	Реабсорбція води	Нітрати та нітрити
Самці						
Нітрати та нітрити	-0,45*	-0,45*	-0,42*	0,52*	0,32*	1,0
NADPH-оксидаза	0,24*	0,23*	0,13	-0,39*	-0,22	-0,46*
Ксантиноксидаза	0,23*	0,29*	0,35*	-0,37*	-0,11	-0,38*
Ксантиндегідрогеназа	0,20	0,22	0,21	-0,24*	-0,08	-0,30*
Малоновий діальдегід	0,12	0,26*	0,20	-0,36*	-0,27*	-0,38*
Карбонільні групи білків	0,29*	0,23*	0,24*	-0,34*	-0,05	-0,32*
Супероксиддисмутаза	-0,27*	-0,37*	-0,23*	0,36*	0,01	0,46*
Глутатіонпероксидаза	-0,26*	-0,32*	-0,24*	0,36*	0,04	0,46*
Самки						
Нітрати та нітрити	-0,27*	-0,26*	-0,40*	0,49*	0,15	1,0
NADPH-оксидаза	0,22	0,27*	0,23*	-0,37*	0,08	-0,36*
Ксантиноксидаза	0,25*	0,25*	0,22	-0,38*	0,01	-0,39*
Ксантиндегідрогеназа	0,18	0,20	0,21	-0,27*	0,07	-0,31*
Малоновий діальдегід	0,04	0,19	0,25*	-0,37*	-0,09	-0,38*
Карбонільні групи білків	0,12	0,26*	0,32*	-0,39*	-0,05	-0,32*
Супероксиддисмутаза	-0,26*	-0,23*	-0,30*	0,35*	0,05	0,40*
Глутатіонпероксидаза	-0,25*	-0,23*	-0,23*	0,33*	0	0,40*

Примітка: * – вірогідні коефіцієнти кореляції ($p < 0,05$).

крема, нирки самців екскретують більше білка [10], мають більш низький базальний рівень фракційної екскреції натрію, вищий рівень креатиніну крові і менший кліренс креатиніну, ніж самки [12, 13].

Якщо зв'язок оксиду азоту з регуляцією функції нирок є загальновідомим, то питання, в якій мірі активність про- та антиоксидантних ферментів у нирках пов'язана з функцією нирок, залишається відкритим. Певні докази наявності такого зв'язку дав кореляційний аналіз (табл. 3). Виявилось, що як у самців, так і у самок щурів величина протеїнуриї, ензимурії додатно корелювала з рівнем продуктів пероксидації ліпідів та білків і активністю ферментів – продуцентів активних форм кисню і від'ємно корелювала з продукцією оксиду азоту і активністю антиоксидантних ферментів.

Таким чином, самці щурів відрізняються від самок за фільтраційною функцією, величиною протеїнуриї та ензимурії, продукцією оксиду азоту, активністю ксантиноксидази, НАДФН-оксидази, СОД, ГПО, вмістом МДА, карбонільних груп білків. Кастрація самців та введення естрогенів самкам поліпшували функціональний стан нирок, тоді як овариєктомія самок та введення тестостерону самцям – погіршували його.

Виникає питання, яким чином відбувається формування статевих та вікових відмінностей в функціонуванні нирок? Як відомо, вплив статевих гормонів на організм, у тому числі і на роботу нирок, реалізується через геномні [15] і негеномні механізми [13].

До останніх можна віднести гемодинамічні ефекти статевих гормонів, пов'язані як з їх прямою дією на судини, так і з впливом на продукцію вазорегаторних молекул. Естрогени посилюють утворення вазодилаторів, зокрема простагландинів, але гальмують продукцію вазоконстрикторних молекул – ендотеліну-1, лейкотрієнів, катехоламінів [14]. Тестостерон, навпаки, індукує вазоконстрикцію, активуючи ренін-ангіотензинову систему і зменшуючи синтез ПГІ2 [7, 10].

Результати наших досліджень та дані літератури дають підстави стверджувати, що до факторів, причетних до формування статевих відмінностей в роботі нирок, можуть бути також зараховані оксид азоту та активні форми кисню [7, 13]. Супероксидний радикал, навпаки, є не лише потужним вазоконстриктором прямої дії, але і нейтралізує дію оксиду азоту, перетворюючи останній на пероксинітрит. Ми виявили, що екскреція нітратів та нітритів з сечею, яка адекватно відображає активність NO-синтази в нирках, у самок щурів є вищою, ніж у самців. Таким чином, можна зробити висновок, що в нирках самок експресуються більші кількості синтази оксиду азоту, ніж у самців, а естрогени та тестостерон є відповідно позитивними та негативними регуляторами експресії цього ферменту. Ці результати узгоджуються з даними літератури стосовно більш високої активності синтази оксиду азоту в печінці, міокарді, мозку самок щурів порівняно з самцями [12].

Наші дані свідчать про те, що в основі статевих відмінностей функції нирок може лежати також ста-

тева різниця активності в нирках ферментів, причетних до генерації супероксидного радикалу та його усунення. При цьому введення тестостерону посилює активність прооксидантних та гальмує активність антиоксидантних ферментів у нирках, тоді як введення самкам естрадіолу діє протилежно – гальмує активність перших та посилює активність інших ферментів. Ще одним важливим судинним чинником, який зумовлює статеві відмінності функціонування видільних органів, є гідрогенсульфід. Він також має потужну вазодилатуючу дію та пряму і непряму антиоксидантну дію [6, 9]. Без сумніву, статеві відмінності загального вмісту H_2S та активності цистатіонін-гамма-ліази (його основного продуцента в нирках) також відіграє важливу роль у статевій детермінації функції видільних органів.

ВИСНОВКИ

Таким чином, ми надали певні докази того, що в основі зумовлених статтю змін функціонального стану нирок може лежати судинний фактор, а саме регуляція кровоплину в нирках, яка, в свою чергу, визначається співвідношенням продукції вазодилатуючих та вазоконстрикторних молекул, зокрема, оксиду азоту, супероксидного радикалу та гідрогенсульфіду.

Врахування ролі статевих факторів, які впливають на роботу нирок і створюють так званий преморбідний фон, на який в подальшому можуть діяти численні ксенобіотики, в т.ч. і лікарські засоби, стане теоретичним підґрунтям для розробки принципів цілеспрямованої регуляції фармакодинамічних і токсикологічних параметрів лікарських засобів, а також прогнозування дії ліків у осіб різної статі.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Владимиров Ю. В. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. В. Владимиров, А. И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – С. 252.
2. Коренман И. М. Методы определения органических соединений / И. М. Коренман. – М.: Химия, 1975. – 360 с.
3. Костюк В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // Вопр. мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88-91.
4. Лабораторные методы исследования в клинике: [справочник] / Под ред. проф. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
5. Мельник А. В. Активність ензимів синтезу гідрогенсульфіду в нирках щурів / А. В. Мельник, О. О. Пентюк // Укр. біохім. журн. – 2009. – Т. 81, № 4. – С. 12-22.
6. Aminzadeh M. A. Downregulation of the renal and hepatic hydrogen sulfide (H_2S)-producing enzymes and capacity in chronic kidney disease / M. A. Aminzadeh, N. D. Vaziri // Nephrol. Dial. Transplant. – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 498-504.
7. Bhatia K. Oxidative stress contributes to sex differences in angiotensin II-mediated hypertension in spontaneously hypertensive rats / [K. Bhatia, A. A. Elmarakby, A. B. El-Remessy et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2012. – Vol. 302, № 2. – P. R274-R282.
8. Chakraborty T. R. Aging-Related Changes in Ovarian Hormones, Their Receptors, and Neuroendocrine Function / T. R. Chakraborty, A. C. Gore // Experim. Biol. and Medicine. – 2004. – Vol. 229. – P. 977-987.
9. Du J. T. Hydrogen sulfide is endogenously generated in rat skeletal muscle and exerts a protective effect against oxidative stress / [J. T. Du, W. Li, J. Y. Yang et al.] // Chin. Med. J. – 2013. – Vol. 126, № 5. – P. 930-936.
10. Hatano R. Sex hormones induce a gender-related difference in renal expression of a novel prostaglandin transporter, OAT-PG, influencing basal PGE2 concentration. / [R. Hatano, K. Onoe, M. Obara et al.] // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2012. – Vol. 302, № 3. – P. F342-F349.
11. Loria A. Sex and age differences of renal function in rats with reduced ANG II activity during the nephrogenic period / [A. Loria, V. Reverte, F. Salazar et al.] // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2007. – Vol. 293, № 2. – P. 506-510.
12. McGuire B. B. Gender differences in the renin-angiotensin and nitric oxide systems: relevance in the normal and diseased kidney / [B. B. McGuire, R. W. Watson, F. Pérez-Barriocanal et al.] // Kidney Blood Press. Res. – 2007. – Vol. 30, № 2. – P. 67-80.
13. Mount P. F. Nitric oxide in the kidney: functions and regulation of synthesis / P. F. Mount, D. A. Power // Acta Physiol. (Oxf). – 2006. – Vol. 187, № 4. – P. 433-446.
14. Nematbakhsh M. Gender difference in Cisplatin-induced nephrotoxicity in a rat model: greater intensity of damage in male than female / [M. Nematbakhsh, S. Ebrahimian, M. Tooyserkani et al.] // Nephrourol. Mon. – 2013. – Vol. 5, № 3. – P. 818-821.
15. Rinn J. L. Molecular Differences Between the Female and Male Kidney / [J. L. Rinn, J. S. Rozowsky, I. J. Laurenzi et al.] // Developmental Cell. – 2004. – Vol. 6. – P. 791-800.
16. Sabolic I. Gender differences in kidney function / [I. Sabolic, A. R. Asif, W. E. Budach et al.] // Pflugers. Arch. – 2007. – Vol. 45. – P. 456-465.
17. Simoncini T. Non-genomic actions of sex steroid hormones / T. Simoncini, A. R. Genazzani // Eur. J. of Endocrinol. – 2003. – Vol. 148. – P. 281-292.

УДК 616.621.31:577.73:612.46:577.15**Н. И. Волощук****ВЛИЯНИЕ ПОЛА И УРОВНЯ НАСЫЩЕННОСТИ ОРГАНИЗМА КРЫС ПОЛОВЫМИ ГОРМОНАМИ
НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ИНТАКТНЫХ КРЫС**

В исследовании показано, что самцы крыс отличаются от самок более низкой фильтрационной способностью почек, более высокой протеинурией и энзимурией. Активность НАДФН-оксидазы, ксантинооксидазы, содержание МДА, карбонильных групп белков в почках самцов крыс были выше, а экскреция нитратов, нитритов и активность СОД, ГПО и продукция H_2S – меньшими, чем у самок. Кастрация самцов и введение эстрогенов самкам улучшали функциональное состояние почек, тогда как овариэктомия самок и введение тестостерона самцам – их ухудшали. У самцов и у самок крыс показатели функционального состояния почек и метаболических процессов в них позитивно коррелировали с уровнем продуктов пероксидации липидов и белков и активностью ферментов – продуцентов активных форм кислорода и негативно коррелировали с продукцией оксида азота и активностью антиоксидантных ферментов.

Ключевые слова: половые различия; почки; тестостерон; эстрадиол; оксид азота; оксидантно-антиоксидантная система; гидрогенсульфид

UDC 616.621.31:577.73:612.46:577.15**N. I. Voloshchuk****INFLUENCE OF GENDER AND LEVEL OF SEX HORMONES ON RENAL FUNCTION OF INTACT RATS**

It was established that male rats show lower level of glomerular filtration and more expressed proteinuria and enzymuria in comparison with female. NADPH-oxidase, xanthinioxidase, maintenance of MDA, carbonyl groups of proteins in male kidneys were above, and nitrates/nitrites excretion and activity of SOD, GSH and H_2S production – were below, than in female rats. Castration removed sex differences in kidneys function, testosterone showed negative, and estradiol showed positive renotropic action. The parameters of kidneys function and metabolic processes in male and female kidneys showed positive correlation with the level of lipids and proteins peroxidation products as well as activity of enzymes-producers of reactive oxygen species, and showed negative correlation with production of nitric oxide and antioxidant enzymes activity.

Key words: sex differences; kidneys; testosterone; estradiol; nitric oxide; antioxidant system; hydrogen sulfide

Адреса для листування:

21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

E-mail: voloshchukn@rambler.ru.

Вінницький національний медичний університет

ім. М. І. Пирогова

Надійшла до редакції 28.05.2014 р.

УДК 616.61-02:615.322:615.453.2:635.615-092.9

К. В. Монатко, В. Ю. Слесарчук, О. А. Подплетня

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

ВПЛИВ ЛІОФІЛЬНОГО ПОРОШКУ М'ЯКОТІ КАВУНА НА СТАН ВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ДОКСОРУБІЦИНОВІЙ НЕФРОПАТІЇ

Визначення впливу ліофільного порошку м'якоті кавуна (ЛПК) на стан видільної функції нирок при експериментальній доксорубіциновій нефропатії (ДН) проводилось на 24 білих щурах самцях лінії Wistar масою $188,8 \pm 4,4$ г. Дослідні тварини були розподілені на 4 групи: 1 – контрольні щури ($n=6$); 2 – модельна патологія (ДН без лікування) ($n=6$); 3 – ДН + лікування ЛПК у дозі 150 мг/кг ($n=6$); 4 – ДН + лікування препаратом «Канефрон Н» у дозі 27 мг/кг ($n=6$). На 21 добу експерименту тварин поміщали в обмінні клітки для двогодинного збору сечі. У плазмі крові та сечі визначали вміст креатиніну, сечовини, натрію, загального білка. ЛПК в дозі 150 мг/кг, як і препарат порівняння «Канефрон Н», чинить нефропротекторний ефект в умовах ДН у щурів, а саме сприяє нормалізації діурезу та ШКФ, відновленню реабсорбції натрію та води. ЛПК знижує рівень креатиніну плазми, прискорює його екскрецію, знижує втрату білка із сечею.

Ключові слова: ліофільний порошок м'якоті кавуна; нирки; доксорубіцин; нефропатія

ВСТУП

Пошук препаратів, здатних захистити організм від токсичної дії протипухлинних хімотерапевтичних препаратів, залишається актуальною та невирішеною проблемою. Доксорубіцин – антибіотик антрациклового ряду з широким спектром протипухлинної активності. Механізм дії обумовлений здатністю взаємодіяти з ДНК та перешкоджати синтезу нуклеїнових кислот. Виявляє виражену імунодепресивну дію. Високоактивний відносно багатьох форм пухлин. Такий механізм дії доксорубіцину має значну антимітотичну активність, однак низьку селективність дії, що супроводжується вираженими побічними ефектами [7, 8]. Клінічне застосування доксорубіцину має суттєві обмеження внаслідок високої кардіо- [11, 18], гепато- і нефротоксичності [13, 15]. Найпоширеніший механізм токсичного ушкодження нирок пов'язаний з утворенням вільних радикалів кисню в результаті окисно-відновних циклічних реакцій [12, 16], що спричиняє розвиток доксорубіцинової нефропатії (ДН) з пошкодженням всіх структур ниркового фільтра і, в першу чергу, базальної мембрани [9, 14]. У складі базальної мембрани зменшується кількість макромолекул глікозаміногліканів та глікопротеїнів, особливо гепарансульфату, який є основним фактором ниркової проникності. Це призводить до виникнення протеїнурії та інших проявів сечового синдрому

[17, 19]. Тривале введення доксорубіцину може призводити до гломерулосклерозу та розвитку вираженої ниркової недостатності [5].

Таку експериментальну модель використовують для проведення фармакологічних скринінгових досліджень перспективних нефропротекторів, які не чинять швидкого впливу на функціональний стан нирок. Захистити нирки після хімотерапії можна за допомогою супровідної фітотерапії [3], яка здатна забезпечити антиоксидантну, мембранопротекторну та антитоксичну дію. Оскільки у хімічному складі ЛПК присутні мембранопротекторні, антиоксидантні та цитопротекторні компоненти [1], доцільним було дослідити його вплив на перебіг ДН.

Мета дослідження – визначення впливу ліофільного порошку м'якоті кавуна на стан видільної функції нирок при експериментальній ДН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Визначення впливу ЛПК на стан видільної функції нирок при експериментальній ДН проводилось на 24 білих щурах самцях лінії Wistar масою $188,8 \pm 4,4$ г. Дослідні тварини були розподілені на 4 групи: 1 – контрольні тварини ($n=6$); 2 – модельна патологія (ДН без лікування) ($n=6$); 3 – ДН + лікування ЛПК у дозі 150 мг/кг ($n=6$); 4 – ДН + лікування препаратом «Канефрон Н» у дозі 27 мг/кг ($n=6$). Найбільш оптимальним способом відтворення даної патології є внутрішньоочеревинне введення доксорубіцину у

© Монатко К. В., Слесарчук В. Ю., Подплетня О. А., 2014

Таблиця

РЕНАЛЬНІ ЕФЕКТИ ЛІОФІЛЬНОГО ПОРОШКУ М'ЯКОТІ КАВУНА У ЩУРІВ З ДОКСОРУБІЦИНОВОЮ НЕФРОПАТІЄЮ НА 21-ШУ ДОБУ ЕКСПЕРИМЕНТУ ЗА УМОВ ВОДНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ($M \pm m$, $n=6$)

Показники	Група			
	контроль	ДН	ДН + ЛПК, 150 мг/кг	ДН + «Канефрон Н», 27 мг/кг
Діурез, мл/100 за 2 год	1,8 $\pm$ 0,11	2,8 $\pm$ 0,08*	2,4 $\pm$ 0,05*#	2,2 $\pm$ 0,03*#
ШКФ, мл/100 за хв	0,39 $\pm$ 0,02	0,15 $\pm$ 0,0*	0,31 $\pm$ 0,02*#	0,32 $\pm$ 0,03#
Реабсорбція натрію, %	99,9 $\pm$ 0,01	85,9 $\pm$ 0,45*	94,4 $\pm$ 0,36*#	98,8 $\pm$ 0,11*#
Реабсорбція води, %	96,1 $\pm$ 0,1	84,7 $\pm$ 0,3*	93,4 $\pm$ 0,3*#	94,1 $\pm$ 0,4*#
Вміст креатиніну в плазмі, мкмоль/л	57,6 $\pm$ 0,5	107,7 $\pm$ 2,3*	91,3 $\pm$ 2,6*#	93,7 $\pm$ 3,0*#
Екскреція креатиніну, мкмоль/100 г за 2 год	2,7 $\pm$ 0,2	2,0 $\pm$ 0,1*	3,4 $\pm$ 0,2*#	3,6 $\pm$ 0,3*#
Вміст білка в сечі, мг/мл	0,27 $\pm$ 0,01	0,73 $\pm$ 0,04*	0,30 $\pm$ 0,02#	0,33 $\pm$ 0,02*#
Вміст сечовини в плазмі, ммоль/л	3,7 $\pm$ 0,1	4,6 $\pm$ 0,1*	3,6 $\pm$ 0,1#	4,0 $\pm$ 0,1#
Екскреція сечовини, ммоль/100 г за 2 год	0,1 $\pm$ 0,01	0,5 $\pm$ 0,01*	0,3 $\pm$ 0,01*#	0,2 $\pm$ 0,01*#

Примітки:

1) * – достовірні зміни відносно контролю ($p < 0,05$);

2) # – достовірні зміни відносно модельної патології ($p < 0,05$).

дозі 10 мг/кг і концентрації 1 мг/мл у фізіологічному розчині [4, 9]. Досліджувані препарати вводили щоденно за годину до введення доксорубіцину. На 21 добу експерименту за годину після внутрішньо-шлункового введення досліджуваних препаратів щури отримували рідинне навантаження – фізіологічний розчин з розрахунку 3 мл на 100 г маси тіла. Дослідних тварин поміщали в обмінні клітки для двогодинного збору сечі [2]. Маніпуляції, що причиняли тваринам біль, проводили під тіопенталовим наркозом. У плазмі крові та сечі дослідних тварин визначали вміст креатиніну, сечовини, натрію, загального білка.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою пакету програм Statistica v.6.1 (Statsoft Inc., США) [6, 10]. Гіпотезу про нормальний закон розподілу показників перевіряли за критерієм Колмогорова-Смирнова. Основні характеристики наведені у вигляді кількості спостережень (n), середньої арифметичної величини (M), стандартної помилки середньої (m), відносних показників (абс., %), рівня статистичної значущості (p). Порівняння статистичних характеристик у різних групах проводили для середніх величин за t -критерієм Стюдента. Зміни вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В умовах ДН на тлі водного навантаження спостерігали порушення видільної функції нирок щурів (табл.). У групі модельної патології розвивалась поліурія, достовірно збільшився діурез у порівнянні з контролем на 52,2 % ($p < 0,05$), розвивалась гіперазотемія, креатинін та сечовина у плазмі крові зростали на 87,0 % ($p < 0,05$) та 25,0 % ($p < 0,05$) відповідно. На 61,0 % ($p < 0,05$) знизилась швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), реабсорбція натрію – на 14,1 % ($p < 0,05$) та води – на 11,9 % ($p < 0,05$). Спостерігалась виражена протеїнурія, вміст білка в сечі перевищував вихідні показники на 170,0 % ($p < 0,05$).

ЛПК при курсовому введенні сприяв покращенню видільної функції нирок в умовах ДН. Діурез під впливом досліджуваного препарату на 13,1 % ($p < 0,05$) був нижчим за показники модельної патології. ЛПК сприяв відновленню ШКФ (106,7 %, $p < 0,05$ відносно модельної патології), реабсорбції натрію та води. ЛПК попереджував розвиток гіперазотемії, креатинін плазми крові знизився на 15,2 % ($p < 0,05$), рівень сечовини у плазмі крові – на 21,7 % ($p < 0,05$) відповідно відносно модельної патології. При введенні ЛПК екскреція креатиніну збільшувалась на 70,0 % ($p < 0,05$), екскреція сечовини знизилась на 40,0 % ($p < 0,05$) відповідно відносно модельної патології. ЛПК попереджував втрату білка із сечею.

Препарат порівняння «Канефрон Н» сприяв зниженню поліурії (діурез знижувався відносно модельної патології на 21,4 %, $p < 0,05$). Відновлювались ШКФ (у 2,1 рази перевищила значення модельної патології, $p < 0,05$), реабсорбція натрію та води. Під впливом «Канефрону Н» відмічалось зниження концентрації креатиніну у плазмі та збільшення рівня екскреції на 80,9 % ($p < 0,05$) відносно модельної патології. Рівень сечовини у плазмі знижувався на 13,0 % ($p < 0,05$), її екскреція – на 60,0 % ($p < 0,05$) відносно модельної патології. Вміст білка в сечі знижувався на 54,8 % ($p < 0,05$).

Отже, ЛПК у дозі 150 мг/кг чинить нефропротекторний ефект в умовах доксорубіцинової нефропатії у щурів, а саме сприяє нормалізації діурезу та ШКФ, відновлює реабсорбцію натрію та води. ЛПК знижує рівень креатиніну плазми, прискорює його екскрецію, знижує втрату білка із сечею. Нефропротекторна дія ЛПК за силою не поступається препарату порівняння «Канефрон Н».

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень стану видільної функції нирок щурів свідчать про те, що ліофіль-

ний порошок м'якоті кавуна виявляє захисну дію на нирки в умовах доксорубіцинової нефропатії. Вони можуть експериментально обґрунтувати доцільність застосування ліофільного порошку м'якоті кавуна як нефропротекторного засобу в клінічній практиці.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Антиейджинг: фітотерапія проти старіння: [монографія] / [Л. В. Соколова, О. І. Павх, О. М. Шаповал та ін.] За ред. доц. Л. В. Соколової. – Тернопіль: Крок, 2011. – 190 с.
2. 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.
3. Биохимия растений: [учеб. пособие] / Под ред. Л. А. Красильниковой. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2004. – 224 с.
4. Зупанець І. А. Моделювання мембранозної нефропатії у лабораторних тварин для скринінгових досліджень лікарських препаратів мембранопротекторної дії / І. А. Зупанець, С. К. Шебеко // Клінічна фармація. – 2004. – Т. 8, № 3. – С. 36-40.
5. Пиріг Л. Лікування хворих на гломерулонефрит з анефротичним синдромом / Л. Пиріг, І. Дудар, О. Таран, Р. Валецька // Ліки України. – 2004. – № 5. – С. 18-20.
6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
7. Семиглазов В. Ф. Проблема рака молочной железы на пороге XXI века: [актовая речь]. НИИ онкол. им. проф. Н. Н. Петрова. – СПб., 1997. – 16 с.
8. Сыркин А. Б. Экспериментальная химиотерапия злокачественных опухолей на современном этапе / [А. Б. Сыркин, Г. К. Герасимова, Ю. А. Барышников и др.] // Вопр. онкол. – 1995. – Т. 41, № 2. – С. 41-45.
9. Штриголь С. Ю. Методы экспериментального моделирования поражения почек для фармакологических исследований: [метод. рекоменд.] / [С. Ю. Штриголь, В. М. Лісовий, І. А. Зупанець та ін.]. – К., 2009. – 47 с.
10. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.
11. Arola O. J. Acute doxorubicin cardiotoxicity involves cardiomyocyte apoptosis / O. J. Arola, A. Saraste, K. Pulkki // Cancer Res. – 2000. – Vol. 60. – P. 1789-1792.
12. Davies K. J., Doroshov J. H. Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria. I. Anthracycline radical formation by NADH dehydrogenase // J. Biol. Chem. – 1986. – Vol. 261, № 7. – P. 3060-3067.
13. Dziegiel P. Role of exogenous melatonin in reducing the nephrotoxic effect of daunorubicin and doxorubicin in the rat // [P. Dziegiel, E. Suder, P. Surowiak et al.] / J. Pineal. Res. – 2002. – Vol. 33. – P. 95-100.
14. Hertzan-Levy Sh. Glomerular basement membrane anionic sites in adriamycin nephropathy: effect of saline loading and nitric oxide modulation // [Sh. Hertzan-Levy, R. Fish, E. Skutelsky et al.] / Nephron. – 2000. – Vol. 84, № 4. – P. 354-361.
15. Mazue G. Anthracyclines: a review of general and special toxicity studies // [G. Mazue, M. Iatropoulos, A. Imondi et al.] / Int. J. Oncol. – 1995. – Vol. 7. – P. 713-726.
16. Powis G. Free radical formation by antitumor quinones // Free Radic. Biol. Med. – 1989. – Vol. 6, № 1. – P. 63-101.
17. Raats I. C. J. Glomerular heparan sulfate alterations: mechanisms and relevance for proteinuria / I. C. J. Raats, J. Van Den Born, J. H. M. Berden // Kidney Int. – 2000. – Vol. 57. – P. 385-400.
18. Singal P. K., Deally C. M. R., Weinberg L. E. Subcellular effects of adriamycin in the heart: a concise review // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1987. – Vol. 19. – P. 817-828.
19. Xiaozhong L. Adriamycin increases podocyte permeability: evidence and molecular mechanism / L. Xiaozhong, Y. Haitao, Z. Xueguang // Chin. Med. J. – 2003. – Vol. 116, № 12. – P. 1831-1835.

УДК 616.61-02:615.322:615.453.2:635.615-092.9**Е. В. Монатко, В. Ю. Слесарчук, Е. А. Подплетня****ВЛИЯНИЕ ЛИОФИЛЬНОГО ПОРОШКА МЯКОТИ АРБУЗА НА СОСТОЯНИЕ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДОКСОРУБИЦИНОВОЙ НЕФРОПАТИИ**

Определение влияния лиофильного порошка мякоти арбуза (ЛПК) на состояние выделительной функции почек при экспериментальной доксорубициновой нефропатии (ДН) проводилось на 24 белых крысах самцах линии Wistar массой $188,8 \pm 4,4$ г. Животные были разделены на 4 группы: 1 – контрольные крысы ($n=6$); 2 – модельная патология (ДН без лечения) ($n=6$); 3 – ДН + лечение ЛПК в дозе 150 мг/кг ($n=6$); 4 – ДН + лечение препаратом «Канефрон Н» в дозе 27 мг/кг ($n=6$). На 21 сутки эксперимента животных помещали в обменные клетки для двухчасового сбора мочи. В плазме крови и моче определяли содержание креатинина, мочевины, натрия, общего белка. В условиях ДН на фоне водной нагрузки наблюдали нарушение выделительной функции почек крыс. ЛПК в дозе 150 мг/кг, как и препарат сравнения «Канефрон Н», оказывает нефропротекторный эффект в условиях ДН у крыс, а именно способствует нормализации диуреза и СКФ, восстановлению реабсорбции натрия и воды. ЛПК снижает уровень креатинина плазмы, ускоряет его выведение, снижает потерю белка с мочой.

Ключевые слова: лиофильный порошок мякоти арбуза; почки; доксорубицин; нефропатия

UDC 616.61-02:615.322:615.453.2:635.615-092.9**E. V. Monatko, V. Yu. Slesarchuk, E. A. Podpletnia****THE EFFECT OF WATERMELON PULP LYOPHILIZED POWDER ON THE EXCRETORY RENAL FUNCTION IN RATS WITH EXPERIMENTAL DOXORUBICIN-INDUCED NEPHROPATHY**

The influence of watermelon pulp lyophilized powder (WLP) on the status of excretory renal function in experimental doxorubicin-induced nephropathy (DN) was studied on 24 male Wistar albino rats (body weight 188.8 ± 4.4 g). The experimental animals were divided into 4 groups as follows: 1 – control rats ($n = 6$); 2 –untreated DN group; 3 – DN + WLP at a dose of 150 mg/kg ($n = 6$); 4 – DN + “Canephron H” at a dose of 27 mg/kg ($n = 6$). On day 21 of the experiment the animals were placed in metabolic cages for two-hour urine collection. Creatinine, urea, sodium, total protein levels were determined in blood plasma and urine. WLP as well as reference drug “Canephron H” exerted nephroprotective effect under the conditions of DN in rats, namely promotes normalization of diuresis and glomerular filtration rate, restores sodium and water reabsorption. WLP decreases content of creatinine in blood plasma, accelerates its excretion, reduces protein loss in urine.

Key words: watermelon pulp lyophilized powder; kidney; doxorubicin-induced nephropathy

Адреса для листування:

49044, м. Дніпропетровськ, вул. Дзержинського, 9.

E-mail: s.monatko@gmail.com.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ

України»

Надійшла до редакції 02.06.2014 р.

УДК 615.451.16:615.252/.254: 612.396.13:612.461.25:612.46:582.893

О. В. Товчига

Національний фармацевтичний університет

РЕНАЛЬНІ ЕФЕКТИ ПРЕПАРАТІВ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ (AEGORODIUM PODAGRARIA L.) У ЩУРІВ ІЗ ПОРУШЕННЯМИ МЕТАБОЛІЗМУ, СПРИЧИНЕНИМИ ФРУКТОЗОЮ ТА ГІДРОХЛОРОТІАЗИДОМ

Досліджено вплив екстракту (1 г/кг) та настойки (1 і 5 мл/кг) надземної частини яглиці звичайної Aegorodium podagraria L. у щурів, які отримували надлишок фруктози (10 % розчин для пиття) в поєднанні з гідрохлоротіазидом (20 мг/кг) на видільну функцію нирок в умовах водного навантаження, протеїнурію (у т. ч. при спонтанному сечовиділенні) та обмін сечової кислоти за оксонатіндукованої гіперурикемії в порівнянні з алопуринолом. Показано, що препарати яглиці не призводять до різких зсувів видільної функції нирок, сприяють підтриманню діурезу в умовах гіперурикемії, екстракт і настойка (1 мл/кг) чинять антипротеїнуричний ефект. Екстракт суттєво підвищує калійурез, у зв'язку з можливим розвитком гіперальдостеронізму необхідними є подальші дослідження за різних режимів дозування.

Ключові слова: яглиця звичайна (Aegorodium podagraria L.); екстракт; настойка; метаболічний синдром; фруктоза; гідрохлоротіазид

ВСТУП

Субстанції рослинного походження є перспективним джерелом лікарських препаратів із політропним механізмом впливу на патогенез метаболічного синдрому (МС) та інших «хвороб цивілізації». Такий механізм зумовлений їх багатокомпонентним складом. За МС та цукрового діабету II типу поряд із нормалізацією вуглеводного обміну є доцільним вплив на гіперурикемію та процеси хронічного запалення, які є патогенетично важливими чинниками зазначених станів. Крім того, бажаними для потенційних протидіабетичних засобів є органопротекторні ефекти, особливо нефро- та гепатопротекторний [7, 14]. Тому привертають увагу фітопрепарати, які поєднують зазначені види фармакологічної активності та в більшості випадків характеризуються високим ступенем безпечності.

Об'єктом наших досліджень є яглиця звичайна (Aegorodium podagraria L., ЯЗ) – багаторічна трав'яниста рослина род. Аріасеае, яка віддавна використовується як харчова, а також застосовується в народній медицині для лікування захворювань нирок, порушення обміну речовин [6].

Із надземної частини ЯЗ отримано сухий екстракт і настойку, стандартизовані за вмістом гідроксикоричних кислот, доведено їх сприятливий вплив на пуриновий обмін, виражену нефропротекторну та гепатопротекторну дію екстракту [5, 11], гіпогліке-

мічний ефект настойки [8]. Більше того, обидва препарати чинять сприятливий вплив на перебіг алоксанового діабету в мишей [10]. Ефекти екстракту певною мірою зумовлені сполуками калію, що викликає додатковий інтерес із огляду на внесок порушень мінерального складу раціону до патогенезу МС зокрема та до зростання неінфекційної захворюваності в сучасних популяціях взагалі [12]. Крім того, вираженість проявів МС посилюється за дефіциту магнію [20], на який багата сировина ЯЗ [4]. У патогенезі даного синдрому беруть участь процеси хронічного запалення, асоційовані з ЦОГ-2 [18], тим часом як у препаратів ЯЗ, особливо настойки, встановлені протизапальні властивості [11]. В умовах порушень метаболізму, подібних до МС, доведено гіпоглікемічну дію настойки та охарактеризовано взаємозв'язок впливу екстракту та настойки на обмін електролітів, сечової кислоти (СК) та вуглеводів [23], тому є доцільним більш докладне висвітлення ренальних та метаболічних ефектів препаратів ЯЗ на цій моделі.

Мета даного дослідження полягала у визначенні впливу препаратів яглиці звичайної (екстракту, настойки) в порівнянні з алопуринолом на функцію нирок та обмін сечової кислоти на моделі порушень обміну речовин, подібних до метаболічного синдрому.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експерименти проведені згідно з правилами гуманного поводження з тваринами Директиви Ради

© Товчига О. В., 2014

ЄС із питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей.

Порушення метаболізму в тварин спричиняли поєднаним введенням надлишку фруктози та гідрохлоротіазиду (ГХТЗ). Використані білі щури-самці вихідною масою близько 300 г, яких утримували у стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ. Вони були рандомізовані на 7 груп по 6 щурів:

1. Інтактний контроль (ІК);
2. Фруктоза (Ф);
3. Фруктоза + гідрохлоротіазид (Ф + ГХТЗ);
4. Фруктоза + гідрохлоротіазид + екстракт яглиці, 1 г/кг (Ф + ГХТЗ + ЕКСТР);
5. Фруктоза + гідрохлоротіазид + настойка яглиці, 1 мл/кг (Ф + ГХТЗ + Н1);
6. Фруктоза + гідрохлоротіазид + настойка яглиці, 5 мл/кг (Ф + ГХТЗ + Н5);
7. Фруктоза + гідрохлоротіазид + алопуринол, 10 мг/кг (Ф + ГХТЗ + АЛ).

Щури групи ІК отримували для пиття відстояну водогінну воду, тварини інших груп споживали 10 % розчин фруктози (АТ «Макрохім», кваліфікації «харчова»). Як зазначено у [15], доцільно використовувати саме таку концентрацію розчину. Для посилення патологічних змін тваринам вводили ГХТЗ («Гіпотіазид», CHINOIN Private Co. Ltd., Угорщина), як запропоновано [21]. Тіазидовий діуретик в умовах формування МС попереджує АГ, однак збільшує вираженість порушень обміну ліпідів вуглеводів, СК, призводить до дефіциту калію. Це може прискорити розвиток ендотеліальної дисфункції, зменшити доступність NO, що, в свою чергу, посилить інсулінорезистентність. Алопуринол в умовах даної моделі знижує урикемію та АТ, зменшує вираженість гіпертригліцеридемії, гіперглікемії, інсулінорезистентності. Протидіяти інсулінорезистентності та гіпертензії можна й шляхом усунення гіпокаліємії, спричиненої ГХТЗ [21]. Більше того, саме гіперурикемію та гіперкаліємію вважають провідними механізмами погіршення перебігу МС за впливу тіазидових діуретиків у клініці. Усунення цих факторів розглядають як перспективний шлях збільшення ефективності та безпечності тіазидів [21]. Такі закономірності привернули особливу увагу з огляду на здатність фармакологічних препаратів ЯЗ протидіяти гіперурикемії та гіпокаліємії [11].

Оскільки за даними [21] 10 мг/кг є мінімальною дозою ГХТЗ, що здатна спричинити помірну гіпокаліємію в щурів, використано дозу 20 мг/кг, діуретик вводили щоденно у вигляді суспензії, стабілізованої твіном, виготовленої *ex tempore*. Щури груп ІК та Ф одержували відповідну кількість води. Препарати ЯЗ (екстракт у вигляді водного розчину в дозі 1 г/кг або настойку, позбавлену спирту, в дозах 1 та 5 мл/кг, які виявилися ефективними у попередніх дослідках [11]) вводили внутрішньошлунково щоденно, починаючи з першої доби заміни питної води на розчин фруктози. Інтервал між введенням ГХТЗ та фарма-

кологічних препаратів ЯЗ або алопуринолу становив не менше 40 хв. Тваринам груп ІК, Ф, Ф+ГХТЗ вводили еквівалентну кількість води. Алопуринол тварини одержували в дозі 10 мг/кг, рекомендованій [19] та ефективній у попередніх дослідках [11].

На 6-8 тижні експериментів у тварин, адаптованих до умов дослідку, визначали стан видільної функції нирок (ВФН) в умовах водного діурезу (двогодинний збір сечі після введення навантаження водогінною водою у кількості 3 % від маси тіла [1]). Наступного дня відтворювали оксонат-індуковану гіперурикемію. Класичний інгібітор урикази калію оксонат (Aldrich, Німеччина), розчинений у воді для ін'єкцій, вводили доочеревиною в дозі 250 мг/кг, через 2 год – у період максимальної урикемії – відбирали проби крові з судин кінчика хвоста [19], після чого визначали екскрецію СК [11] в умовах водного діурезу, як зазначено вище. На 10 тижні дослідів також визначали екскрецію білка в умовах спонтанного сечовиділення. ГХТЗ та досліджувані засоби щури отримували за 80 та 40 хв відповідно до початку тестів.

У пробах сечі й плазми крові фотоколориметрично вимірювали концентрацію СК за реакцією з фосфорновольфрамним реактивом. Використовували стандартні набори виробництва НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна). В сечі також визначали вміст креатиніну за реакцією Яффе, білка – за реакцією із сульфосаліциловою кислотою, натрію та калію – методом фотометрії полум'я [3]. Розраховували екскрецію СК, креатиніну, білка, а також коефіцієнт Na^+/K^+ сечі [1].

Зважаючи на характер розподілу даних, обраховано медіани, 25 % та 75 % процентиля (верхні та нижні квартилі), що рекомендовано для медико-біологічних досліджень [2]. Крім того, наведені традиційно вживані середні арифметичні та їхні стандартні помилки ($M \pm m$). Центральні тенденції незалежних вибірок порівнювали за критерієм U Манна-Уїтні. Зв'язок між окремими показниками оцінювали за коефіцієнтом кореляції Спірмена r .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з табл. 1, на тлі надлишку фруктози (у групі Ф) спостерігається лише тенденція до зростання салурезу. Здатність нирок до виведення водного навантаження збережена, на відміну від здатності до концентрування сечі – значні порушення процесів реабсорбції спостерігали в умовах спонтанного сечовиділення, що було розглянуто в статті [23]. ГХТЗ за тривалого застосування не чинив суттєвого салуретичного ефекту (табл. 1), що відповідає сучасним поглядам щодо відсутності значущих зсувів об'єму позаклітинної рідини за курсового застосування тіазидових діуретиків [16]. В умовах водного навантаження на відміну від спонтанного діурезу в інтактних тварин не спостерігалася негативна кореляційна залежність між діурезом та вмістом креатиніну в

Таблиця 1

**ВПЛИВ КУРСОВОГО ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТІВ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ ТА АЛОПУРИНОЛУ
НА ВИДІЛЬНУ ФУНКЦІЮ НИРОК В УМОВАХ ВОДНОГО ДІУРЕЗУ В ЩУРІВ НА ТЛІ ФРУКТОЗИ
ТА ГІДРОХЛОРОТІАЗИДУ, $M \pm m$; Q_{50} (Q_{25} - Q_{75}); $n=6-12$**

Показники	Інтактні тварини	Фруктоза	Фруктоза + гіпотіазид	Фруктоза + гіпотіазид + екстракт, 1 г/кг	Фруктоза + гіпотіазид + настоянка, 1 мл/кг	Фруктоза + гіпотіазид + настоянка, 5 мл/кг	Фруктоза + гіпотіазид + алопуринол, 10 мг/кг
Діурез за умов водн. навантаження, мл/100 г за 2 год	2,46 ± 0,11 2,42 (2,27-2,55)	2,48 ± 0,12 2,34 (2,25-2,83)	2,53 ± 0,31 2,86 (1,81-3,22)	1,69 ± 0,16**** 1,72 (1,43-1,98)	2,14 ± 0,14* 2,10 (1,89-2,49)	2,49 ± 0,19*** 2,59 (2,03-2,70)	2,27 ± 0,25 2,09 (2,72-2,95)
Екскреція креатиніну, мкм/100 г за 2 год	4,06 ± 0,44 3,89 (3,45-4,26)	4,13 ± 0,48 3,61 (3,50-4,02)	3,89 ± 0,33 4,17 (3,78-4,34)	3,75 ± 0,28 3,87 (3,16-4,31)	3,72 ± 0,23 3,92 (3,26-4,10)	4,00 ± 0,35 4,32 (3,20-4,64)	4,39 ± 0,31 4,23 (3,68-4,66)
Екскреція Na ⁺ , мкм/100 г за 2 год	13,8 ± 1,75 12,9 (10,0-17,7)	28,8 ± 8,86 15,0 (11,9-27,5)	26,7 ± 9,44 19,2 (13,5-25,5)	20,2 ± 7,70 11,0 (8,51-20,0)	27,7 ± 10,2 16,4 (14,0-25,8)	21,4 ± 4,47 19,7 (12,9-24,8)	40,6 ± 11,0 28,5 (9,72-73,3)
Екскреція K ⁺ , мкм/100 г за 2 год	34,1 ± 7,54 32,1 (22,4-34,6)	44,3 ± 4,66 44,0 (36,0-52,5)	51,5 ± 10,5 43,6 (30,0-67,8)	126 ± 22,3***** 102 (79,6-174)	64,4 ± 6,55*** 64,0 (56,3-68,7)	80,6 ± 5,33***** 82,1 (75,5-86,8)	51,1 ± 9,51*** 50,0 (31,0-64,9)
Коефіцієнт Na ⁺ /K ⁺ сечі	0,520 ± 0,124 0,472 (0,261-0,733)	0,707 ± 0,202 0,370 (0,278-1,182)	0,496 ± 0,110 0,386 (0,298-0,541)	0,193 ± 0,078*** 0,097 (0,060-0,194)	0,423 ± 0,151* 0,289 (0,233-0,347)	0,271 ± 0,053* 0,263 (0,169-0,333)	0,968 ± 0,263*** 0,664 (0,293-1,682)

Примітка. Достовірні відмінності з показниками інтактних тварин – * (p < 0,05); ** (p < 0,02); *** (p < 0,005); з показниками тварин, що одержували фруктозу – # (p < 0,05); ## (p < 0,02); ### (p < 0,005); з показниками тварин, що одержували фруктозу та гідрохлортиазид – ^ (p < 0,05); ^^ (p < 0,01); з показниками тварин, що одержували екстракт – & (p < 0,05); && (p < 0,02); &&& (p < 0,01); &&&& (p < 0,005); з показниками тварин, що одержували настоянку в дозі 1 мл/кг – \$ (p < 0,02); з показниками тварин, що одержували настоянку в дозі 5 мл/кг – ¶ (p < 0,05); n – кількість тварин у групі.

сечі, така залежність з'являлася на тлі ГХТЗ та ставала достовірною в групах Ф + ГХТЗ + Н1 та Ф + ГХТЗ + АЛ. Креатинін плазми крові на 10 тижні дослідів не мав суттєвих міжгрупових відмінностей (середнє значення в усіх групах не перевищувало 51 мкм/л) [23].

Екстракт ЯЗ на відміну від настоянки та алопуринолу зменшив діурез (статистично значуще порівняно з групами ІК та Ф), спричинив багаторазове високодостовірне зростання калійурезу з відповідним зниженням коефіцієнту Na⁺/K⁺ сечі. Останнє розглядають як ознаку посилення мінералокортикоїдного контролю дистальних каналів [17]. Залучення альдостерону до реалізації цих ефектів вельми вірогідне, зважаючи на високий вміст калію в екстракті [4] та щоденне одноразове введення високої дози цього фітопрепарату, і повною мірою відповідає результатам дослідів в умовах добового діурезу [23]. У цій публікації ми докладно охарактеризували взаємозв'язок між змінами електролітного та вуглеводного обміну на тлі вірогідного альдостеронізму, що посилює спричинену ГХТЗ гіпокаліємію та зменшує вираженість корисних ефектів екстракту. Слабша калійуретична дія також виявлялася в настоянці ЯЗ, особливо у вищій дозі. Це також відповідає даним, отриманим за спонтанного діурезу [23]. Інші показники ВФН настоянка ЯЗ не змінювала (табл. 1). Алопуринол виявляв тенденцію до збільшення натрійурезу (за значних міжіндивідуальних розбіжностей), за рахунок чого зростав коефіцієнт Na⁺/K⁺ сечі на відміну від спонтанного сечовиділення, коли анало-

гічні зміни коефіцієнта були переважно зумовлені зменшенням калійурезу [23].

На відміну від даних літератури [21] за спонтанного діурезу не спостерігали розвитку протеїнурії за впливу фруктози та ГХТЗ (табл. 2). Оскільки вміст білка в добовій сечі тварин усіх груп зменшувався відповідно до зростання діурезу [23], екскреція білка як за абсолютним значенням, так і в перерахунку на 1 мл клубочкового фільтрату залишалася незмінною, збережений від'ємний кореляційний зв'язок між діурезом та вмістом білка в сечі (табл. 4). Екскреція білка, стандартизована за екскрецією креатиніну, навіть зменшувалася на тлі фруктози, оскільки екскреція креатиніну значно зростала порівняно з показником інтактних щурів [23]. Проте за водного навантаження ГХТЗ спричинив достовірне збільшення як концентрації білка в сечі, так і його екскреції (табл. 2). У групі Ф з'являвся нефізіологічний додатний кореляційний зв'язок між діурезом та вмістом білка в сечі (табл. 4), що може бути предиктором патологічних змін. Екстракт ЯЗ, настоянка ЯЗ в дозі 1 мл/кг та алопуринол протидіяли зростанню концентрації білка в сечі та його екскреції (табл. 2). В умовах спонтанного діурезу на тлі екстракту яглиці вміст білка в сечі мінімальний серед усіх груп, відповідно найнижчі стандартизовані показники його екскреції. Гіпокаліємія на тлі ГХТЗ розглядається як провідний чинник ураження нирок [21], однак на тлі екстракту зменшення вмісту калію в крові не поєднується із зменшенням кліренсу креатиніну, зростан-

Таблиця 2

ВПЛИВ КУРСОВОГО ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТІВ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ ТА АЛОПУРИНОЛУ НА ЕКСКРЕЦІЮ БІЛКА З СЕЧЕЮ В ЩУРІВ НА ТЛІ ФРУКТОЗИ ТА ГІДРОХЛОРОТІАЗИДУ, $M \pm m$; Q_{50} (Q_{25} - Q_{75}); $n=6$

Показники	Інтактні тварини	Фруктоза	Фруктоза + гіпотіазид	Фруктоза + гіпотіазид + екстракт, 1 г/кг	Фруктоза + гіпотіазид + настоянка, 1 мл/кг	Фруктоза + гіпотіазид + настоянка, 5 мл/кг	Фруктоза + гіпотіазид + алопуринол, 10 мг/кг
Водний діурез							
Білок сечі, г/л	0,37 ± 0,07 0,34 (0,23-0,55)	0,24 ± 0,03 0,25 (0,17-0,25)	0,44 ± 0,03 ^{####} 0,41 (0,40-0,48)	0,32 ± 0,04 [^] 0,31 (0,24-0,40)	0,25 ± 0,04 ^{####} 0,22 (0,17-0,33)	0,40 ± 0,08 ^{##} 0,31 (0,28-0,38)	0,35 ± 0,06 [^] 0,29 (0,24-0,39)
Екскреція білка, мг/1 мкМ креатиніну за 2 год	0,88 ± 0,16 0,86 (0,48-1,26)	0,59 ± 0,08 0,64 (0,37-0,75)	1,08 ± 0,19 [#] 1,04 (0,66-1,38)	0,52 ± 0,06 [^] 0,54 (0,45-0,65)	0,52 ± 0,06 [^] 0,50 (0,40-0,62)	0,94 ± 0,13 ^{####&&} 0,84 (0,70-1,15)	0,72 ± 0,08 [†] 0,63 (0,59-0,77)
Екскреція білка, мг/100 г за 2 год на 100 г	0,22 ± 0,04 0,22 (0,14-0,33)	0,14 ± 0,01 0,13 (0,11-0,18)	0,29 ± 0,05 ^{##} 0,28 (0,18-0,39)	0,16 ± 0,02 [^] 0,15 (0,13-0,19)	0,14 ± 0,01 ^{^^} 0,17 (0,11-0,17)	0,23 ± 0,03 ^{####&} 0,22 (0,17-0,25)	0,17 ± 0,03 [^] 0,14 (0,13-0,17)
Спонтанне сечовиділення							
Білок сечі, г/л	2,44 ± 0,29 2,60 (2,36-2,70)	1,00 ± 0,21 ^{****} 0,81 (0,71-1,14)	0,82 ± 0,10 ^{****} 0,90 (0,68-0,98)	0,60 ± 0,12 ^{****} 0,66 (0,40-0,82)	0,86 ± 0,22 ^{****} 0,95 (0,45-1,11)	0,88 ± 0,05 ^{****&} 0,89 (0,87-0,98)	0,84 ± 0,24 ^{***} 0,74 (0,40-1,24)
Екскреція білка, мг/100 г за добу	7,75 ± 1,34 6,94 (6,27-9,00)	6,69 ± 0,68 7,07 (6,71-7,63)	6,65 ± 1,23 5,78 (4,67-8,79)	6,22 ± 1,09 6,42 (4,11-8,02)	6,24 ± 1,24 6,04 (4,16-6,2)	6,26 ± 0,82 5,45 (4,71-7,72)	6,02 ± 1,35 6,00 (5,20-7,30)
Екскреція білка, мг/1 мкМ креатиніну	0,314 ± 0,056 0,298 (0,242-0,419)	0,207 ± 0,025 [*] 0,214 (0,195-0,218)	0,197 ± 0,031 0,201 (0,139-0,262)	0,162 ± 0,030 [*] 0,150 (0,103-0,223)	0,188 ± 0,032 [*] 0,192 (0,119-0,242)	0,197 ± 0,013 0,190 (0,171-0,217)	0,198 ± 0,048 0,180 (0,136-0,279)
Екскреція білка, мкг/1 мл клубочкового фільтрату на добу	10,6 ± 1,58 9,92 (9,12-12,1)	10,6 ± 1,96 9,98 (7,00-13,6)	8,79 ± 1,70 10,6 (4,79-11,2)	7,79 ± 2,44 7,40 (3,19-9,80)	8,64 ± 1,67 7,91 (6,00-10,1)	8,76 ± 1,88 8,93 (5,87-10,4)	10,2 ± 3,47 15,4 (2,81-15,5)

Примітка. Достовірні відмінності з показниками інтактних тварин – * (p < 0,05); *** (p < 0,01); **** (p < 0,005); з показниками тварин, що одержували фруктозу – # (p < 0,05); ## (p < 0,02); ### (p < 0,005); з показниками тварин, що одержували фруктозу та гідрохлоротіазид – ^ (p < 0,05); ^^ (p < 0,01); ^^ (p < 0,005); з показниками тварин, що одержували екстракт – & (p < 0,05); && (p < 0,01); з показниками тварин, що одержували настоянку в дозі 1 мл/кг – \$\$\$ (p < 0,02); з показниками тварин, що одержували настоянку в дозі 5 мл/кг – ¶ (p < 0,05); n – кількість тварин у групі.

Таблиця 3

ВПЛИВ КУРСОВОГО ВВЕДЕННЯ ПРЕПАРАТІВ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ ТА АЛОПУРИНОЛУ НА ПОКАЗНИКИ ПУРИНОВОГО ОБМІНУ ТА ФУНКЦІЇ НИРОК В ЩУРІВ НА ТЛІ ФРУКТОЗИ ТА ГІДРОХЛОРОТІАЗИДУ, $M \pm m$; Q_{50} (Q_{25} - Q_{75}); $n=6-12$

	Показники	Інтактні тварини	Фруктоза	Фруктоза + гіпотіазид	Фруктоза + гіпотіазид + екстракт, 1 г/кг	Фруктоза + гіпотіазид + настоянка, 1 мл/кг	Фруктоза + гіпотіазид + настоянка, 5 мл/кг	Фруктоза + гіпотіазид + алопуринол, 10 мг/кг
Вихідний стан	Екскреція сечової кислоти, мкМ/100 г за 2 год	0,89 ± 0,09 0,85 (0,75-1,03)	0,77 ± 0,05 0,81 (0,65-0,89)	0,79 ± 0,12 0,79 (0,44-1,09)	0,66 ± 0,07 0,60 (0,57-0,77)	0,73 ± 0,06 0,75 (0,60-0,85)	0,95 ± 0,08 ^{####&} 0,92 (0,84-0,98)	0,50 ± 0,06 ^{#####&¶¶¶} 0,50 (0,38-0,67)
	Екскреція сечової кислоти, мкМ/1 мкМ креатиніну за 2 год на 100 г	0,22 ± 0,02 0,21 (0,19-0,25)	0,20 ± 0,02 0,22 (0,16-0,24)	0,20 ± 0,02 0,20 (0,18-0,25)	0,18 ± 0,02 0,16 (0,15-0,21)	0,20 ± 0,01 0,21 (0,18-0,21)	0,25 ± 0,02 ^{&§} 0,23 (0,21-0,24)	0,12 ± 0,02 ^{#####&^&§§§§¶¶¶¶} 0,12 (0,08-0,15)
Оксонат-індукована гіперурикемія	Діурез в умовах оксонатного тесту, мл/100 г за 2 год	2,72 ± 0,16 2,77 (2,60-3,00)	2,10 ± 0,14 [*] 1,94 (1,88-2,25)	2,20 ± 0,08 [*] 2,26 (2,01-2,30)	2,45 ± 0,17 2,47 (2,25-2,60)	2,31 ± 0,25 2,16 (2,01-2,69)	2,10 ± 0,30 2,21 (1,51-2,63)	2,30 ± 0,17 2,45 (2,05-2,58)
	Екскреція сечової кислоти, мкМ/100 г за 2 год	10,5 ± 1,04 9,79 (8,79-11,9)	7,86 ± 1,21 [*] 7,58 (6,00-9,90)	9,96 ± 1,23 11,4 (6,09-12,3)	10,0 ± 0,72 10,1 (9,47-10,8)	9,65 ± 0,69 9,67 (8,98-10,7)	9,70 ± 0,95 8,89 (7,75-10,6)	7,04 ± 0,63 ^{*&&§§¶} 6,38 (6,18-7,94)
	Сечова кислота плазми крові, мМ/л	0,141 ± 0,003 0,140 (0,137-0,147)	0,136 ± 0,030 0,101 (0,090-0,153)	0,142 ± 0,010 0,140 (0,126-0,156)	0,171 ± 0,032 0,149 (0,129-0,193)	0,148 ± 0,011 0,150 (0,139-0,176)	0,162 ± 0,031 0,150 (0,116-0,217)	0,074 ± 0,015 ^{*^&&§§&§§§¶} 0,064 (0,048-0,085)

Примітка. Достовірні відмінності з показниками інтактних тварин – * (p < 0,05); **** (p < 0,005); з показниками тварин, що одержували фруктозу – # (p < 0,05); ## (p < 0,01); з показниками тварин, що одержували фруктозу та гідрохлоротіазид – ^ (p < 0,05); ^^ (p < 0,01); з показниками тварин, що одержували екстракт – & (p < 0,05); && (p < 0,02); &&& (p < 0,01); з показниками тварин, що одержували настоянку в дозі 1 мл/кг – \$ (p < 0,05); \$\$ (p < 0,02); \$\$\$ (p < 0,01); \$\$\$\$ (p < 0,005); з показниками тварин, що одержували настоянку в дозі 5 мл/кг – ¶ (p < 0,05); ¶¶ (p < 0,01); ¶¶¶ (p < 0,005); n – кількість тварин у групі.

Таблиця 4

**КОЕФІЦІЄНТИ КОРЕЛЯЦІЇ СПІРМЕНА Р МІЖ ОКРЕМИМИ ПОКАЗНИКАМИ СТАНУ ВИДІЛЬНОЇ
ФУНКЦІЇ НИРОК ЩУРІВ, ЯКІ ОДЕРЖУВАЛИ ПРЕПАРАТИ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ ТА АЛОПУРИНОЛ
НА ТЛІ ФРУКТОЗИ ТА ГІДРОХЛОРОТІАЗИДУ**

Показники	Інтактні тварини	Фруктоза	Фруктоза + гіпотіазид	Фруктоза + гіпотіазид + екстракт, 1 г/кг	Фруктоза + гіпотіазид + настоянка, 1 мл/кг	Фруктоза + гіпотіазид + настоянка, 5 мл/кг	Фруктоза + гіпотіазид + алопуринол, 10 мг/кг
Діурез – вміст креатиніну в сечі (вихідний стан)	+0,29 NS	-0,13 NS	-0,62 NS	-0,64 NS	-0,89 p < 0,01	-0,19 NS	-0,95 p < 0,001
Діурез – вміст білка в сечі (водний діурез)	-0,31 NS	+0,63 p = 0,05	+0,37 NS	-0,29 NS	-0,56 NS	-0,40 NS	-0,90 p < 0,001
Діурез – білок сечі (спонтанне сечовиділення)	-0,50 NS	-0,66 NS	-0,56 NS	-0,30 NS	-0,83 p < 0,05	-0,67 NS	-0,20 NS
ШКФ – екскреція білка (спонтанне сечовиділення)	+0,70 NS	-0,54 NS	+0,70 NS	-0,90 (p < 0,05)	+0,20 NS	+0,38 NS	-0,10 NS
Діурез – вміст сечової кислоти в сечі (вихідний стан)	+0,31 NS	-0,22 NS	-0,67 p < 0,05	-0,12 NS	-0,71 p < 0,05	-0,45 NS	-0,57 p < 0,05
Діурез – вміст сечової кислоти в сечі (гіперурикемія)	-0,43 NS	-0,29 NS	-0,19 NS	-0,60 NS	-0,83 p < 0,01	-0,74 p < 0,02	-0,55 NS
Вихідна екскреція сечової кислоти – сечова кислота плазми крові	-0,30 NS	+0,77 p < 0,05	-0,14 NS	-0,60 NS	+0,03 NS	+0,75 p < 0,05	+0,26 NS
Екскреція сечової кислоти на тлі гіперурикемії – сечова кислота плазми крові	-0,80 p < 0,05	+0,82 p < 0,01	+0,60 NS	+0,60 NS	+0,35 NS	+0,57 NS	+0,77 p < 0,05

Примітка. NS – p > 0.05.

ням азотемії [23] і, навпаки, супроводжується антипротеїнуричним ефектом. Це відповідає потужним нефропротекторним властивостям та антипротеїнуричному ефекту цього препарату (пов'язаному не лише з усуненням поліурії, але і з істинним впливом на вміст білка в сечі), доведеному на моделях патології нирок [11]. Екстракт та настоянка також зменшували протеїнурію в умовах алоксанового діабету [9].

Щодо обміну СК, то ані фруктоза, ані ГХТЗ достовірно не змінювали її вихідну екскрецію (табл. 3). На тлі екстракту спостерігали тенденцію до її зменшення, у т. ч. після стандартизації показника за екскрецією креатиніну, причому екстракт усував від'ємний кореляційний зв'язок між діурезом та вмістом СК в сечі, який з'являвся за впливу ГХТЗ і не є притаманним інтактним тваринам в умовах водного діурезу. За введення настоянки відбувалося дозозалежне зростання виведення СК нирками (достовірні відмінності з групами Ф, Ф + ГХТЗ + ЕКСТР та Ф + ГХТЗ + Н1). Це відповідає даним про наявність урикозуричної дії в настоянки ЯЗ [5, 11].

На початок виснаження функціональних резервів нирок під впливом фруктози вказувало зменшення діурезу та екскреції СК в умовах гіперурикемії (табл. 3, p < 0,05 порівняно з групою ІК). На тлі ГХТЗ також зареєстровано достовірне зменшення об'єму сечовиділення (але не екскреції СК). За введення усіх досліджуваних препаратів діурез вірогідно не відрізнявся від показника групи ІК, на екскрецію СК вони не впливали, хоча й посилювали від'ємний кореляційний зв'язок між діурезом та вмістом СК в сечі. Фруктоза як per se, так і в комбінації з ГХТЗ не змі-

нювала вираженість гіперурикемічної дії інгібітора урикази. Проте на тлі фруктози від'ємний кореляційний зв'язок між екскрецією СК (в умовах оксонатного тесту, але не у вихідному стані) та урикемією, наявний в групі ІК (який розглядають як ознаку залучення ниркового механізму до регуляції вмісту СК у крові [5]), змінювався на додатний. Аналогічні зміни були наявні в групі Ф + ГХТЗ + АЛЛ, що узгоджується з переважним внеском екстрауренальних механізмів (а саме пригнічення синтезу СК) у реалізації дії алопуринолу. У групі Ф + ГХТЗ + Н5, як і в групі Ф, урикемія додатно корелювала з вихідним рівнем екскреції СК. Препарати ЯЗ не зменшували рівень СК в умовах оксонатного тесту, хоча на 10 тижні дослідів екстракт чинив гіпоурикемічну дію (за базальним вмістом СК в крові [23]). Алопуринол очікувано й виразно зменшував вміст СК в крові та її екскрецію (як вихідну, так і на тлі гіперурикемії, табл. 3).

Слід зазначити, що вираженість гіперурикемічної дії оксонату калію в інтактних тварин була дворазово меншою порівняно з попередніми дослідями [11]. Поряд із цим можна відмітити відсутність зростання азотемії, глікемії [23] та протеїнурії за спонтанного діурезу на тлі фруктози та ГХТЗ (що не відповідає результатам [21]). Такі явища можна асоціювати з особливостями сольового режиму: протягом тривалого часу тварини знаходилися на стандартизованому раціоні, тимчасом як дієта з підвищеним вмістом натрію сприяє розвитку патологічних процесів та наближає модель до реальної клінічної ситуації. Відомо, що негативний вплив фруктози є менш вираженим за споживання раціону із нормальним (1:3)

співвідношенням натрію та калію (на відміну від високонатрієвої дієти) [13] або за безхлоридної дієти [22]. Такі особливості моделі поряд із специфікою режиму введення екстракту (одноразове на добу введення значної кількості калію, що міститься в розчині екстракту, не є вельми сприятливим для виявлення захисного впливу сполук калію [12, 21]) й могли спричинити відсутність яскравих патологічних змін у групах Ф та Ф + ГХТЗ, на тлі чого виявити захисну дію. Це зумовлює доцільність подальших поглиблених досліджень метаболічних ефектів препаратів яглиці звичайної.

ВИСНОВКИ

На тлі надлишку фруктози та гідрохлортіазиду частково підтверджені сприятливі метаболічні ефекти препаратів яглиці звичайної. Вони сприяють підтриманню видільної функції нирок в умовах гіперурикемії, не порушуючи її в умовах нормоурикемії, екстракт та настойка в дозі 1 мл/кг чинять антипротейнуричний ефект. З огляду на високий вміст калію в екстракті з відповідним підвищенням калійурезу та збуренням гомеостазу необхідні подальші дослідження режимів дозування цього фітопрепарату.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- 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.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: «Практика», 1998. – 459 с.
- Камышников В. С. Справочник по клиническо-биохимической лабораторной диагностике: в 2-х т. Т. 1. – Мн: Беларусь, 2002. – 495 с. Т. 2. – 2002. – 463 с.
- Койро О. О. Вивчення мінерального складу листя та екстракту яглиці звичайної / О. О. Койро, С. І. Степанова, С. Ю. Штриголь // Мед. хімія. – 2009. – № 2. – С. 116-119.
- Койро О. О. Роль біологічно активних речовин яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) у нефропротекторній, гепатопротекторній та гіпоурикемічній дії: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Х., 2014. – 20 с.
- Лікарські рослини: [енциклопед. довід.] / Відп. ред. А. М. Гродзинський. – К.: Голов. ред. УРЕ, 1990. – С. 487.
- Метаболический синдром / Ред. чл.-кор. РАМН Г. Е. Ройтберг. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.
- Пат. № 104448 на винахід, а 2011 09246, МПК А 61 К 36/23 (2006.01), А 61 К 135/00 (2006.01), А 61 Р 3/10 (2006.01) / Застосування 20 % настойки яглиці звичайної на 70 % спирті етиловому як засобу з гіпоглікемічною дією / О. В. Товчига, С. Ю. Штриголь, С. І. Степанова. – Заявл.: 25.07.2011. Опубл.: 10.02.2014. – Бюл. № 3. – 4 с.
- Товчига О. В. Влияние препаратов сняты обыкновенной (*Aegopodium podagraria* L.) на функциональное состояние почек у мышей с аллоксановым сахарным диабетом / О. В. Товчига, С. Ю. Штриголь // Физиология и патология почек и водно-солевого обмена: [матер. междунар. науч. конф., посв. 100-летию со дня рождения проф. Н. Н. Прониной], Владикавказ, 19-20 декабря 2012 г. – Владикавказ: ИПК «Литера», 2012. – С. 197-202.
- Товчига О. В. Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) на метаболічні процеси в мишей із алоксановим цукровим діабетом / О. В. Товчига // Фармакол. та лік. токсикол. – 2012. – № 5. – С. 73-78.
- Товчига О. В. Дослідження сечогінної, нефропротекторної, гіпоурикемічної дії яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) як основа для створення лікарських засобів: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Х., 2009. – 21 с.
- Штриголь С. Ю. Модуляция фармакологических эффектов при различных солевых режимах / С. Ю. Штриголь. – Х.: Ависта-ВЛТ, 2007. – 360 с.
- Bezerra R. M. A high fructose diet induces insulin resistance but not blood pressure changes in normotensive rats / [R. M. Bezerra, M. Ueno, M. S. Silva et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2001. – Vol. 34, № 9. – P. 1155-1160.
- Chaudhary K. Uric acid – key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome / K. Chaudhary, K. Malhotra, J. Sowers, A. Aroor // Cardiorenal Med. – 2013. – Vol. 3, № 3. – P. 208-220.
- Dai S. Fructose-induced hypertension in rats is concentration- and duration dependent / S. Dai, J. H. McNeill // J. Pharmacol. Toxicol. Methods. – 1995. – Vol. 33, № 2. – P. 101-107.
- Ellison D. H. Thiazide effects and adverse effects. Insights from molecular genetics / D. H. Ellison, J. Lofing // Hypertension. – 2009. – Vol. 54. – P. 196-202.
- Lee Y. S. Grapefruit juice and its flavonoids inhibit 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase / Y. S. Lee, B. J. Lorenzo, T. Koufis, M. M. Reidenberg // Clin. Pharmacol. Ther. – 1996. – Vol. 59, № 1. – P. 62-71.
- Liu T. T. Importance of cyclooxygenase 2-mediated low-grade inflammation in the development of fructose-induced insulin resistance in rats / [T. T. Liu, K. C. Shih, C. C. Kao et al.] // Chin. J. Physiol. – 2009. – Vol. 52, № 2. – P. 65-71.
- Nguyen M. T. Hypouricemic effects of acacetin and 4, 5-O-dicaffeoylquinic acid methyl ester on serum uric acid levels in potassium oxonate-pretreated rats / [M. T. Nguyen, S. Awale, Y. Tezuka et al.] // Biol. Pharm. Bull. – 2005. – Vol. 28. – P. 2231-2234.
- Rayssiguier Y. High fructose consumption combined with low dietary magnesium intake may increase the incidence of the metabolic syndrome by in-

- ducing inflammation / [Y. Rayssiguier, E. Gueux, W. Nowacki et al.] // *Magnes. Res.* – 2006. – Vol. 19, № 4. – P. 237-243.
21. Reungjui S. Thiazide diuretics exacerbate fructose-induced metabolic syndrome / S. Reungjui, C. A. Roncal, W. Mu et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – Vol. 18, № 10. – P. 2724-2731.
22. Singh A. K. Fructose induced hypertension: essential role of chloride and fructose absorbing transporters PAT1 and Glut / [A. K. Singh, H. Amlal, P. J. Haas et al.] // *Kidney Int.* – 2008. – Vol. 74, № 4. – P. 438-447.
23. Tovchiga O. Effects of Aegopodium podagraria preparations on the metabolic disorders induced in rats by excess fructose combined with hydrochlorothiazide: the relationship between influence on electrolyte and carbohydrate metabolism / O. Tovchiga // *Int. J. Biochem. Res. Rev.* – 2014. – Vol. 4, № 4. – P. 80-98.

УДК 615.451.16:615.252/.254: 612.396.13:612.461.25:612.46:582.893

О. В. Товчига

РЕНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТОВ СНЫТИ ОБЫКНОВЕННОЙ (AEGOPODIUM PODAGRARIA L.)

У КРЫС С НАРУШЕНИЯМИ МЕТАБОЛИЗМА, ВЫЗВАННЫМИ ФРУКТОЗОЙ И ГИДРОХЛОРТИАЗИДОМ

Изучено влияние экстракта (1 г/кг) и настойки (1 и 5 мл/кг) надземной части сныти обыкновенной *Aegopodium podagraria* L. у крыс, получающих избыток фруктозы (10 % раствор для питья) в сочетании с гидрохлортиазидом (20 мг/кг), на выделительную функцию почек в условиях водной нагрузки, протеинурию (в т. ч. при спонтанном мочеотделении) и обмен мочевой кислоты при оксонатиндуцированной гиперурикемии в сравнении с аллопуринолом. Показано, что препараты сныти не приводят к резким сдвигам выделительной функции почек, способствуют поддержанию диуреза в условиях гиперурикемии, экстракт и настойка (1 мл/кг) оказывают антипротеинурический эффект. Экстракт существенно повышает калийурез, в связи с возможным развитием гиперальдостеронизма необходимы дальнейшие исследования при различных режимах дозирования.

Ключевые слова: сныть обыкновенная (*Aegopodium podagraria* L.); экстракт; настойка; метаболический синдром; фруктоза; гидрохлортиазид

UDC 615.451.16:615.252/.254: 612.396.13:612.461.25:612.46:582.893

O. V. Tovchiga

RENAL EFFECTS OF GOUTWEED (AEGOPODIUM PODAGRARIA L.) PREPARATIONS IN RATS WITH THE METABOLIC DISORDERS INDUCED BY FRUCTOSE AND HYDROCHLOROTHIAZIDE

The influence of goutweed (*Aegopodium podagraria* L.) aerial part extract (1 g/kg) and tincture (1 and 5 ml/kg) were estimated in rats receiving excess fructose (10 % drinking solution) combined with hydrochlorothiazide (20 mg/kg), with the determination of excretory renal function parameters in water-loading test, proteinuria (also in spontaneous diuresis) as well as uric acid exchange indices in oxonate-induced hyperuricemia in comparison with allopurinol. It has been shown that goutweed preparations do not cause abrupt disturbances of the excretory renal function, contribute to diuresis maintenance under the conditions of hyperuricemia, the extract and the tincture (1 ml/kg) exert anti-proteinuric effect. As the extract significantly enhances kaliuresis, in connection with the possible hyperaldosteronism development further study of its dosage regimens is required.

Key words: goutweed (*Aegopodium podagraria* L.); extract; tincture; metabolic syndrome; fructose; hydrochlorothiazide

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

E-mail: olga_234@mail.ru.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 12.06.2014 р.

ЗМІСТ / СОДЕРЖАНИЕ/ CONTENTS**ВПЛИВ ІРБЕСАРТАНУ ТА АНГІОЛІНУ НА ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ЛІПІДІВ НИРОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЩУРІВ**

О. О. Нагорна, І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, І. Ф. Беленічев,
Т. С. Брюзгіна4

Влияние ирбесартана и ангиолина на жирнокислотный состав липидов
почек при экспериментальной артериальной гипертензии у крыс /
А. А. Нагорная, И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, И. Ф. Беленичев,
Т. С. Брюзгина

Irbesartan and angiotensin combination's influence on fatty acid composition
of lipids in kidneys under the conditions of experimental induced arterial
hypertension in rats / A. A. Nagorna, I. S. Chekman, N. A. Gorchakova,
I. F. Belenichev, T. S. Bryuzgina

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ БУФЕРНИХ ЗАСОБІВ У ЛІКУВАННІ СЕЧОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ

Т. І. Єрмоленко7

Особенности применения буферных средств в лечении мочекаменной
болезни / Т. И. Ермоленко

The peculiarities of the buffer means application in the treatment
of urolithiasis / T. I. Yermolenko

КОМПЛЕКСНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДИУРЕТИКОВ И ИСКУССТВЕННОЙ СИЛЫ ТЯЖЕСТИ КАК НОВЫЙ МЕТОД СТИМУЛЯЦИИ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Е. Н. Зайцева12

Комплексне застосування діуретиків та штучної сили тяжіння як новий
метод стимуляції екскреторної функції нирок / О. М. Зайцева

Complex use of diuretics and artificial gravity as a new method of stimulation
of excretory function of the kidneys / E. N. Zaitseva

ЗВ'ЯЗОК НЕФРОПРОТЕКТОРНИХ ТА ПЛЕЙОТРОПНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СТАТИНІВ ПРИ ІШЕМІЧНО-РЕПЕРFUЗИВНІЙ ГОСТРІЙ НИРКОВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

В. Г. Зеленюк16

Связь нефропротекторных и плеiotропных свойств статинов
при ишемично-реперфузионной острой почечной недостаточности /
В. Г. Зеленюк

Interconnection of renoprotective and pleiotropic properties of statins under
ischemia-reperfusion acute renal failure / V. G. Zeleniuk

ЛЕЧЕНИЕ ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

В. В. Лапшин, В. Б. Давиденко, А. О. Сыровая21

Лікування пієлонефриту у дітей / В. В. Лапшин, В. Б. Давиденко,
А. О. СироваPyelonephritis treatment in children / V. V. Lapshin, V. B. Davidenko,
A. O. Syrova**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ФИТОПРЕПАРАТОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

Е. В. Литвинова27

Аналіз ефективності і фармакоєкономічні аспекти застосування
вітчизняних фітопрепаратів у профілактиці та лікуванні
сечокам'яної хвороби / О. В. ЛітвіноваEffectiveness' analysis and pharmacoeconomic aspects of domestic
phytopreparations administration in the prevention and treatment
of urolithiasis / E. V. Litvinova**ПРОГНОЗОВАНИЕ РЕЦИДИВУ КАМЕНЕУТВОРЕНИЯ УСЛОЖНЕННОГО ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ПІЕЛОНЕФРИТУ**

С. Н. Шамраев, О. Г. Кривобок, С. О. Сохин, А. В. Ковач, А. І. Сагалевич33

Прогнозирование рецидива камнеобразования при осложненном
течении хронического пиелонефрита / С. Н. Шамраев, А. Г. Кривобок,
С. А. Сохин, А. В. Ковач, А. И. СагалевичPrediction of the stone recurrence rate in complicated chronic
pyelonephritis / S. N. Shamraev, A. G. Krivobok, S. A. Sohin, A. V. Kovach,
A. I. Sagalevich**ВПЛИВ ОРГАНОСПЕЦИФІЧНИХ ПЕПТИДІВ НА ДЕЯКІ ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ ЦИСПЛАТИН-ІНДУКОВАНОГО УРАЖЕННЯ НИРОК**

Т. С. Щудрова, І. І. Заморський.....37

Влияние органоспецифических пептидов на некоторые звенья
патогенеза цисплатин-индуцированного поражения почек /
Т. С. Щудрова, И. И. ЗаморскийInfluence of the organospecific peptides on some pathogenetic mechanisms
of the cisplatin-induced kidney injury / T. S. Shchudrova, I. I. Zamorskii**ВПЛИВ ЛІПІНУ ЯК ОСНОВИ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ФОРМИ КВЕРЦЕТИНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК У ЩУРІВ ПРИ БАГАТОРАЗОВОМУ ВВЕДЕННІ**

О. М. Горошко41

Влияние липина как основы липосомальной формы кверцетина
на функциональное состояние почек у крыс при многократном
введении / А. М. ГорошкоThe influence of lipin as a basis of quercetin liposomal form on kidney
function in rats after repeated administration / O. M. Goroshko

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФИТОПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ГОМЕОСТАЗА ОРГАНИЗМА ПРИ ПАТОЛОГИИ

Г. А. Корощенко, А. П. Гайдарова, Р. И. Айзман, М. А. Суботялов45

Можливість застосування фітопрепаратів для підтримання гомеостазу організму за патологічних умов / Г. А. Корощенко, А. П. Гайдарова, Р. І. Айзман, М. А. Суботялов

Possibility of intake phytopreparations for maintaining homeostasis at pathology / G. A. Koroshchenko, A. P. Gaydarova, R. I. Aizman, M. A. Subotylov

ВЛИИВ СТАТІ ТА РІЗНОГО РІВНЯ НАСИЧЕНОСТІ ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ СТАТЕВИМИ ГОРМОНАМИ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ІНТАКТНИХ ЩУРІВ

Н. І. Волощук50

Влияние пола и уровня насыщенности организма крыс половыми гормонами на функциональное состояние почек интактных крыс / Н. И. Волощук

Influence of gender and level of sex hormones on renal function of intact rats / N. I. Voloshchuk

ВЛИИВ ЛІОФІЛЬНОГО ПОРОШКУ М'ЯКОТІ КАВУНА НА СТАН ВИДІЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ДОКСОРУБІЦИНОВІЙ НЕФРОПАТІЇ

К. В. Монатко, В. Ю. Слесарчук, О. А. Подплетня56

Влияние лиофильного порошка мякоти арбуза на состояние выделительной функции почек крыс при экспериментальной доxorубициновой нефропатии / Е. В. Монатко, В. Ю. Слесарчук, Е. А. Подплетня

The effect of watermelon pulp lyophilized powder on the excretory renal function in rats with experimental doxorubicin-induced nephropathy / E. V. Monatko, V. Yu. Slesarchuk, E. A. Podpletia

РЕНАЛЬНІ ЕФЕКТИ ПРЕПАРАТІВ ЯГЛИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ (AEGOPODIUM PODAGRARIA L.) У ЩУРІВ ІЗ ПОРУШЕННЯМИ МЕТАБОЛІЗМУ, СПРИЧИНЕНИМИ ФРУКТОЗОЮ ТА ГІДРОХЛОРОТІАЗИДОМ

О. В. Товчига60

Ренальные эффекты препаратов сныти обыкновенной (Aegopodium podagraria L.) у крыс с нарушениями метаболизма, вызванными фруктозой и гидрохлортиазидом / О. В. Товчига

Renal effects of goutweed (Aegopodium podagraria L.) preparations in rats with the metabolic disorders induced by fructose and hydrochlorothiazide / O. V. Tovchiga

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ № 19397-9197 ПР від 21.09.2012 р.

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:
61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.
Тел./факс (057) 706-30-99.

Літературний редактор А. Л. Краснікова
Коректор А. Л. Краснікова

Підписано до друку 01.09.2014 р. Формат 60х84 1/8
Умов. др. арк. 9,3. Облік.-вид. арк. 10,76
Тираж 100 пр. Зам. № 14/05.

Віддруковано у друкарні ФОП Петров В. В.
Єдиний державний реєстр юридичних осіб та фізичних осіб-підприємців.
Запис № 24800000000106167 від 08.01.2009 р.
61144, м. Харків, вул. Гв. Широнінців, 79в, к. 137, тел. (057) 778-60-34.
E-mail: bookfabrik@rambler.ru